

Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias

Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

UETS 2006/02-4



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Plan de Calidad
del Sistema Nacional
de Salud



Ministerio de Sanidad y Consumo
IISG
Instituto de Estudios
715 de Tecnología Sanitaria
Instituto de Salud
Carlos III



SaludMadrid



Agencia Lain Entralgo
para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios

Comunidad de Madrid

Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias

Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

*Appropriateness Use Standards for Health
Technologies.*

*Efficacy and safety of pharmacological treatment for bipolar
disorder*

Autores: Rosa Dulanto Banda, Mercedes Reza Goyanes, Juan Antonio Blasco Amaro, Nerea Fernández de Larrea Baz

Dirección Técnica: Unidad de Evaluación Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Agencia Laín Entralgo.

Edita:

Agencia Laín Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Gran Vía, 27

28013 Madrid

España-Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo

© de los contenidos: Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid

ISBN: 978-84-451-3167-1

NIPO: 354-07-094-8

Depósito Legal: M-55209-2008

Produce: www.cege.es Eloy Gonzalo, 25, 1º izda. 28010 Madrid

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Dulanto Banda R, Reza Goyanes M, Blasco Amaro JA, Fernández de Larrea Baz N. Estándares de uso adecuado de Tecnologías Sanitarias. Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSC. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo; 2008. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS Nº 2006/02-04

Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias

Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

*Appropriateness Use Standards for Health
Technologies.*

*Efficacy and safety of pharmacological treatment for bipolar
disorder*

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

I. Resumen	7
II. Summary	9
III. Introducción	11
III.1. Diagnóstico y clasificación	11
III.2. Epidemiología y factores de riesgo	12
III.3. Tratamiento del trastorno bipolar	12
IV. Objetivos	17
IV.1. General	17
IV.2. Específicos	17
V. Metodología	19
V.1. Búsqueda bibliográfica	19
V.2. Criterios de selección de artículos	20
V.3. Extracción de datos	22
V.4. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	22
V.5. Síntesis de la evidencia científica	23
VI. Resultados	25
VI.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	25
VI.2. Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico	25
VII. Discusión	37
VIII. Conclusiones y recomendaciones	43
IX. Abreviaturas	45
X. Anexos	46
X.1. Anexo I. Características de los fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar	46
X.2. Anexo II. Revisiones Sistemáticas e Informes de Evaluación de Tecnologías incluidos	50
X.3. Anexo III. Tablas de evidencia de los ECA	60
X.4. Anexo IV. Escalas de valoración clínica utilizadas	91
X.5. Anexo V. Estudios incluidos	94
XI. Bibliografía	105

Resumen

Título: Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

Autor: Rosa Ana Milagros Dulanto Banda

Agencia: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo

Persona de contacto: Juan Antonio Blasco

Fecha: 2008

Idioma: Castellano

Tipo de publicación: Revisión sistemática (Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias)

Páginas: 106

Referencias: 117

Tipo de tecnología: tratamiento farmacológico.

Palabras clave: trastorno bipolar, tratamiento farmacológico, eficacia, seguridad.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de los distintos tratamientos farmacológicos del trastorno bipolar.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica sobre el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. Se buscaron informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas en diferentes bases de datos bibliográficas electrónicas (ACP Journal Club, COCHRANE RS, DARE/CRD, EMBASE, Medline, PASCAL, CINHALL, Iowa Drug Information Service), a través de los motores de búsqueda Ovid, CRD y PubMed, desde 1930 hasta 2007. Además se hizo la búsqueda en registros de ensayos clínicos y en páginas web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se incluyeron los estudios sobre cualquier fármaco realizados en población adulta de ambos sexos (no se incluyeron estudios en gestantes). Se extrajeron los datos relevantes de los estudios incluidos en la revisión y de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en los estudios seleccionados. Se evaluó la calidad de los estudios incluidos mediante una lista de verificación sobre la calidad de dichos estudios, tanto para revisiones sistemáticas como para ensayos clínicos. Se sintetizó la evidencia encontrada sobre eficacia y seguridad de la tecnología de forma sintética, ordenada y estructurada, en estilo narrativo y en forma de tablas de evidencia.

Resultados: Se encontraron 144 artículos, de los cuales después de revisar los títulos y los resúmenes quedaron 53 revisiones sistemáticas y metaanálisis potencialmente relevantes. Tras la revisión del texto completo de los estudios disponibles, 14 revisiones sistemáticas cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

7 de las revisiones estudiaban el tratamiento de los episodios agudos de manía e incluían 53 ensayos clínicos aleatorizados. Los fármacos estudiados fueron el litio, algunos anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos, loracepam, clonacepam y verapamilo. Sobre el tratamiento de los episodios de depresión se encontraron 3 revisiones sistemáticas que incluían en conjunto 14 ensayos clínicos aleatorizados. Los fármacos estudiados eran litio, antidepressivos de distintos grupos, lamotrigina, valproato y carbamacepina. 3 revisiones sistemáticas aportaron datos sobre el tratamiento preventivo. En ellas el número de ensayos clínicos aleatorizados incluidos fue de 16 y los fármacos estudiados: litio, carbamacepina, olanzapina, imipramina, valproato y lamotrigina.

En el tratamiento de los episodios agudos de manía, el litio, el valproato, la carbamacepina y varios antipsicóticos han demostrado mayor eficacia que placebo. En los episodios agudos de depresión existe controversia en cuanto a la eficacia y seguridad de la adición de fármacos antidepressivos al tratamiento con fármacos eutimizantes. Varios fármacos han demostrado mayor eficacia que placebo en la prevención de episodios agudos; el litio y el valproato parecen tener mayor eficacia en la prevención de episodios de manía, mientras que la lamotrigina parece ser más eficaz en la prevención de depresión.

Conclusiones: La evidencia científica de buena calidad disponible actualmente es escasa, especialmente sobre el tratamiento de los episodios agudos de depresión y sobre el tratamiento preventivo. Una de las limitaciones más importantes está en la aplicación de los resultados de los ensayos clínicos a la práctica clínica.

Hay varios ensayos clínicos en marcha que probablemente aporten resultados relevantes para algunas de las áreas en las que la evidencia actual es insuficiente.

Revisión externa: No

Summary

Title: Efficacy and safety of pharmacological treatment for bipolar disorder

Author: Rosa Ana Milagros Dulanto Banda

Agency: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS). Agencia Laín Entralgo.

Contact: Juan Antonio Blasco

Date: 2008

Language: Spanish

Type of publication: Systematic review (Appropriateness Use standards for Health Technologies)

Pages: 93

References: 117

Technology: Drug therapy

Keywords: bipolar disorder, drug therapy, efficacy, safety.

Objectives: To assess the efficacy and safety of different pharmacological therapies for bipolar disorder.

Methodology: We performed a systematic review of the available literature. Comprehensive electronic search strategies were developed to find health technology assessment reports and systematic reviews from 1930 to 2007 in the following databases: ACP Journal Club, COCHRANE RS, DARE/CRD, EMBASE, Medline, PASCAL, CINHALL and Iowa Drug Information Service. Clinical trials registers were also searched and web pages of health technology assessment agencies. Systematic reviews and health technology assessment reports about pharmacological therapy in adults of both genders were included (except those in pregnant women). Relevant data from included studies and from randomized controlled trials included in them were extracted. Methodological quality of systematic reviews and randomized controlled trials was assessed using checklists. Evidence about pharmacological treatment efficacy and safety was synthesized in a structured way and presented in evidence tables.

Outcomes: We identified 144 studies; after review of titles and abstracts, 53 systematic reviews and health technology assessment reports were selected to full text review; from these, 14 fulfilled inclusion and exclusion criteria.

7 out of 14 systematic review studied pharmacological therapy for acute mania, including 53 randomized controlled trials. Studied drugs were lithium, some anticonvulsivants, atypical antipsychotics, lorazepam, clonazepam and verapamil. 3 systematic reviews focused on the treatment of bipolar depression. They reviewed data from 14 randomized controlled trials about lithium, antidepressants (various groups), lamotrigine, valproate and

carbamazepine. There were 3 systematic reviews about the long-term treatment, including 16 randomized controlled trials. The studied drugs for this indication were: lithium, carbamazepine, olanzapine, imipramine, valproate and lamotrigine.

For the treatment of acute mania, lithium, valproate, carbamazepine and some antipsychotics have proven higher efficacy than placebo. For acute depression, some controversy exists about the efficacy and safety of the addition of an antidepressant to the treatment with an antimanic agent. For the prevention of acute episodes, some drugs have shown efficacy compared with placebo. Lithium and valproate seem to have higher efficacy for the prevention of manic than depressive episodes and lamotrigine higher efficacy for depressive episodes.

Conclusions: Scientific evidence of good quality is scarce, particularly for treatment of bipolar depression and for the long-term treatment. One of the main limitations is the applicability of results from randomized controlled trials to clinical practices.

There are some large multicentric ongoing randomized controlled trials. It is important to wait for the results of these studies in order to increase the consistency of actual evidence.

Peer review process: No

Introducción

El trastorno bipolar es un trastorno mental que se caracteriza por alteraciones en el estado de ánimo que incluyen desde episodios depresivos hasta cuadros de manía. Se estima que llega a afectar alrededor del 1,6% de la población mundial, siendo una causa importante de discapacidad y estando asociado a una mayor tasa de mortalidad que la población general, especialmente por el riesgo de suicidio¹. Suele ser diagnosticado a edades relativamente tempranas (antes de los 30 años) y la mayoría de casos tienden a la cronicidad. Debido a su complejidad clínica y diagnóstica, y a la falta de estudios y avances claros sobre el tema en los últimos años, la instauración de un tratamiento adecuado se hace difícil para el clínico, quedando en la actualidad pocas alternativas terapéuticas de eficacia comprobada.

Diagnóstico y clasificación

El trastorno bipolar, antes conocido como psicosis maníaco-depresiva, es un trastorno del estado de ánimo de curso complejo, que hace difícil el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico. Se caracteriza por episodios que van desde la depresión a la manía, incluidas las formas clínicas intermedias (como la hipomanía). Para establecer el diagnóstico, ninguno de estos episodios debe ser explicado por causas médicas, farmacológicas, tóxicas o por otra entidad psiquiátrica como esquizofrenia.

Las dos clasificaciones más utilizadas en el trastorno bipolar son la Clasificación Internacional de Enfermedades en su decima edición (CIE-10) y la cuarta edición revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR por sus siglas en inglés)². Aunque comparten algunas similitudes, tienen algunas diferencias como que la CIE-10 no diferencia entre tipo I y tipo II. Teniendo en cuenta ambas clasificaciones, el trastorno bipolar se puede dividir de la siguiente manera:

- Trastorno bipolar I (código CIE-10: F31): Se ha presentado en el curso clínico al menos 1 episodio maniaco o mixto.
- Trastorno bipolar II (código CIE-10: F31): Sólo han tenido episodios depresivos mayores y al menos un episodio hipomaniaco.
- Ciclotimia (código CIE-10: F34.0): Presenta numerosos períodos de síntomas depresivos e hipomaniacos que no cumplen criterios de episodios depresivos mayores, maniacos ni mixtos.
- Trastorno bipolar no especificado (código CIE-10: F31.9): Trastornos con características bipolares que no cumplen criterios para los anteriores.

Los episodios pueden estar separados por períodos de remisión en los que el paciente tiene síntomas leves o permanece asintomático. Cuando estos episodios se dan 4 o más veces en 1 año, se habla de ciclación rápida.

Tanto la depresión severa como la manía pueden acompañarse de síntomas psicóticos. Finalmente, casi todos los casos evolucionan a la cronicidad y, si bien entre el 20% y el 30% no son completamente funcionales en los períodos de remisión entre episodios de manía y/o depresión, la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar son tratados con éxito y vuelven a tener vidas normales.

Epidemiología y factores de riesgo

La prevalencia mundial del trastorno bipolar es variable, según los métodos utilizados para su medición. El DSM-IV presenta cifras de entre el 0,4% y el 1,6%, para el tipo I y de 0,6% para el tipo II. Algunas fuentes³ estiman hasta un 10,9% de prevalencia del trastorno bipolar tipo II. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta patología se encuentra entre las primeras diez causas de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD) en adultos de 15 a 44 años en países desarrollados⁴.

La distribución de la enfermedad es igual entre hombres y mujeres (aunque existe controversia sobre si el trastorno bipolar tipo II es más frecuente en mujeres); sin embargo, el curso clínico suele ser distinto.

No hay diferencias entre razas (aunque algunos estudios indican una mayor frecuencia en personas de raza negra). Existe una asociación con la presencia de antecedentes familiares de trastorno bipolar.

El trastorno bipolar suele aparecer alrededor de los 20 años, siendo poco frecuente el diagnóstico después de los 30. La tasa de mortalidad estandarizada es de 2,5 en hombres y de 2,7 en mujeres, comparada con la población general^{5,6}. Las principales causas de mortalidad en pacientes con trastorno bipolar son las enfermedades cardiovasculares, el suicidio y el cáncer⁵. El riesgo de suicidio en pacientes con trastorno bipolar I es de 10% a 15%¹.

Tratamiento del trastorno bipolar

El principal reto para los clínicos es encontrar la estrategia de tratamiento más apropiada para cada individuo. Algunos puntos relevantes a tener en cuenta son:

- Todo paciente con trastorno bipolar debe recibir un estabilizador del ánimo como base, aun si está en episodio depresivo o asintomático.

- Las demoras o confusiones en el diagnóstico muchas veces retrasan el inicio del tratamiento más adecuado.
- La alta comorbilidad, principalmente de trastornos de ansiedad y abuso de sustancias, y los efectos secundarios de los tratamientos disponibles actualmente hacen aún más compleja la elección de una terapia.
- La falta de adherencia al tratamiento es un factor de riesgo importante para las recaídas. La terapia psicológica complementaria mejora el cumplimiento terapéutico y la adaptación de pacientes y familiares a la enfermedad.

Teniendo en cuenta que la depresión es la alteración de ánimo más frecuente en esta enfermedad, es muy posible que varios de los pacientes reciban sólo tratamiento antidepresivo, sobretodo en las etapas tempranas de la patología, por lo que corren el riesgo de hacer cuadros de manía o hipomanía. Por ello es muy importante preguntar por cuadros de manía o hipomanía antes de iniciar un tratamiento antidepresivo como monoterapia.

La terapéutica disponible del trastorno bipolar incluye tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Se ha demostrado que existen tratamientos que son efectivos a corto plazo, mientras que otros se utilizan a largo plazo, según el cuadro clínico de cada paciente. Las indicaciones de estos dependerán del tipo de trastorno, la comorbilidad, la agudeza del cuadro, la gravedad de los síntomas, el episodio predominante y los efectos adversos.

Tratamiento farmacológico

Es la mejor opción terapéutica hasta el momento. Sus indicaciones varían según se trate de episodios depresivos, episodios maniacos, episodios mixtos, ciclos rápidos o terapia de mantenimiento. Los principales fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar son el litio, los antidepresivos, los antipsicóticos (típicos y atípicos) y los antiepilépticos. Las indicaciones de algunos de estos fármacos están resumidas en la tabla 1. En el anexo I se recogen además las principales características de cada fármaco en cuanto a las dosis, efectos secundarios, necesidad de monitorización, interacciones y toxicidad.

Tabla 1. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

Categoría	Fármaco	Indicaciones
Litio		<ul style="list-style-type: none">• Manía pura.• Terapia de mantenimiento (previene episodios maniacos o depresivos).• Trastornos depresivos recurrentes.
Antipsicóticos	Olanzapina	<ul style="list-style-type: none">• Tratamiento de los síntomas psicóticos del trastorno bipolar.• Tratamiento agudo en episodio maniaco, asociado al litio o al ácido valproico.• En cicladores rápidos que no se controlan con litio y/o ácido valproico, se puede combinar uno de ellos con un antipsicótico.
Anticonvulsivantes	Ácido Valproico/ Valproato semisódico	<ul style="list-style-type: none">• De segunda elección después del litio, en el tratamiento agudo de los episodios de manía y en cicladores rápidos.• Como tratamiento de mantenimiento en pacientes refractarios al litio, en combinación con éste, especialmente en episodios mixtos o en cicladores rápidos.
	Carbamacepina	<ul style="list-style-type: none">• En episodios maniacos o mixtos añadida al tratamiento de elección, cuando éste no logre controlar los síntomas.• Como alternativa al litio y al ácido valproico, en la fase de mantenimiento.
	Lamotrigina	<ul style="list-style-type: none">• Segunda línea en la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Adaptado de <http://www.fisterra.com/guias2/bipolar.asp>

Los únicos anticonvulsivantes que han recibido indicación para el trastorno bipolar por parte de la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) son el divalproex sodium (combinación de ácido valproico y valproato sódico, cuya presentación comercial en España es DEPAKINE® CHRONOSPHERE Granulado de liberación modificada), la carbamacepina de liberación prolongada en el tratamiento de la manía aguda, y la lamotrigina como terapia de mantenimiento. A pesar de ello, muchos antiepilépticos se utilizan sin una indicación precisa como agentes antimanía o tratamientos coadyuvantes.

Ni la gabapentina ni el topiramato han demostrado su efecto como estabilizadores del ánimo, aunque actualmente son utilizados en el trastorno bipolar sin indicaciones claras, a veces como coadyuvantes.

De todos los fármacos estudiados hasta el momento, el litio continúa siendo el tratamiento de primera línea en el trastorno bipolar desde hace más de cincuenta años.

Existen circunstancias que requieren consideraciones especiales a la hora de elegir el tratamiento más adecuado:

- Embarazo: Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos a aquellas mujeres en edad fértil en tratamiento, debido a que muchos de los fármacos usados son teratogénicos. Durante la gestación se valorarán el riesgo de recaída tras suspender el fármaco y el riesgo de teratogénesis a fin de tomar una decisión. Por otro lado, la posibilidad de recurrencia en el posparto es de hasta un 50%, sin que esté demostrado el efecto preventivo del litio en esta etapa. Finalmente es necesario tener en cuenta que todos los medicamentos recomendados en el trastorno bipolar se excretan por la leche materna.
- Ciclación rápida: Es una de las situaciones de más difícil manejo en el trastorno bipolar. Es importante evitar o suspender los factores que pudieran estar desencadenando una ciclación rápida, como el consumo de alcohol u otras sustancias tóxicas, incluso el tratamiento con antidepresivos. Se puede iniciar la terapia con litio o ácido valproico y, si no responde, combinarlos o asociar uno de ellos a un antipsicótico.

Tratamiento no farmacológico

- Terapia electroconvulsiva (TEC): Se recomienda para conseguir la mejoría rápida y a corto plazo sólo en los casos de:
 - Síntomas graves que no remiten con otros tratamientos adecuados;
 - Riesgo de la vida del paciente debido a su patología: depresión grave, catatonía, episodio maniaco grave y/o prolongado.
- Psicoterapia (educacional, cognitivo-conductual, familiar): las intervenciones psicológicas, individuales y estructuradas, están indicadas en pacientes relativamente estables, pero que pueden estar presentando síntomas afectivos leves a moderados durante su remisión. También se recomiendan intervenciones educacionales y psicosociales enfocadas a la familia.

Otros tratamientos

En la última década estudios en campos tan variados como diagnóstico por imagen (RMN), genética, alimentación (ácidos grasos omega 3), nanotecnología y farmacología básica están ayudando a esclarecer la etiología, la clínica y las alternativas en el tratamiento del trastorno bipolar.

Este informe revisa la información derivada de ensayos clínicos aleatorizados que comparan diferentes fármacos en el tratamiento del trastorno bipolar, con el fin de aportar evidencia científica actualizada y de calidad adecuada sobre la eficacia y seguridad de los distintos fármacos utilizados para el tratamiento de dicha patología.

Objetivos

General

Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en sus diferentes presentaciones clínicas.

Específicos

- Determinar la eficacia y la seguridad del litio en el tratamiento agudo (manía o episodios depresivos) y de mantenimiento del trastorno bipolar, como monoterapia o terapia combinada.
- Evaluar la eficacia y la seguridad de los anticonvulsivantes en el tratamiento agudo y de mantenimiento del trastorno bipolar, como monoterapia o tratamiento adyuvante.
- Determinar la eficacia y seguridad clínica de los antipsicóticos (atípicos y clásicos) en el tratamiento agudo de la manía, con o sin psicosis, y como terapia de mantenimiento del trastorno bipolar.
- Evaluar la eficacia y la seguridad de los antidepresivos en el tratamiento agudo de los cuadros depresivos, y como profilaxis para evitar su recidiva en pacientes con trastorno bipolar.
- Evaluar la eficacia y la seguridad de los ansiolíticos en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar.
- Determinar la mejor alternativa terapéutica para presentaciones clínicas del trastorno bipolar de difícil tratamiento: cuadros mixtos y ciclos rápidos.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda de informes de evaluación de tecnologías sanitarias en las diferentes Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias españolas, a través de sus páginas web, y en Agencias de Evaluación de otros países mediante la base de datos de la INAHTA (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías).

También se buscaron revisiones sistemáticas en las bases de datos DARE, Cochrane Database of Systematic Reviews, ACP Journal Club, EMBASE, Medline (R), Medline (R) In Process, PASCAL, CINHALL, Iowa Drug Information Service (a través de Ovid, CRD y PubMed).

Estrategia de búsqueda: Realizada el 9 y el 14 de agosto de 2007 y actualizada el 29 de septiembre de 2007. Límites: en algunos casos, Systematic Review o review, adultos. La tabla 2 resume la estrategia de búsqueda utilizada.

Motor y criterios de búsqueda	Bases de datos	Términos de búsqueda
OVID: 1. bipolar disorder.mp. [mp=ti, ot, ab, tx, kw, ct] 2. limit 1 to systematic reviews [Limit not valid in: ACP Journal Club, DARE; records were retained] 3. limit 2 to therapeutics [Limit not valid in: CDSR, DARE; records were retained]	EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to July/August 2007	"Bipolar disorder"
	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 3rd Quarter 2007	"Bipolar disorder"
	EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2007	"Bipolar disorder"
	EBM Reviews Full Text - Cochrane DSR, ACP Journal Club, and DARE All	"Bipolar disorder"
	CINHAL - Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature 1	"Bipolar disorder"
	EMBASE 1996 to 2007 Week 32	"Bipolar disorder" and "Systematic review"
	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations	"Bipolar disorder" and review
	Iowa Drug Information Service 1966 to July 2007	"Bipolar disorder"
PASCAL Biomed January 2003 to July 2007		"Bipolar disorder" and "Systematic review"
PUBMED: Bipolar Disorder/drug therapy[Mesh] AND "Review" "[Publication Type] Limit: Adults	MEDLINE(R) 1950 to September Week 4 2007	Bipolar Disorder/drug therapy AND "Review"

Criterios de selección de artículos

Criterios de inclusión

Se incluyeron los estudios que presentaban las características definidas a continuación:

Intervención

En todos los casos, los fármacos incluidos (anticonvulsivantes, antidepresivos, antipsicóticos, litio o ansiolíticos) deben haber sido aprobados para su uso en humanos. Los medicamentos incluidos en el estudio son:

- Litio (diferentes presentaciones).
- Antipsicóticos: Aripiprazol, Clorpromazina, Clozapina, Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona, Sulpiride, Ziprasidona.
- Benzodiazepinas: Clonazepam, Lorazepam.
- Anticonvulsivantes: Carbamazepina, Lamotrigina, Valproato, Valproato Semisódico – Divalproex.
- Antidepresivos: IMAO (Deprenyl-Selegilina, Tranilcipromina), IRMAO (Moclobemida), ISRS/ISRSN (Fluoxetina, Paroxetina, Venlafaxina) y Tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina).

Algunos otros fármacos que no están en la lista fueron revisados en una primera fase pero fueron excluidos finalmente del análisis por no cumplir, en sus respectivos estudios, los criterios de inclusión definidos más adelante.

- Estudios que comparan fármacos de las familias terapéuticas mencionadas (monoterapia o adyuvante) con placebo en el tratamiento agudo o en la terapia de mantenimiento del trastorno bipolar.
- Estudios en los que se comparan fármacos de las familias terapéuticas mencionadas (monoterapia o adyuvante) entre si en el tratamiento agudo del trastorno bipolar o en la terapia de mantenimiento del trastorno bipolar.
- Estudios en los que se evalúa el potencial del litio en la prevención de conductas suicidas, comparado con placebo u otros fármacos.

Población

Adultos de ambos sexos, con diagnóstico de alguna de las presentaciones del trastorno bipolar según criterios de DSM-III, DSM-IV, DSM-IV (R), de CIE-9 o de CIE-10, acompañados o no de síntomas psicóticos o de agitación y con presentaciones de episodios puros de manía o depresión o

de cuadros mixtos, en fase aguda o en remisión. Los estudios en los que se incluyó además a pacientes con otros diagnósticos sólo fueron tenidos en cuenta en este informe si era posible separar con claridad al grupo con trastorno bipolar.

Variables de resultado

Resultados a corto plazo

- Control de los episodios agudos (manía aguda, psicosis, inicio de depresión severa).
- Respuesta al tratamiento: mejoría de la sintomatología o del estado general según diferentes escalas (Anexo IV), usualmente al menos del 50%, o porcentaje de remisión del cuadro.
- Ausencia de recaídas o recidivas.
- Reacciones adversas al medicamento (RAM).
- Tiempo de respuesta.
- Porcentajes de pacientes que abandonan el tratamiento (por RAM o por falta de cumplimiento).

Resultados a largo plazo

- Disminución de las tasas de suicidio o de conductas suicidas.
- Disminución de recaídas.
- Atenuación de los síntomas, mejoría de las funciones sociales y en el estado general.
- Tasas de admisión hospitalaria o en centros especializados.
- Inducción de manía o hipomanía (viraje).
- Toxicidad por la medicación o RAM.
- Abandono del tratamiento por cualquier causa, por RAM o por falta de cumplimiento.
- Tasas de mortalidad (generales y específicas).
- Necesidad de tratamiento adicional.

Diseño de los estudios

Sólo se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis que se basaran en ensayos clínicos aleatorizados (ECA). También se incluyeron informes de evaluación que incluyeran principalmente estudios de este tipo.

Criterios de exclusión

- Revisiones no sistemáticas.
- Revisiones sistemáticas en las que no se incluía al menos un ECA sobre el tema a revisar.
- Estudios hechos sólo en niños, adolescentes o adultos mayores, así como aquellos en gestantes.
- Estudios con bajo grado de cumplimiento de los criterios de calidad tal como se detalla en el apartado sobre la evaluación de la calidad.
- Estudios que no separaban los resultados de pacientes con trastorno bipolar del resto de diagnósticos, en caso de que hubieran incluido varios grupos diagnósticos.

Extracción de datos

De las revisiones sistemáticas e informes de evaluación de tecnologías que cumplían los criterios de selección, se extrajeron las características principales junto con sus conclusiones (Anexo II) y los datos relevantes de los ensayos clínicos incluidos en dichos estudios (Anexo III). Los datos a extraer fueron previamente establecidos y se recogieron en una tabla específica para cada categoría diagnóstica. Los datos extraídos para cada ECA fueron:

- Revisión sistemática a la que pertenece el ECA
- Duración del ECA
- Autor y año del ECA
- Diseño y tamaño muestral del ECA
- Intervención (fármaco utilizado y su comparador)
- Monoterapia o terapia combinada
- Resumen de los resultados del ECA
- Datos de seguridad
- Observaciones

Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

Se llevó a cabo una lectura crítica para evaluar la validez interna y externa. Para ello se utilizó una lista de verificación con preguntas sobre la metodología empleada en cada revisión sistemática, las características de los estudios incluidos (selección de la población, doble ciego, aleatorización, seguimien-

to, análisis, resultados), la descripción de la población, resultados, herramientas de medición y adecuación del metanálisis.

Para cumplir los criterios de inclusión se tuvo en cuenta la aportación de información sobre los objetivos del estudio, la metodología de la búsqueda (fechas y períodos, idiomas, términos de búsqueda, límites, bases de datos, registros y motores de búsqueda utilizados, intentos de hallar literatura gris, número de revisores y formas de consensuar discrepancias), los criterios de inclusión y de exclusión utilizados (población, tipos de intervención, resultados, diseño(s) del estudio) y la presentación de tablas de extracción de datos y referencias de los estudios incluidos y excluidos (y el porqué de la exclusión, cuando fuera posible).

Como criterios de calidad se consideró el uso de herramientas para evaluar la validez y la heterogeneidad, así como la adecuación de hacer un metaanálisis o presentar los datos como síntesis narrativa.

Se utilizó la versión española de la guía de Oxman *et al.*⁷ para las revisiones sistemáticas a fin de facilitar la determinación de la calidad de los estudios.

Síntesis de la evidencia científica

A partir de la información extraída se sintetizó la evidencia encontrada de forma ordenada y estructurada, categorizándola según el grupo terapéutico y la clasificación diagnóstica de los pacientes del estudio.

No se realizó ningún metaanálisis debido a la falta de datos suficientes en algunos casos, y en otros a la heterogeneidad de las intervenciones, los criterios de inclusión de cada estudio, las herramientas de medición de los resultados y otras variables determinantes.

Cuando los autores de la revisión presentaron los resultados en población infantil, adolescente o geriátrica por separado, dichos resultados fueron excluidos de la síntesis y de las conclusiones.

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica

Al introducir los términos para la búsqueda (Tabla 2) en la primera etapa, se encontraron 144 artículos. Después de revisar los títulos y los *abstracts*, quedaron 53 revisiones sistemáticas y metaanálisis potencialmente relevantes. Se revisó exhaustivamente el texto completo de estas publicaciones cuando éste estuvo disponible y se evaluó su calidad. De ellas, 14 cumplieron los criterios de selección (Anexo V). Los motivos de exclusión fueron los siguientes: 4 RS fueron excluidas por estar escritas en idiomas que no fue posible interpretar o traducir (japonés, holandés, italiano y polaco), 3 por no ser posible conseguir el texto completo, y las demás por presentar una calidad metodológica insuficiente.

Eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico

Las principales características metodológicas de las RS e IETS incluidos, junto con sus conclusiones principales, están resumidas en el anexo II.

Los resultados sobre eficacia y seguridad de cada ECA incluido en las anteriores RS e IETS fueron resumidos en tablas de evidencia (Anexo III). A continuación se presentan los principales resultados, ordenados en función de cada una de las fases de la enfermedad y para cada grupo farmacológico, según la figura 1.

Figura 1. Fases del trastorno bipolar y grupos farmacológicos estudiados				
Efectos adversos				
Litio	Benzodiacepinas	Antipsicóticos	Anticonvulsivantes	Antidepresivos
Episodios agudos				
Manía		Depresión		
Continuación o mantenimiento				
Prevención de nuevos episodios		Prevención de recaídas (dentro de episodios agudos)		
De manía	De cualquiera de 2		De depresión	

Tratamiento agudo

Episodios agudos de manía e hipomanía

Se incluyeron aquellas revisiones sistemáticas que evaluaran ECA sobre litio, antipsicóticos (clásicos y de nueva generación), anticonvulsivantes o benzodiazepinas comparados con placebo o entre ellos, en el tratamiento agudo de los episodios de manía, solos o como tratamiento combinado.

Tras las dos fases de lectura llevadas a cabo para la selección de los estudios, una primera de los resúmenes y títulos y una segunda del texto completo, se incluyeron 7 revisiones sistemáticas (Mensink, 2004, Scherk, 2007, Perlis, 2006, Macritchie, 2003, Poolsup, 2000, Rendell, 2006 y Curtin, 2004) y 2 IETS (Shukla, 2001 y Bridle, 2004).

El número de ECA incluidos entre todas las revisiones sistemáticas e IETS fue de 53. El número de pacientes incluidos en cada ECA varió entre 12 y 453, siendo la mediana 136 pacientes. De los 53 ECA, 23 incluían expresamente pacientes con cuadros mixtos (manía asociada a síntomas depresivos), 3 excluían a dichos pacientes y en los demás no se especificaba si se incluían o no pacientes con episodios mixtos. La mayoría de los ECA (43) estudiaban fármacos en monoterapia y 10 en terapia combinada con otros fármacos. En general, las dosis de fármacos utilizadas fueron las recomendadas por los prospectos o las agencias de medicamentos, como la FDA. La mayoría de los ECA aportan resultados medidos a las 3 semanas de tratamiento.

La mayoría de los estudios habían sido financiados por la industria farmacéutica.

Antipsicóticos atípicos y estabilizadores del ánimo

Entre todas la RS e IETS que abordaban el tratamiento con estos fármacos, incluían 13 ECA que comparaban un antipsicótico atípico (olanzapina, aripiprazol, ziprasidona, quetiapina) con placebo, 6 ECA que comparaban un antipsicótico atípico (quetiapina, olanzapina, risperidona) con carbamacepina, litio o valproato en monoterapia y 2 un antipsicótico atípico (aripiprazol, olanzapina) con uno clásico. 6 ECA comparaban un antipsicótico atípico (olanzapina, ziprasidona, quetiapina) con placebo y 2 un antipsicótico atípico con uno clásico, en terapia combinada.

La mayoría de las RS e IETS (Bridle, 2004, Poolsup, 2000, Shukla, 2001, Perlis, 2006, Scherk, 2007 y Rendell, 2006) realizaron un metaanálisis con esta información. El estudio Poolsup, 2000 incluyó ECA de pequeño tamaño muestral y desagregó a su vez por resultados, haciendo los tamaños muestrales finales más pequeños aún.

La duración del tratamiento varió entre 3 y 6 semanas, con estudios que iban hasta las 12 semanas, con cortes a las 3 semanas que fueron los utilizados para el análisis. La única excepción fue el ECA Meehan, 2001 que midió los resultados a las veinticuatro horas. Los resultados para evaluar la respuesta y remisión se basaron, en la mayoría de casos, en los resultados de cuestionarios como CGI-BP y BPRS (y sus diferencias medias ponderadas) y la disminución del 50% en el cuestionario YMRS, además de algunas otras pruebas (PANSS, MADRS), en los tiempos de respuesta y en las tasas de abandono por cualquier motivo.

El litio fue superior al placebo y su eficacia fue comparable a la de los antipsicóticos, sin diferencias en las tasas de abandono, excepto en los casos de quetiapina y risperidona en los que los resultados no fueron considerados debidamente “transparentes” o suficientes, o en el de olanzapina que, aun con una respuesta más favorable, no daba datos para calcular los intervalos de confianza. El tratamiento combinado más eficaz, con menor tiempo de respuesta y mayor número de remisiones, fue el de litio junto con olanzapina, aunque hubo mayor incidencia de efectos adversos, sobre todo debidos a la olanzapina. Los otros tratamientos adyuvantes asociados al litio no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos, aunque siempre fueron mejores que al asociarlo con placebo. En cuanto a la seguridad clínica, el litio fue causa más frecuente de temblor que los otros fármacos.

Litio y anticonvulsivantes

En las RS Bridle, 2004, Macritchie, 2003 y Poolsup, 2000 tres de los ECA incluyeron comparaciones de litio con valproato, en todos los casos como monoterapia. Las dosis de litio utilizadas estuvieron dentro del rango terapéutico recomendado, y el tratamiento se administró entre 10 días y 3 semanas. Los cuestionarios utilizados para medir la eficacia fueron YMRS, GAS y SADS-C MRS. Los resultados también se midieron como frecuencia de remisión, abandono por cualquier causa y efectos adversos. En algunas subescalas del cuestionario SADS-C MRS los resultados favorecen al valproato (mayor actividad, menor necesidad de sueño). Según los demás resultados evaluados, la eficacia y las tasas de abandono (por efectos adversos o fallo del tratamiento) con ambos medicamentos son similares.

Dos ECA comparaban el valproato con placebo. En ambos el anticonvulsivante presentó mayor eficacia, sin diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de los efectos adversos estudiados. Un ECA comparaba valproato con haloperidol en monoterapia. No encontró diferencias estadísticamente significativas en eficacia, aunque el tamaño muestral era pequeño (N=42); haloperidol presentó mayor incidencia de síntomas extrapiramidales.

Hay poca evidencia sobre la eficacia de la carbamazepina (un único ECA de pequeño tamaño) y la lamotrigina (ninguno de los ECA incluidos en las RS sobre el tratamiento agudo del episodio de manía estudiaba el efecto de dicho fármaco) en adultos como tratamiento de la manía aguda.

Benzodiazepinas y estabilizadores del ánimo

Curtin, 2004 revisó ensayos en los que se evaluó el tratamiento agudo de la manía, con o sin síntomas psicóticos, con benzodiazepinas. Los 7 ECA hallados incluyeron en su análisis al clonazepam y al lorazepam, tanto como tratamiento único como adyuvante, frente a placebo, litio o haloperidol o entre ambas benzodiazepinas entre sí. Esta revisión sistemática se basó en el modelo bayesiano y utilizó más de un modelo analítico para distintos escenarios supuestos sobre los efectos (fijos o aleatorios).

La duración del tratamiento varió entre 1 y 28 días. Los resultados para evaluar la respuesta y remisión se basaron, en la mayoría de casos, en los resultados de los cuestionarios CGI, BPRS, MSRS (y sus diferencias medias ponderadas), en los tiempos de respuesta y en las tasas de abandono por cualquier motivo.

Según esta revisión (Curtin, 2004), la mayor eficacia en el tratamiento agudo de episodios de manía (usualmente acompañados de síntomas psicóticos), la tendría el haloperidol, seguido del clonazepam y el litio. El lorazepam resultó tener la eficacia más baja, aunque fue utilizado a dosis equivalentes menores que el clonazepam. Éste último presentó mayor seguridad clínica que el haloperidol. Los pequeños tamaños muestrales, las diferentes dosis utilizadas y los distintos diseños de los ECA incluidos en esta revisión serían algunas de sus limitaciones, por lo que sus conclusiones deben tomarse con precaución.

Antipsicóticos clásicos y estabilizadores del ánimo

En 7 de las RS (Bridle, 2004, Mensink, 2004, Scherk, 2007, Shukla, 2001, Poolsup, 2000, Rendell, 2006 y Perlis, 2006) se incluyeron 9 ECA con antipsicóticos clásicos (clorpromazina o haloperidol) en alguna de sus ramas, comparado con placebo, litio o valproato como monoterapia, y con litio o lorazepam como terapia combinada.

El seguimiento se realizó entre 6 días y 3 semanas. Los resultados para evaluar la respuesta y remisión se basaron, en la mayoría de casos, en los resultados de cuestionarios como YMRS, BPRS, o MSRS (ya sea como diferencias medias ponderadas o como tasa de respuesta, definida como mejoría del 50% o más en la puntuación). También se midieron en algunos casos los tiempos de respuesta y las tasas de abandono por cualquier motivo.

El haloperidol resultó ser más efectivo que el placebo y tan efectivo como el litio o el valproato en el tratamiento agudo de episodios de manía, sobre todo cuando estos estuvieron acompañados de síntomas psicóticos

(aunque no en todos los ECA esta variable fue reflejada). Como terapia adyuvante resultó más eficaz asociado con el litio comparado con litio y lorazepam. Añade además un efecto sedante en casos de agitación. Su seguridad clínica incluye efectos adversos como los síntomas extrapiramidales, más frecuentes que con placebo, litio o valproato.

La clorpromazina fue menos efectiva que el litio, según los resultados medidos a las 3 semanas de varios ECA de pequeño tamaño (entre 14 y 80 pacientes).

Verapamilo y litio

Una de las RS (Poolsup, 2000) incluyó entre otros, 2 ECA de pequeño tamaño (23 y 40 pacientes) que evaluaban la eficacia del verapamilo con respecto al litio en el tratamiento de episodios agudos de manía. Uno de ellos no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos en la mejoría en la puntuación en la escala BPRS y en el otro, el litio consiguió una mayor mejoría en la puntuación en dicha escala que el verapamilo. En ambos el litio se asoció con mayor incidencia de efectos adversos, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Episodios agudos de depresión

Se incluyeron aquellas revisiones sistemáticas que evaluaran ECA sobre litio, anticonvulsivantes o antidepresivos comparados entre sí o con placebo, en el tratamiento agudo de los episodios de depresión, solos o como tratamiento combinado.

Tras dos niveles de lectura crítica, realizados en dos fases (resúmenes y títulos en la primera y texto completo en la segunda), quedaron 3 revisiones sistemáticas (Hadjipavlou, 2004, Gijsman, 2004 y Crossley, 2007).

El número de ECA incluidos entre las 3 RS fue de 14. La mayoría de ellos no diferenciaban entre trastorno bipolar tipo I y tipo II, puesto que se llevaron a cabo antes de que el trastorno bipolar de tipo II se convirtiese en una entidad diagnóstica, en 1994. Entre los ECA realizados posteriormente, la mayoría incluyeron pacientes con trastorno bipolar tipo I y tipo II.

En general, las dosis utilizadas fueron las recomendadas por los prospectos o las agencias de medicamentos, como la FDA. La duración de los estudios osciló entre 2 y 10 semanas.

En los estudios en los que se evaluó la inducción de manía durante el tratamiento de episodios depresivos (*switch*) hubo poco consenso sobre la definición de inducción.

Litio y anticonvulsivantes

Dos de las RS (Gijsman, 2004 y Crossley, 2007) hallaron 2 ECA relacionados con litio y anticonvulsivantes como el valproato en el tratamiento a cor-

to plazo de los episodios depresivos en el trastorno bipolar. Las características de los ECA encontrados no permiten obtener conclusiones relevantes, debido al bajo número de pacientes incluidos (27 y 40) y a que se analizaron conjuntamente los pacientes con trastorno bipolar de tipo I y los de tipo II.

Antidepresivos y estabilizadores del ánimo

Entre las 3 RS había incluidos 14 ECA, en los que se comparó con placebo a los siguientes antidepresivos: fluoxetina, paroxetina, imipramina, tranilcipromina, venlafaxina y deprenil. Se compararon entre ellos los siguientes antidepresivos: imipramina, fluoxetina, paroxetina, desipramina, bupropion, moclobemida, tranilcipromina, fluvoxamina, idazoxan y clomipramina. Finalmente los antidepresivos amitriptilina y paroxetina fueron comparados con litio, sulpiride o valproato (como monoterapia o tratamiento combinado). La mayoría de los estudios aportaban un nivel de evidencia bajo (en la mayoría de casos por un tamaño muestral pequeño que sí permitió, en el metaanálisis, sacar conclusiones como grupo más que como fármaco en sí).

La duración de los estudios fue de 4 a 10 semanas en lo que al tratamiento del episodio agudo se refiere (algunos tenían un período de seguimiento más largo, cuyos resultados corresponderían al tratamiento preventivo).

En los 4 ECA que evaluaron la respuesta clínica de algún antidepresivo (fluoxetina, imipramina, tranilcipromina o deprenil) comparado con placebo, como monoterapia o combinada (con olanzapina), se encontró un efecto global a favor de los antidepresivos en cuanto a la tasa de respuesta. El número de pacientes que sería necesario tratar con antidepresivos para conseguir una respuesta clínica sería de 4,2 (IC95% entre 3,2-6,4). La tasa de remisión también fue superior con los antidepresivos que con placebo (2 estudios). Hay cierta evidencia de que los antidepresivos menos efectivos son los antidepresivos tricíclicos, los cuales también parecen asociarse a un mayor riesgo de inducción de manía. La tasa de abandono del estudio durante el tratamiento con antidepresivos fue menor que con placebo.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la aparición o inducción de episodios de manía durante el tratamiento con distintos antidepresivos como imipramina, tranilcipromina, fluoxetina o paroxetina. Si embargo, el número de eventos (episodios de manía y/o hipomanía) fue pequeño en la mayor parte de los ensayos, por lo que la potencia para detectar posibles diferencias es limitada. Podría ser necesario realizar estudios dirigidos a estudiar este aspecto, que incluyan un mayor número de pacientes para poder obtener resultados más concluyentes. En especial faltan estudios que evalúen este riesgo en fármacos de los grupos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la monoamino oxidasa. Asimismo, tampoco existe evidencia suficiente sobre si los estabili-

zadores del ánimo, como el litio pueden proteger contra el posible riesgo de inducción de manía por el tratamiento antidepresivo en TB.

Hacen falta más estudios de buena calidad que evalúen la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento agudo de los episodios depresivos del TB. Los antidepresivos sobre los que existe cierta evidencia de su eficacia en el tratamiento agudo de la depresión bipolar son la venlafaxina y la fluoxetina.

Del mismo modo, existe cierta evidencia de que el valproato puede ser efectivo en el tratamiento agudo de los episodios de depresión en pacientes con trastorno bipolar.

No hay evidencia suficiente sobre cuál es la mejor estrategia terapéutica en el tratamiento de la depresión bipolar, especialmente en cuanto a la combinación o no de antidepresivos y estabilizadores del ánimo.

Tratamiento preventivo

La evolución del trastorno bipolar tras un episodio agudo puede dividirse en una fase aguda de recuperación, que dura aproximadamente los 2 meses que suele tardar en recuperarse el paciente de un episodio agudo, seguida de una fase de continuación, entre los 2 y los 6 meses, período durante el cual aún está activo el curso natural de la enfermedad y si se suspende el tratamiento ocurriría una recaída del episodio agudo. Por último, después de los 6 meses empieza la fase de mantenimiento, en la cual el episodio ya está resuelto y en caso de que ocurriera un episodio agudo, éste sería un episodio nuevo, independiente del anterior (recurrencia).

Derivado de las fases anteriores, el tratamiento preventivo del trastorno bipolar se puede clasificar en dos:

1. Prevención de la aparición de nuevos episodios: tiene como objetivo evitar la aparición de episodios de (hipo)manía o depresión en pacientes considerados eutímicos (recuperados de un episodio agudo o estables durante años); este tipo de tratamiento suele ser estudiado mediante un diseño más generalizable y el fármaco en estudio se utiliza para evitar un episodio nuevo (recurrencia).
2. Prevención de recaídas de episodios agudos: tiene como objetivo evitar recaídas de la enfermedad en pacientes controlados tras un reciente episodio agudo; los estudios dirigidos a este tipo de tratamiento se caracterizan por incluir a pacientes que durante un episodio agudo son tratados abiertamente con el medicamento en estudio y una vez recuperados, son aleatorizados para seguir dicho tratamiento o cambiar a placebo. Este “estudio de diseño enriquecido” es utilizado con frecuencia en los ECA y no es tan generalizable como el clásico diseño de pro-

filaxis, ya que se administra mientras el paciente aún está sintomático o no ha cedido el episodio del todo. Ambas definiciones se confunden entre sí en los estudios revisados, de tal manera que los términos pueden ser utilizados indistintamente⁸.

Prevención de recaídas de episodios agudos

Se incluyeron las revisiones sistemáticas que evaluaran estudios de tipo ECA sobre litio, antipsicóticos, anticonvulsivantes o antidepresivos comparados entre sí o con placebo, en el tratamiento preventivo de las recaídas por episodios de manía o de depresión, solos o como tratamiento combinado.

Tras dos niveles de lectura (resúmenes y títulos en el primero y texto completo en el segundo), quedaron incluidas 3 revisiones sistemáticas (Smith, 2007, Geddes, 2004 y Hadjipavlou, 2004).

En total incluían 9 ECA en los que se compararon con placebo el litio, la lamotrigina, la carbamacepina y la olanzapina; y se compararon con el litio la lamotrigina y la olanzapina, todos como monoterapia. Solo en un estudio se comparó la terapia combinada de olanzapina con litio o valproato frente a la monoterapia con litio o valproato. Se realizó metaanálisis en dos de las RS (Smith, 2007 y Geddes, 2004).

El tamaño muestral de los ECA varió entre 22 y 463. La mayor parte de los ensayos incluyó pacientes con trastorno bipolar tipo I, o bien fueron realizados con anterioridad a 1994, por lo que no se puede determinar esta característica en los pacientes incluidos. Uno de los ECA incluyó solo pacientes cicladores rápidos.

En el tratamiento preventivo del TB, el litio es el fármaco sobre cuya eficacia se dispone de una evidencia científica más sólida. Es eficaz en la prevención de recaídas de cualquier tipo y especialmente de episodios de manía. Uno de los riesgos del tratamiento con litio a largo plazo en el TB es la inducción de manía en caso de abandono repentino de la medicación, por lo que la capacidad de cada paciente para cumplir el tratamiento debe ser valorada a la hora de instaurar el mismo.

Otros fármacos como la lamotrigina también han demostrado en algunos ECA menores tasas de recaída por cualquier tipo de episodio (manía o depresión) comparado con placebo, así como menores tasas de abandono. Los resultados de un estudio (Calabrese, 2003) sugieren que su efecto podría ser mayor en la prevención de episodios de depresión que de manía. El litio se asoció con mayor incidencia de efectos adversos que la lamotrigina. En los ECA incluidos no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaída entre lamotrigina y litio.

La evidencia científica respecto a la carbamacepina como tratamiento a largo plazo para la prevención de recaídas es insuficiente para poder extraer conclusiones.

En un estudio reciente, la olanzapina resultó ser más eficaz que el placebo en la prevención de recaídas en general y de recaídas de tipo manía; en el caso de las recaídas tipo depresión la diferencia no fue estadísticamente significativa. Otro estudio encontró que la olanzapina combinada con litio o valproato fue más eficaz en reducir el riesgo de recaídas que la monoterapia con litio o valproato. Con respecto al litio, un estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaídas de cualquier tipo, aunque sí fue menor el riesgo de manía en el grupo tratado con olanzapina. En este estudio el grupo tratado con olanzapina tuvo mayor tasa de abandono por cualquier causa.

Prevención de la aparición de nuevos episodios

Se incluyeron las revisiones sistemáticas que evaluaran estudios de tipo ECA sobre litio, antipsicóticos, anticonvulsivantes o antidepresivos comparados entre sí o con placebo, en el tratamiento profiláctico del TB, solos o como tratamiento combinado.

Tras la selección de estudios realizada, se incluyeron 3 RS (Smith, 2007, Geddes, 2004 y Hadjipavlou, 2004) que tuvieran entre sus objetivos evaluar la utilidad de distintos fármacos en la prevención de nuevos episodios agudos de manía o de depresión en pacientes con trastorno bipolar. Las RS incluidas en este apartado son las mismas que en el de la prevención de recaídas, puesto que en ellas se incluían indistintamente ECA sobre cualquiera de los dos tipos de tratamiento. El número de ECA encontrado en dichas RS dirigidos a la prevención de episodios nuevos fue de 7. Los fármacos estudiados eran el litio, el valproato y la carbamacepina.

El tamaño muestral de los ECA varió entre 12 y 372. Dos se realizaron con pacientes con trastorno bipolar tipo I, uno en pacientes con TB tipo II, dos incluyeron pacientes de ambos tipos y otros dos no especificaron el tipo, probablemente porque se realizaron antes de la generalización del tipo II con entidad diferenciada. Uno de los ECA (Calabrese, 2005) incluyó solo pacientes cicladores rápidos. El tiempo de seguimiento de los estudios estuvo entre 1 y 2,5 años. El porcentaje de pacientes que completaron el tiempo de seguimiento fue muy variable en los distintos estudios en los que presentaron dicha información (entre el 22% y el 81%).

Los 2 estudios (Kane, 1982 y Bowden, 2000) que incluían la comparación del litio con placebo, encontraron menor incidencia de recaídas en el grupo del litio, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En los 2 ECA que compararon la eficacia del litio con la del valproato, esta fue mayor en el grupo de valproato, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El riesgo de abandono del estudio por cualquier causa fue mayor en el grupo de valproato en uno de los estudios y mayor en

el grupo de litio en el otro, siendo las diferencias en ambos casos no estadísticamente significativas.

Las RS incluyeron 3 ECA que comparaban la carbamacepina con el litio en monoterapia. Los resultados no son consistentes entre los estudios, por lo que no se puede extraer una conclusión definitiva.

Tratamiento en episodios mixtos

Ninguna de las RS ni IETS encontradas están centradas en este subgrupo de pacientes. El número de pacientes con episodios mixtos incluidos en los distintos ECA varió entre 12 y 179. En todos los casos además de pacientes con episodios mixtos se incluyeron pacientes con episodios puros.

En algunos estudios (Tohen, 2002-C, Sachs, 2002 y Sachs, 2004), en los que se compararon los resultados del subgrupo de pacientes con síntomas mixtos con los de los demás pacientes, no se observaron diferencias en los resultados entre ambos subgrupos.

A la hora de valorar estos resultados, hay que tener en cuenta que en ninguno de los ECA incluidos en las RS o IETS se realizó una aleatorización estratificada por el tipo de episodio (puro o mixto), por lo que los resultados del análisis de dichos subgrupos no pueden considerarse con un nivel de calidad equivalente al de un ECA.

Tratamiento en cicladores rápidos

Al igual que en el caso de los episodios mixtos, ninguna de las RS ni IETS tenía como objetivo principal el tratamiento en cicladores rápidos. Una de ellas (Smith, 2007), sí que lo incluyó como un objetivo secundario.

Los ECA incluidos en las RS e IETS estudiaron un porcentaje variable de sujetos con ciclación rápida, con un número de pacientes de dicho grupo entre 45 y 177. En algunos de los estudios fueron expresamente excluidos los pacientes con ciclación rápida. Solo en 2 de los ECA (Calabrese, 2000 y Calabrese, 2005) toda la muestra estuvo formada por pacientes con dicho cuadro clínico.

En Calabrese, 2000, encontraron que el tiempo hasta que los pacientes necesitaban medicación adicional por la aparición de síntomas afectivos fue superior en el grupo de lamotrigina que en el de placebo. Cuando midieron el resultado como tasa de recaída, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de abandono por cualquier causa ni por efectos adversos.

En Calabrese, 2005 con un seguimiento de 20 meses, encontraron que el grupo de valproato tuvo menor tasa de recaídas y menor tasa de abandono que el grupo de litio, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En uno de los estudios (Sachs, 2003) en los que analizaron el subgrupo de pacientes con ciclación rápida, el efecto encontrado del tratamiento fue el mismo que en el total de la muestra: mayor mejoría en la puntuación en la escala YMRS con aripiprazol que con placebo. La interpretación de estos resultados debe hacerse con cautela, ya que el número de pacientes en el subgrupo de cicladores rápidos fue de 47.

Discusión

El trastorno bipolar es sin duda una de las patologías más complejas dentro de los diagnósticos en psiquiatría. Las diferentes clasificaciones en las que se divide, los extremos entre los que oscilan sus presentaciones clínicas, su cronicidad y morbilidad, los factores asociados que condicionan su evolución, las complicaciones, los problemas éticos e incluso poblaciones poco comparables son algunas de las causas por las que, a pesar de los incansables esfuerzos de la comunidad científica por hallar los mejores tratamientos posibles, aún no se ha llegado a un consenso único.

Es así que el objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y la seguridad clínica de los tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad para el trastorno bipolar (TB) en sus diferentes presentaciones clínicas.

El gran número de documentos encontrados en las primeras búsquedas sobre el tema dificultaba la posibilidad de resumir los datos adecuadamente. Por ello se decidió realizar una búsqueda restringida a las revisiones sistemáticas y metaanálisis, basados en ensayos clínicos aleatorizados (ECA), filtrándolos luego según determinados criterios de calidad antes de ser incluidos en este informe.

Debido a que esta patología se estudia desde hace mucho tiempo, la búsqueda incluyó las bases de datos desde sus orígenes.

Nuestros resultados coinciden con aquellos obtenidos en otras revisiones sistemáticas y guías clínicas.

Sin embargo, una de las limitaciones encontradas es que muchas de las revisiones incluidas no evalúan la calidad de los artículos revisados, aunque sí presentan datos suficientes como para llevar a cabo dicha evaluación, y aún así, las que sí evalúan la calidad no suelen incorporar dicho aspecto adecuadamente en el análisis. Este inconveniente se trató de solucionar seleccionando adicionalmente al filtro anterior, dentro de cada revisión sistemática, los ECA con ciertas características básicas de calidad en la evidencia científica, como el tamaño muestral, el diseño, el tiempo de seguimiento, las dosis administradas (dentro del rango terapéutico), la generabilidad de sus resultados y el uso de escalas validadas, entre otras características.

La población suele variar de estudio en estudio, pero raro es que se describan el grupo de edad, la distribución por sexo, el nivel cultural o socioeconómico, el tiempo previo de enfermedad, el tratamiento previo o actual en el momento de la intervención, el tiempo en remisión desde el último episodio, la descripción de comorbilidades tan importantes como el alcoholismo o la dependencia de otras drogas, o la adherencia a tratamientos previos. Fallan la mayoría de estudios (tanto las RS como los ECA individuales)

en detallar con más precisión sus criterios de inclusión, básicos para una buena interpretación de la investigación. Sin embargo, y debido a que esta carencia era tan generalizada, no pudimos más que incluir estos estudios a menos que se especificara algún dato de la población que correspondiese con alguno de los criterios de exclusión de nuestra revisión (por ejemplo, población pediátrica).

La amplia variedad de herramientas metodológicas, como las encuestas/escalas de medición para identificar trastornos del humor y la mejoría o empeoramiento del paciente tras la intervención (cuya sensibilidad y especificidad no están establecidas), constituyen obstáculos para interpretar conjuntamente los distintos ECA, aunque entren en la misma categoría diagnóstica y sean poblaciones de características semejantes. Sin embargo, algunos resultados como la aparición de efectos adversos o la inducción de manía secundarios a la medicación fueron analizados y revisados en muchos de los estudios incluidos, permitiendo una comparación válida en más de una ocasión (en las demás, tanto nosotros como otros autores no podemos más que describir los hallazgos).

Otra de las limitaciones de la mayoría de estudios es el alto porcentaje de abandonos durante el período de intervención y la falta de datos sobre el motivo de este abandono. Algunos aspectos que pueden explicar este hecho son el aparente bienestar y la baja conciencia de enfermedad en la etapa de manía, la desestructuración a nivel personal y social o el malestar intenso en la etapa depresiva. Por otro lado, casi no se recogen otras variables que podrían estar creando un efecto confusor en el abandono del tratamiento farmacológico (valoración del entorno, el bagaje personal previo, la existencia de tratamientos paralelos como la psicoterapia, etc.). Aun así, uno de los resultados más valorados en cuanto a eficacia de la intervención es un porcentaje de abandono significativamente menor al obtenido con placebo.

Hay que recordar que los conceptos y criterios diagnósticos de las distintas formas de presentación del TB han ido variando con el tiempo. Así, por ejemplo, el término de “manía esquizoafectiva” que aparece en algunos estudios antiguos pasó a denominarse manía con psicosis, clase bipolar; en los estudios que hemos incluido se hace referencia a la aparición del TB II como tal desde 1994 con unos criterios diagnósticos específicos, lo cual impide establecer una comparación con los estudios publicados antes de dicha fecha sobre el tratamiento del TB II (aunque de alguna manera estos estudios previos sí que se describen en las RS). Algo similar ocurre con los nuevos antipsicóticos ya que no fueron aceptados por los organismos encargados de aprobar el uso de medicamentos hasta hace relativamente poco, aunque ya existían estudios previos al respecto.

No se han encontrado suficientes datos sobre la incidencia de suicidios o intentos suicidas durante el tratamiento del TB, aun siendo un trastorno

muy relacionado con estos graves desenlaces. Sin embargo, algunos autores explican que existen problemas éticos para estudiar los suicidios, debido a que no se pueden hacer comparaciones con placebo cuando existe alguna evidencia de que un paciente bipolar sin tratamiento podría tener mayor riesgo de suicidio. Además, son cifras difíciles de calcular debido al subregistro que puede existir en estos casos, como ocurre con los intentos de suicidio, ni pedirle al propio paciente que lo registre una vez que ha sucedido el incidente. Aun así, en 2 RS se habla de una tasa de suicidio menor durante el tratamiento de mantenimiento con litio a dosis terapéuticas, pero sin llegar a conseguirse tasas similares a las de la población libre de esta patología.

Por otro lado, la diversidad de grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento del TB (anticonvulsivantes, antipsicóticos, etc.), hace más complejo el intento de explicar por qué un grupo podría ser más eficaz que otro. Por ahora las líneas de investigación están más centradas en los aspectos como la magnitud de la respuesta, la velocidad en la que se da, la duración del efecto, la capacidad profiláctica y preventiva del fármaco o su seguridad en cuanto a efectos adversos, que en el efecto sobre el suicidio.

No es el objetivo de nuestro estudio obtener datos de análisis económicos, pero durante la búsqueda hemos observado que existen muy pocos estudios de coste-efectividad de los fármacos utilizados en el TB. Creemos que este debería ser, como están haciendo ya distintos investigadores, el siguiente paso lógico para establecer una buena práctica clínica basada en la eficiencia, ya que nos encontramos en un nivel en el que se ha demostrado (con ciertas limitaciones) que se puede utilizar más de un medicamento para más de una indicación en el TB.

Tanto la cantidad de estudios disponibles como su calidad varían entre los distintos fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar. En el caso del litio, el número de estudios es bastante amplio; sin embargo, y a pesar de la extensa utilización de este fármaco para las distintas fases del TB, algunas de las indicaciones para las que hoy en día se sigue recomendando no tienen un sustento científico sólido o los estudios no son de la mejor calidad. Hay pocas RS que establezcan distintos rangos de dosis y los comparen entre sí. No se encontró evidencia sobre la diferencia del efecto de las distintas presentaciones de este medicamento. En el tratamiento de los episodios agudos de manía, la evidencia más sólida hace referencia a la mayor eficacia del litio con respecto a placebo. En cuanto a la comparación con otros fármacos, la evidencia es más escasa, aunque sugiere que el litio podría ser más eficaz que el valproato y tener una eficacia similar a la de varios antipsicóticos. En el caso del tratamiento de los episodios agudos de depresión, la evidencia científica sobre el litio es insuficiente para extraer conclusiones. En el tratamiento a largo plazo, aunque existe heterogeneidad en los resultados encontrados en distintos estudios, parece que el litio es efi-

caz en la prevención de episodios agudos. Algunos estudios sugieren que su eficacia se da principalmente en la prevención de episodios de manía.

Sobre los antipsicóticos clásicos o típicos, a la cabeza de todos ellos el haloperidol ha sido utilizado en numerosos estudios como *gold standard*, demostrando su eficacia frente al placebo en el tratamiento agudo de episodios de manía, pero recordando la mayor incidencia de efectos adversos que presenta con respecto a otros antipsicóticos, siendo el más referido el síndrome extrapiramidal que, a pesar de no aparecer con mucha frecuencia, es muy discapacitante para el paciente.

En cuanto a los antipsicóticos atípicos, la olanzapina es uno de los más estudiados. Ha demostrado eficacia tanto en el tratamiento como en la prevención de episodios maníacos, aunque en este último contexto deben tomarse con cuidado las conclusiones pues los resultados podrían no ser generalizables debido a la población incluida en los estudios (la mayoría venía de un tratamiento previo estabilizador que no llegó a ser totalmente depurado del organismo (período de lavado)). Su seguridad clínica nos habla de mayor riesgo de aumento de peso que otros antipsicóticos atípicos o que el placebo. Otros antipsicóticos de este grupo aún no reúnen la evidencia suficiente para poder extraer conclusiones definitivas sobre su eficacia, pero los estudios sugieren que pueden ser más eficaces que el placebo en el tratamiento de la manía aguda tanto en monoterapia como combinados con litio o valproato. En cuanto al tratamiento preventivo, la olanzapina parece ser eficaz en la prevención de episodios de manía en pacientes respondedores a dicho fármaco. Aunque la evidencia es muy escasa, hay un estudio que encontró menores tasas de recaída con el tratamiento combinado de olanzapina y litio u olanzapina y valproato que con el tratamiento con litio o valproato en monoterapia.

Anticonvulsivantes como la carbamazepina, aunque algunos estudios indican que pueden tener mayor eficacia que el placebo en el tratamiento de la manía aguda, aún no reúnen una evidencia científica suficiente para determinar su utilidad en el trastorno bipolar. En el caso del valproato, aunque también escasa, la evidencia científica es algo más sólida en cuanto a su eficacia en el tratamiento de episodios agudos de manía. Existe cierta evidencia sobre la eficacia del valproato como tratamiento a largo plazo en la prevención de episodios depresivos. También se ha estudiado la asociación de valproato con litio, aunque la evidencia es muy escasa. Los estudios con lamotrigina son más concluyentes en demostrar la eficacia con respecto a la prevención de recaídas por episodios depresivos e incluso parecen encontrar menores tasas de abandono que con placebo o valproato. Se deben tomar con precaución las conclusiones de la lamotrigina en el tema de la prevención, ya que los resultados podrían no ser generalizables debido a las características especiales de la población incluida en los estudios con este fármaco

(la mayoría venía de un tratamiento previo estabilizador que no llegó a ser totalmente depurado del organismo (período de lavado)).

Los antidepresivos podrían ser el futuro para el tratamiento y la prevención de nuevos episodios depresivos en el trastorno bipolar de tipo I. El rechazo que impide su utilización en muchos ámbitos se debe a su relación con la inducción de manía. Sin embargo, la información encontrada no nos aporta una evidencia sólida de que esto sea así, excepto cuando se tienen en cuenta algunos factores de riesgo asociados para la inducción de manía como comorbilidad adictiva y la alta predisposición a episodios depresivos. Para el tratamiento de los episodios agudos de depresión, la mayor evidencia disponible se encuentra en el uso de los antidepresivos como tratamiento adyuvante a litio o a olanzapina, donde parece que su eficacia es mayor que la de placebo. En cuanto a las diferencias entre los distintos grupos de fármacos antidepresivos, la evidencia científica es débil. Los estudios realizados no han encontrado diferencias de eficacia entre las combinaciones estudiadas, pero muchos de estos estudios tienen un tamaño muestral pequeño. En cuanto al posible riesgo de inducción de manía, parece que los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina tienen menor riesgo que los antidepresivos tricíclicos. En el tratamiento a largo plazo para la prevención de episodios agudos, en un ECA pequeño (Kane, 1982), la adición de imipramina al tratamiento con litio no fue más eficaz que el tratamiento con litio en monoterapia.

Con respecto a las benzodiazepinas como tratamiento coadyuvante en los episodios maníacos se han evidenciado algunas ventajas relacionadas más con cuadros acompañados de agitación. Las dos estudiadas en los estudios incluidos en el presente informe son loracepam y clonacepam. Esta última se puede considerar una elección algo más adecuada que lorazepam, por su similar eficacia y mayor seguridad clínica. Sin embargo, esta recomendación está basada en los resultados de un único estudio que combina varios estudios que presentan cierta heterogeneidad entre sí, por lo que en nuestra opinión dichos resultados deben tomarse con precaución.

La ziprasidona y el aripiprazol son fármacos que han sido aprobados desde hace poco tiempo por algunas agencias de medicamentos para el trastorno bipolar, pero ya hay estudios que se están llevando a cabo sobre su uso. No hemos hallado en nuestra revisión evidencia suficiente de sus ventajas en el trastorno bipolar, aunque la tendencia indica que podrían convertirse en una alternativa terapéutica para el tratamiento agudo de la manía.

Medicamentos como el droperidol han aparecido en nuestra revisión pero han sido descartados de los resultados y el análisis debido a que se tiene información de que la presentación utilizada está siendo retirada del mercado, convirtiéndose éste en un medicamento “histórico” o de poco futuro para esta patología.

En el año 2006 el NICE elaboró una guía de práctica clínica con una metodología bastante exhaustiva y rigurosa sobre el manejo del trastorno bipolar, que incluye un apartado sobre tratamiento farmacológico. Realizaron una búsqueda en las principales fuentes y bases de datos (MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL y Cochrane). Además buscaron estudios recientes en registros de investigaciones actuales como el National Research Register, MRC Clinical Trials Register y US National Institutes of Health (NIH) Clinical Trials Register. No se restringió la búsqueda por fecha ni por idioma. Se incluyeron revisiones sistemáticas o metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o no, guías y otros documentos sobre el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en alguna de sus diferentes etapas diagnósticas. Las conclusiones no se han detallado en este estudio pues, a pesar de que se refieren a las distintas situaciones en las que el TB requiere tratamiento farmacológico, no es objeto de este informe incluir el análisis de guías de práctica clínica. Sin embargo queremos señalar que sus conclusiones no se apartan sustancialmente de las nuestras.

Además de los estudios incluidos en el presente trabajo, se han identificado algunos ensayos clínicos que están en marcha y que podrán aportar mayor rigor científico a las decisiones sobre el tratamiento farmacológico para estos pacientes.

Conclusiones y recomendaciones

En el tratamiento de los episodios agudos de manía, el litio, el valproato, la carbamacepina y varios antipsicóticos han demostrado mayor eficacia que placebo. Falta evidencia sobre los beneficios y riesgos relativos entre dichos fármacos que ayude en la elección del fármaco más adecuado en cada caso.

En el tratamiento de los episodios agudos de depresión la evidencia científica encontrada es más escasa. En cuanto al uso de fármacos antidepresivos junto con el tratamiento con un estabilizador del ánimo, existe incertidumbre sobre su eficacia y su seguridad, principalmente por el riesgo de inducción de manía.

En la elección del tratamiento a largo plazo para la prevención de episodios agudos, algunos de los factores que valorar son: la capacidad del paciente de seguir el tratamiento, especialmente cuando se plantea el tratamiento de mantenimiento con litio, ya que su abandono repentino se ha asociado al riesgo de recaídas; otro factor que valorar es el riesgo relativo de episodios de manía o de depresión, ya que distintos fármacos parecen haber demostrado distinta eficacia en la prevención de un tipo u otro de episodios.

Existen pocos estudios realizados específicamente en pacientes con trastorno bipolar tipo II, por lo que la evidencia disponible proviene principalmente de la extrapolación de estudios realizados en pacientes con TB tipo I.

Nuestra revisión, en la línea de revisiones sistemáticas y guías publicadas sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con trastorno bipolar, pone en evidencia la escasez de estudios con un diseño adecuado que garantice su validez interna y externa. En los últimos años ha mejorado la calidad de los ECA realizados, pero aún queda camino por recorrer hasta que dispongamos de evidencia científica de calidad que nos proporcione datos cada vez menos discutibles sobre el tratamiento farmacológico de esta patología. Uno de los aspectos más importantes es la posibilidad de aplicar los resultados de los ECA a la práctica clínica; esto se ve limitado cuando los criterios de inclusión de los estudios son muy estrictos o excluyen pacientes con características frecuentes entre los atendidos por los profesionales sanitarios, como pacientes con dependencia de drogas, cicladores rápidos, con episodios graves o con comorbilidades.

No cabe duda de que cualquier conclusión que se pueda obtener de este análisis solo puede ser una recomendación, ya que son el criterio clínico, la valoración del paciente individual y la visión multidisciplinaria-dimensional de esta compleja patología las que determinarán el verdadero beneficio de las distintas opciones terapéuticas en quienes sufren de TB.

Abreviaturas

ECA: Ensayo(s) Clínico(s) Aleatorizado(s).

FDA: Food and Drug Administration.

IETS: Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria

IMAO: Inhibidores de la Monoamino oxidasa.

INAHTA: Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment (red internacional de agencias de evaluación de tecnologías).

IRMAO: Inhibidores de la Recaptación de Monoamino oxidasa.

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.

ISRSN: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina.

NICE: National Institute for Clinical Excellence.

RAM: Reacciones Adversas al Medicamento.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RS: Revisión Sistemática.

SEP: Síntomas extrapiramidales.

TB: Trastorno Bipolar.

Anexos

Anexo I. Características de los fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar

	Indicaciones	Dosis	Monitorización
Litio	Manía pura Profilaxis en el trastorno bipolar Trastornos depresivos recurrentes	Inicio con carbonato de litio 400 mg/día en 3 tomas. Ajustar dosis a litemias entre 0,5 y 1,5 mEq/l (rango terapéutico). Dosis media de 800-1.200 mg/ día.	Inicio: Urea, creatinina, iones, TSH y T4, sedimento orina, test de embarazo y ECG. Mantenimiento: Función renal y tiroidea cada 2 meses, los 6 primeros meses de tratamiento y cada 6 meses después. Litemias cada 3-6 meses y con cada cambio de dosis.
Ácido valproico	De segunda elección después del litio, en el tratamiento agudo de los episodios de manía y en cicladores rápidos. Como tratamiento de mantenimiento en pacientes refractarios al litio, en combinación con éste, especialmente en episodios mixtos o en cicladores rápidos.	Ambulatoriamente iniciar con 250 mg/ 8 horas, aumentando 250 a 500 mg/día cada pocos días, hasta alcanzar un nivel sérico de 50-125 µg/ ml. La dosis máxima (en una o dos veces), es de 60 mg/Kg /día.	Realizar niveles de fármaco en sangre de forma periódica (rango terapéutico: 50-125 µg/ ml). Vigilancia sistemática de la función hepática y pruebas hematológicas, cada seis meses.

Efectos secundarios	Tratamiento de los efectos secundarios	Interacciones	Toxicidad
Poliuria y polidipsia Diabetes insípida nefrogénica	Administrar el litio en una sola dosis nocturna. Hidratación, amlorida 5 mg/ 12 horas y disminuir dosis de litio.	Aumentan los niveles de litio: Ejercicio, dieta pobre en sal, AINES, IECAS y diuréticos	Signos iniciales (litemia superior a 1,5 mEq/ l): Temblor intenso, náuseas, diarrea, visión borrosa, vértigo, aumento de reflejos. Con litemia superior a 2,5 mEq/l: convulsiones, arritmias y deterioro neurológico permanente. Tratamiento: equilibrio hidroelectrolítico, lavado gástrico o inducción de vómito si conciencia. Hemodiálisis.
Temblor	Disminuir dosis de litio y atenolol 25 mg/ 12 horas.		
Trastornos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea)	Administrar el litio con las comidas o cambiar a citrato de litio.		
Problemas cognitivos (falta de concentración, deterioro memoria...)	Disminuir dosis de litio		
Hipotiroidismo	Levotiroxina		
Raramente hiperparatiroidismo			
Lesiones cutáneas (psoriasis, acné pustuloso grave)	Tratamiento dermatológico. Puede ser necesario suspender el litio.		
Frecuentes: Gastro intestinales (náusea, vómitos...). Temblor, sedación, osteoporosis, aumento de las transaminasas. Menos frecuentes: Caída del pelo. Aumento de apetito y peso. Alteraciones sanguíneas (leucopenia y trombopenia). Raros e Idiosincrásicos: Pancreatitis. Agranulocitosis. Insuficiencia hepática.	Disminuir la dosis o cambio de preparado a diácido valproico sódico. Incluso suspenderlo. Mo estias gastrointestinales: administrar famotidina o cimetidina. Temblor: administrar betabloqueantes.	Desplaza a los fármacos altamente unidos a proteínas plasmáticas. Inhibe el metabolismo de la lamotrigina, por lo que al asociarla hay que disminuir la dosis inicial de ésta a la mitad.	Rango terapéutico amplio, por lo que la sobredosis inadvertida es infrecuente. Signos de sobredosis son: bloqueo cardíaco, somnolencia y coma. Tratamiento de la sobredosis: hemodiálisis.

	Indicaciones	Dosis	Monitorización
Olanzapina	<p>Tratamiento de los síntomas psicóticos del trastorno bipolar.</p> <p>Tratamiento agudo en episodio maniaco, asociado al litio o al ácido valproico.</p> <p>En cicadores rápidos que no se controlan con litio y/o ácido valproico, se puede combinar uno de ellos con un antipsicótico.</p>	<p>En los pacientes ambulatorios comenzar con dosis bajas: 5 a 10 mg/día. La dosis máxima es de 25 mg/día y la media es de 15 mg/día.</p>	
Carbamacepina	<p>En episodios maníacos o mixtos añadida al tratamiento de elección, cuando éste no logre controlar los síntomas.</p> <p>Como alternativa al litio y ácido valproico, en la fase de mantenimiento.</p>	<p>Rango: 200-1.600 mg/día en 3-4 tomas. En hospitalizados: Aumentar 200 mg/día hasta 800-1.000 mg/día según tolerancia y respuesta.</p> <p>En ambulatorios hacer aumentos más lentos.</p> <p>Mantenimiento: 1000 mg/día de media.</p>	<p>Historia clínica, exploración física, hemograma, leucocitos y plaquetas, pruebas hepáticas y renales con electrolitos, inicialmente, cada 2 semanas los 2 primeros meses y luego cada 3 meses. Niveles plasmáticos (4-12 µg/ml) 5 días después de cada cambio de dosis.</p>
Lamotrigina	<p>Prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.</p>	<p>Inicio: 25 mg/día las dos primeras semanas. Continuar con 50 mg/día las dos semanas siguientes. Luego aumentar 50 mg/semana según la respuesta clínica.</p> <p>Dosis habitual: entre 100 y 400 mg/día.</p>	<p>No son necesarios niveles plasmáticos</p>

Fuente: <http://www.fisterra.com/guias2/bipolar.asp>

Efectos secundarios	Tratamiento de los efectos secundarios	Interacciones	Toxicidad
<p>Frecuentes: somnolencia. Mareos por hipotensión ortostática. Aumento de apetito y peso. Anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento).</p> <p>Menos frecuentes: extrapiramidales (acatisia, discinesias, parkinsonismo). Convulsiones. Aumento de prolactina, glucosa y transaminasas.</p> <p>Graves: síndrome neuroléptico maligno.</p>	<p>Aumento progresivo de dosis y disminución si es necesario. Normalmente no es necesario el tratamiento porque se desarrolla la tolerancia, salvo en los graves.</p>	<p>Su metabolismo puede inducirse por la carbamacepina. El carbón activado reduce su biodisponibilidad hasta en un 50% a 60%.</p>	
<p>Frecuentes: diplopía, visión borrosa, fatiga. Náuseas, vómitos, aumento de peso.</p> <p>Menos frecuentes: erupciones cutáneas, leucopenia y trombocitopenia leves, hiponatremia, elevación leve de las enzimas hepáticas, disminución de tiroxina y aumento cortisol.</p> <p>Graves y raros: agranulocitosis, anemia aplásica, insuficiencia hepática, dermatitis exfoliativa y pancreatitis.</p>	<p>En los efectos secundarios leves: reducción de dosis.</p> <p>En los graves: suspensión del tratamiento.</p>	<p>Disminuye los niveles de: ácido valproico, lamotrigina, anticonceptivos, benzodicepinas, antipsicóticos y antidepressivos.</p> <p>Aumento de los niveles de carbamacepina con: fluoxetina, fluvoxamina, cimetidina, algunos antibióticos y antagonistas del calcio.</p>	<p>Signos inminentes: mareo, ataxia, sedación y diplopía.</p> <p>Sobredosis: nistagmo, oftalmoplejía, signos cerebrales y extrapiramidales, disminuye nivel de conciencia, convulsiones, disfunción respiratoria e incluso muerte. El tratamiento: medidas sintomáticas, lavado gástrico y hemoperfusión según la gravedad.</p>
<p>Frecuentes: cefalea, náuseas, erupción cutánea leve, somnolencia, agitación, vértigo, artralgias y dolor de espalda.</p> <p>Menos frecuentes: infección y xerostomía.</p> <p>Graves y raros: síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica.</p>	<p>El aumento progresivo de las dosis en varias semanas minimiza los efectos secundarios. En caso de aparición de erupción cutánea es necesaria la evaluación urgente por un médico.</p>	<p>Con ácido valproico los niveles plasmáticos de lamotrigina pueden aumentar hasta el doble por lo que se ha de disminuir las dosis de ésta a la mitad.</p> <p>Con carbamacepina las dosis de lamotrigina deberán doblarse, por el incremento de metabolización inducida por la carbamacepina.</p>	<p>En sobredosificación: nistagmo, ataxia, alteración de la conciencia y coma. El tratamiento será el ingreso hospitalario, lavado gástrico y las medidas de soporte vital adecuadas.</p>

Anexo II. Revisiones Sistemáticas e Informes de Evaluación de Tecnologías incluidos

Referencia	Estudio	Población	Intervención
Mensink, 2004 Periodo de búsqueda: 1990-2002	Diseño: Revisión sistemática Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar y el esquizoafectivo (tipo manía). Nº estudios: 14 (sobre trastorno bipolar) Diseño de los estudios: ECA	Adultos con trastorno bipolar tipo I o trastorno esquizoafectivo o manía.	Tratamiento con antipsicóticos atípicos.
Bridle, 2004 Periodo de búsqueda: hasta mayo-junio de 2002 (fecha de inicio diferente según la fuente)	Diseño: Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Objetivos: establecer la efectividad y coste-efectividad de la olanzapina, quetiapina y valproato semisódico, en sus indicaciones aprobadas o propuestas para el tratamiento de episodios agudos de manía. Nº estudios: 13 Diseño de los estudios: ECA	Pacientes con trastorno bipolar con episodio agudo de manía.	Tratamiento con olanzapina, quetiapina o valproato semisódico como monoterapia o tratamiento combinado.
Poolsup, 2000 Periodo de búsqueda: 1966-junio 1999	Diseño: Revisión sistemática Objetivos: resolver la aparente inconsistencia sobre la eficacia del litio en el tratamiento de episodios agudos de manía y definir mejor el papel del litio en relación a otros fármacos como clorpromacina, haloperidol, carbamacepina y valproato. Nº estudios: 12 Diseño de los estudios: ECA ciegos	Pacientes con trastorno bipolar con episodio agudo de manía.	Tratamiento con litio.

Comparación	Conclusiones
<p>Placebo u otro tratamiento farmacológico (sea otro antipsicótico atípico o un fármaco de otro grupo terapéutico).</p>	<p>Existe cierta evidencia a favor de añadir antipsicóticos atípicos, especialmente olanzapina y risperidona, al tratamiento con estabilizadores del ánimo en episodios de manía. La evidencia sobre su efectividad y seguridad en el tratamiento de mantenimiento es limitada. Sólo olanzapina mostró eficacia en monoterapia.</p>
<p>Cualquier fármaco utilizado en el tratamiento de episodios agudos de manía.</p>	<p>Quetiapina, olanzapina y valproato semisódico parecen superiores a placebo en la reducción de síntomas maníacos, aunque todos ellos están asociados con reacciones adversas.</p> <p>No se observan diferencias en la efectividad de los 3 fármacos con respecto al litio.</p> <p>Parece haber poca diferencia entre la efectividad de la olanzapina o la quetiapina y la del haloperidol. El tratamiento con haloperidol se asoció con mayor frecuencia de temblor, acatisia y síntomas extrapiramidales que con quetiapina. Comparado con olanzapina, haloperidol presentó peores resultados en cuanto a calidad de vida relacionada con la salud.</p>
<p>Placebo u otro tratamiento farmacológico para los episodios de manía.</p>	<p>El litio es más efectivo que el placebo y que la clorpromacina. Carbamacepina, valproato y verapamilo no fueron mejores que litio en cuanto a tasa de respuesta ni a reducción de la gravedad de la enfermedad.</p> <p>El litio se asoció a más efectos adversos agudos que placebo y que verapamilo, pero no más que carbamacepina ni valproato.</p> <p>En opinión de los autores el litio debería mantenerse como tratamiento de primera línea para la manía.</p>

Referencia	Estudio	Población	Intervención
Shukla, 2001 Período de búsqueda: 1985-2000	Diseño: Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Objetivos: examinar críticamente la evidencia sobre el uso de los antipsicóticos atípicos en monoterapia o en combinación con otros fármacos en el tratamiento agudo y de mantenimiento del trastorno bipolar. Examinar la evidencia sobre la comparación de estos fármacos entre sí y con los antipsicóticos clásicos. Nº estudios: 7 Diseño de los estudios: prospectivos aleatorizados (paralelos o cruzados)	Pacientes con trastorno bipolar (por cualquier criterio), cualquier subtipo (cicladores rápidos, tipo I, tipo II...), todas las edades.	Tratamiento con antipsicóticos atípicos en monoterapia o terapia combinada.
Rendell, 2006 Período de búsqueda: fecha de inicio bases de datos-diciembre 2004	Diseño: revisión sistemática Objetivos: determinar la eficacia de la risperidona comparada con placebo o tratamientos activos para aliviar los síntomas de episodios agudos de manía o mixtos. Revisar el efecto de la risperidona en la salud general y el funcionamiento social. Revisar la aceptabilidad, los efectos adversos y la mortalidad del tratamiento con risperidona. Nº estudios: 6 Diseño de los estudios: ECA	Pacientes con trastorno bipolar (por cualquier criterio) o esquizoafectivo, episodios de manía o mixtos, todas las edades.	Tratamiento con risperidona en monoterapia o terapia combinada.
Perlis, 2006 Período de búsqueda: hasta 2004.	Diseño: revisión sistemática Objetivos: comparar la eficacia de los antipsicóticos atípicos, usados en monoterapia o en terapia combinada en el tratamiento de los episodios agudos de manía. Nº estudios: 17 Diseño de los estudios: ECA	Pacientes con manía bipolar aguda.	Tratamiento con aripiprazol, clozapina, quetiapina, risperidona, olanzapina o ziprasidona en monoterapia o en terapia combinada con litio, valproato o carbamacepina.

Comparación	Conclusiones
Placebo, antipsicóticos clásicos, otro antipsicótico atípico, litio, valproato o carbamacepina.	<p>La evidencia disponible sugiere que olanzapina mejora, con respecto a placebo, el tratamiento de la manía aguda en pacientes con trastorno bipolar. No se ha demostrado una ventaja clara con respecto al litio. La evidencia sobre otros antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la manía aguda es limitada y poco transparente. No hay información sobre comparación de antipsicóticos atípicos entre sí.</p> <p>Sobre tratamiento de mantenimiento, muy poca información.</p> <p>Se recomienda cautela al considerar el uso de antipsicóticos atípicos, mientras se obtienen resultados de estudios en marcha.</p>
Placebo o fármacos para el tratamiento de la manía aguda o de episodios mixtos.	<p>Risperidona es efectiva en la reducción de síntomas maníacos en monoterapia y en terapia combinada con litio o un anticonvulsivante.</p> <p>Risperidona tiene eficacia similar a haloperidol en monoterapia o en combinación con litio o un anticonvulsivante.</p> <p>Los principales efectos adversos son aumento de peso, SEP y sedación.</p> <p>Son necesarios más ECA de buena calidad para obtener estimaciones más fiables y precisas de los beneficios de la risperidona. Faltan estudios que comparen risperidona con otros tratamientos para la manía. Los estudios deberían aportar datos sobre el tiempo hasta la recuperación del funcionamiento normal y deberían incluir pacientes con comorbilidad.</p>
Placebo	<p>Los resultados sugieren bastante semejanza en cuanto a eficacia entre los antipsicóticos atípicos estudiados, tanto en monoterapia como en terapia combinada.</p> <p>La heterogeneidad entre los estudios no permite descartar la presencia de diferencias modestas entre dichos fármacos.</p> <p>La selección de un antipsicótico atípico u otro debería basarse más en factores distintos de la eficacia a corto plazo, como el mantenimiento de la eficacia, la tolerabilidad, la seguridad o los costes.</p>

Referencia	Estudio	Población	Intervención
<p>Scherk, 2007</p> <p>Período de búsqueda: hasta mayo de 2006</p>	<p>Diseño: Revisión sistemática</p> <p>Objetivos: comparar la eficacia y seguridad de los antipsicóticos de 2ª generación con placebo, con estabilizadores del ánimo y con haloperidol y la terapia combinada con antipsicóticos de 2ª generación más estabilizadores del ánimo con la monoterapia con estabilizadores del ánimo.</p> <p>Nº estudios: 24</p> <p>Diseño de los estudios: ECA</p>	Pacientes con manía aguda.	Tratamiento con antipsicóticos de 2ª generación (aripiprazol, amisulpiride, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona o zotepina).
<p>Macritchie, 2003</p> <p>Período de búsqueda: búsqueda inicial hasta 1999. Última corrección en octubre de 2007.</p>	<p>Diseño: Revisión sistemática</p> <p>Objetivos: determinar la eficacia del valproato en aliviar síntomas maníacos, mixtos o depresivos en episodios agudos del trastorno bipolar y en mejorar la salud general y el funcionamiento social.</p> <p>Revisar la aceptabilidad del tratamiento con valproato, investigar sus efectos adversos y la mortalidad.</p> <p>Nº estudios: 9</p> <p>Diseño de los estudios: ECA</p>	Pacientes diagnosticados de trastorno bipolar (código F31* de la CIE-10 y 296* del DSM-IV) con episodio afectivo agudo (de manía, mixto o depresivo).	Tratamiento con valproato
<p>Hadjipavlou, 2004</p> <p>Período de búsqueda: enero 1994-enero 2003.</p>	<p>Diseño: Revisión sistemática</p> <p>Objetivos: identificar y resumir la evidencia científica existente sobre el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar tipo II.</p> <p>Nº estudios: ECA 3 (+ 4 anteriores al período de búsqueda).</p> <p>Diseño de los estudios: todos.</p>	Trastorno bipolar tipo II.	Tratamiento farmacológico.

Comparación	Conclusiones
Placebo, haloperidol o estabilizadores del ánimo.	<p>Los antipsicóticos de 2ª generación combinados con estabilizadores del ánimo son superiores a la monoterapia con estabilizadores del ánimo en la mejora de los síntomas de manía.</p> <p>En las decisiones sobre el tratamiento hay que tener en cuenta también la incidencia de efectos adversos como la somnolencia, el aumento de peso y los síntomas extrapiramidales, que pueden comprometer la adherencia al tratamiento.</p> <p>Según los resultados de la revisión, los autores consideran que la terapia combinada (antipsicótico de 2ª generación + estabilizador del ánimo) debería ser el tratamiento de elección, especialmente para episodios de manía graves.</p>
Placebo, otro estabilizador del ánimo en monoterapia o en terapia combinada, u otro tratamiento farmacológico para el trastorno bipolar (neurólépticos).	<p>A pesar de que los tamaños muestrales de los ECA son pequeños, hay consistencia en que valproato es eficaz en el tratamiento de la manía aguda. No está clara la eficacia del valproato con respecto al litio y la carbamazepina. Valproato puede ser menos eficaz que Olanzapina en la reducción de síntomas de manía, pero ésta última se asocia a mayor sedación y aumento de peso.</p> <p>Se necesitan más ECA bien diseñados que estudien la eficacia y aceptabilidad del valproato en todo el espectro de episodios agudos en pacientes con trastorno bipolar. Se deberían incluir en dichos ECA un amplio espectro de pacientes para aumentar la aplicabilidad de los resultados.</p> <p>Futuros estudios deberían orientarse a la comparación del valproato con otros fármacos, debido a los problemas éticos de incluir un grupo placebo, especialmente en pacientes graves.</p> <p>Deberían medirse resultados de interés tanto para los pacientes como para los médicos, como la duración de la estancia, valoraciones sociales y ocupacionales, y la satisfacción de los pacientes. Los estudios deberían ser más grandes, para poder detectar beneficios moderados pero relevantes.</p>
Placebo u otro tratamiento farmacológico.	<p>Hay claramente escasa evidencia sobre el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar tipo II.</p> <p>Las conclusiones provisionales que pueden obtenerse son: la Lamotrigina se mostró eficaz como profilaxis de episodios agudos en pacientes con trastorno bipolar tipo II cicladores rápidos (análisis de subgrupos de un ECA). El litio parece eficaz en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar tipo II (evidencia proveniente de estudios observacionales largos).</p> <p>En el tratamiento a corto plazo, hay cierta evidencia de la eficacia de risperidona para la hipomanía y de venlafaxina, fluoxetina y divalproex para la depresión.</p> <p>Ante la falta de evidencia sobre la eficacia del tratamiento de la depresión con antidepresivos solos o en combinación con estabilizadores del ánimo, los autores recomiendan la toma de decisiones individualizada para cada caso, teniendo en cuenta la edad de inicio, duración de los ciclos, historia de ciclación rápida, género y gravedad y frecuencia previa de episodios de hipomanía.</p>

Referencia	Estudio	Población	Intervención
<p>Geddes, 2004</p> <p>Período de búsqueda: no especificado</p>	<p>Diseño: Revisión sistemática</p> <p>Objetivos: estudiar la eficacia y aceptabilidad del Litio en la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, comparado con Placebo.</p> <p>Nº estudios: 5</p> <p>Diseño de los estudios: ECA con al menos 3 meses de seguimiento</p>	<p>Pacientes con trastorno bipolar, fuera de episodios agudos.</p>	<p>Tratamiento con litio</p>
<p>Smith, 2007</p> <p>Período de búsqueda: hasta 2005</p>	<p>Diseño: Revisión sistemática</p> <p>Objetivos: determinar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento para la profilaxis en el trastorno bipolar. Examinar si el efecto del tratamiento es diferente en cicladores rápidos.</p> <p>Nº estudios: 14</p> <p>Diseño de los estudios: ECA</p>	<p>Pacientes con trastorno bipolar.</p>	<p>Tratamiento con cualquier fármaco aprobado para su uso en trastorno bipolar en EEUU o en Reino Unido (valproato, litio, carbamacepina, lamotrigina, olanzapina, risperidona, quetiapina, haloperidol, clorpromacina, flupentixol, flufenacina, perfenacina, proclorperacina o zuclopentixol).</p>
<p>Gijsman, 2004</p> <p>Período de búsqueda: hasta 2003</p>	<p>Diseño: Revisión sistemática</p> <p>Objetivos: evaluar la evidencia proveniente de ECA de los antidepresivos en el tratamiento a corto plazo de la depresión bipolar.</p> <p>Nº estudios: 12</p> <p>Diseño de los estudios: ECA doble ciego</p>	<p>Pacientes con trastorno bipolar y episodio agudo depresivo o mixto, con o sin psicosis.</p>	<p>Tratamiento con un antidepresivo (tríclicos, ISRS, ISRN, IMAO, bupropion, hypericum o triptófano).</p>

Comparación	Conclusiones
Placebo	<p>Esta revisión apoya el uso del litio como tratamiento a largo plazo para prevenir recaídas en pacientes con trastorno bipolar, especialmente en los que la manía supone la principal causa de discapacidad. Aunque la mayoría de los ECA de los que proviene esta evidencia han sido financiados por la industria, los autores consideran que, puesto que están diseñados para probar nuevos tratamientos, es menos probable que sus resultados estén sesgados a favor del litio.</p> <p>La selección de pacientes en los ECA puede limitar la generalizabilidad de los resultados. El riesgo de recaída asociado al cese brusco del tratamiento con Litio hace que los médicos deban valorar la capacidad de adherencia al tratamiento de los pacientes e informarles sobre los riesgos de dicho abandono del tratamiento.</p> <p>La inclusión de un grupo de tratamiento con litio en futuros ECA permitirá refinar la estimación de su efecto en la prevención de recaídas tipo depresión.</p> <p>Uno de los retos para el futuro es decidir cuándo y cómo debe utilizarse el litio, solo o en combinación con otros fármacos activos, para mejorar los resultados individuales.</p>
Placebo u otra medicación, en tratamiento combinado o en monoterapia.	<p>La revisión sugiere que podría haber un espectro de actividad en los distintos estabilizadores del ánimo, siendo cada uno de ellos más efectivo para la manía o para la depresión.</p> <p>El litio sigue siendo el fármaco con evidencia más sólida. Sin embargo se asocia con más efectos adversos. Valproato semisódico y lamotrigina presentaron significativamente menos efectos adversos que el litio. Esta revisión proporciona cierto apoyo a la utilización de estos fármacos como profilaxis.</p> <p>Hay evidencia de eficacia de la lamotrigina en la prevención a largo plazo de episodios depresivos y dos recientes ECA apoyan el uso de la olanzapina en la profilaxis. En el caso del valproato, la evidencia es más sólida en la prevención de episodios de depresión que de manía. Los datos sobre la carbamacepina son muy escasos para apoyar su uso. La carbamacepina fue peor tolerada que el litio.</p> <p>La evidencia existente es escasa. En particular falta evidencia sobre la eficacia relativa de estos fármacos y sobre la eficacia de la terapia combinada.</p>
Placebo, estabilizadores del ánimo, anticonvulsivantes u otros antidepresivos.	<p>No hay evidencia sólida para evitar el uso de antidepresivos en pacientes con depresión bipolar. En pacientes en tratamiento con un estabilizador del ánimo, recomiendan añadir un antidepresivo como primera elección. En pacientes sin tratamiento con estabilizadores del ánimo, se recomienda utilizar un antidepresivo en combinación con un fármaco antimaniaco o un estabilizador del ánimo.</p> <p>No existe suficiente evidencia sobre si la utilización de antidepresivos no tricíclicos es segura en monoterapia, especialmente en el trastorno bipolar tipo II.</p> <p>Puede ser prudente utilizar un ISRS o un IMAO como primera elección, en vez de antidepresivos tricíclicos o bupropion.</p> <p>No hay evidencia sólida que avale que los antidepresivos distintos de los tricíclicos causen manía o ciclación rápida. Los autores consideran que es una precaución excesiva no utilizar antidepresivos en pacientes con depresión bipolar.</p> <p>Se necesitan más investigaciones para saber si se pueden extrapolar los resultados en trastorno bipolar tipo I al tipo II, si el uso a corto plazo de antidepresivos puede causar inestabilidad en el humor o ciclación rápida, si hay alguna desventaja del uso de antidepresivos no tricíclicos en la prevención de recaídas, si la lamotrigina es más efectiva que los ISRS o si el uso a largo plazo de antidepresivos no tricíclicos reduce el riesgo de suicidio.</p>

Referencia	Estudio	Población	Intervención
Curtin, 2004 Período de búsqueda: hasta diciembre 2000	Diseño: Revisión sistemática Objetivos: valorar la eficacia del loracepam y el clonacepam en el tratamiento de la manía aguda. Nº estudios: 8 Diseño de los estudios: ECA	Pacientes con un episodio agudo de manía.	Tratamiento con loracepam o clonacepam
Crossley, 2007 Período de búsqueda: hasta julio 2006	Diseño: Revisión sistemática Objetivos: evaluar la eficacia del litio como terapia combinada con antidepresivos en cuanto a aceleración del efecto anti depresivo y aumento de dicho efecto en pacientes con respuesta parcial o sin respuesta a antidepresivos solos. Nº estudios: 1 Diseño de los estudios: ECA	Pacientes con depresión unipolar o trastorno bipolar en fase de depresión (para la presente revisión solo se incluirán los ECA que analicen independientemente los pacientes con trastorno bipolar).	Tratamiento con litio + antidepresivos

En los casos en los que la publicación tiene más de un objetivo, sólo se presentan los datos correspondientes a los objetivos que coinciden con los de la presente revisión.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; ISRN: inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina; IMAO: Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Comparación	Conclusiones
Cualquier otro tratamiento para la manía	<p>Los ECA incluidos presentan una serie de limitaciones que impiden obtener conclusiones definitivas.</p> <p>Los resultados sugieren que clonacepam es eficaz para disminuir los síntomas agudos de manía, incluso usado en monoterapia. Loracepam mostró una posible eficacia, pero no se puede extraer una conclusión definitiva.</p> <p>Se necesitan nuevos ECA que evalúen el efecto de las benzodiazepinas con respecto a otros fármacos activos en la manía aguda, especialmente para determinar si la monoterapia es suficiente y si hay subgrupos de pacientes con diferente respuesta a benzodiazepinas.</p>
Placebo + antidepresivos	<p>Hacen falta más estudios para comprobar si el efecto positivo que sugieren los resultados de ECA del litio como acelerador de la respuesta al tratamiento en la depresión bipolar se debe al efecto sinérgico con los antidepresivos o si se debe al propio efecto antidepresivo del litio.</p> <p>La revisión muestra una evidencia modesta sobre el efecto del litio como acelerador de la respuesta a los antidepresivos.</p>

Anexo III. Tablas de evidencia de los ECA

Manía – episodio agudo

Autor, año/Incluido en	Tohen, 2003-Haloperidol/Mensink, 2004; Bridle, 2004; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina/Haloperidol, M, olanzapina: 5-20 (dosis media: 15); Haloperidol: 3-15 (dosis media: 7,1).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 453. Bipolar I, episodio de manía o mixto (25) (con o sin psicosis). YMRS \geq 20. 6 semanas (+ otras 6 en los respondedores).
Resultados:	No diferencias e.s. en la tasa de respuesta (disminución \geq 50% puntuación YMRS) ni en la tasa de remisión (YMRS \leq 12 y HAM-D \leq 8) a las 6 y 12 semanas. Haloperidol: > mejoría en YMRS (DME = 0,2 [0,02;0,39]).
• Eficacia	Subgrupo sin psicosis: tendencia a mayor tasa de remisión con olanzapina (RR = 1,36 [0,01;1,84]). Incidencia de "ciclación" a depresión (HAM-D \leq 15 en sujetos con HAM-D basal \leq 8) mayor en el grupo de haloperidol (RR = 0,38 [0,16;0,95]). No diferencia e.s. en la mejoría de síntomas depresivos. Situación laboral: olanzapina, tendencia a > porcentaje de sujetos trabajando (RR = 1,06 [0,93;1,19]). Mejora en CVRS (SF-36): olanzapina, > mejoría en casi todas las dimensiones, principalmente en las de función física, rol físico y en la medida resumen de función física.
• Seguridad	Olanzapina: > frecuencia de aumento de peso (RR = 3,59 [1,49;8,64]) y de infección (RR = 9,36 [1,21;72,51]). Haloperidol: > frecuencia de acatisia (RR = 0,21 [0,12;0,36]), temblor (RR = 0,33 [0,17;0,64]), hipertensión (RR = 0,22 [0,11;0,45]), SEP (RR = 0,1 [0,04;0,24]), distonía (RR = 0,2 [0,06;0,69]), hipoquinesia (RR = 0,12 [0,01;0,83]) e hipersalivación (RR = 0,08 [0,01;0,47]). No diferencias e.s. en insomnio, discinesia o somnolencia.
Observaciones	Criterios de exclusión: patología médica grave inestable, dependencia de drogas, riesgo alto de suicidio. Información insuficiente para valorar si la aleatorización fue adecuada. No diferencias e.s. entre los 2 grupos en la tasa de abandono del estudio (por cualquier causa ni por efectos adversos ni por falta de eficacia del tratamiento).

Autor, año/Incluido en	Berk, 1999/Mensink, 2004; Bridle, 2004; Shukla, 2001; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina/Litio, M, olanzapina: 10; Litio: 800 (concentración media: 0,74 mEq/l).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 30. Bipolar I (DSM-IV), episodio de manía. Episodios graves (puntuación media en BPRS basal = 53,3). 4 semanas.
Resultados:	No diferencias e.s. en GAF, CGI-I, MAS ni BPRS. Olanzapina mejor en CGI-S (diferencia media = 0,54).
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencias en SEP (SAS).
Observaciones	Pacientes hospitalizados. Criterios de exclusión: alteraciones hematólogicas, de la función hepática o tiroidea, patología médica aguda, enfermedad cardíaca, tratamiento con antipsicóticos depot en el último mes o con fluoxetina en las últimas 5 semanas, abuso reciente de alcohol u otras drogas. Información insuficiente para valorar si la aleatorización fue adecuada.

Autor, año/Incluido en	Tohen, 1999 y Sanger, 2003/Mensink, 2004; Bridle, 2004; Shukla, 2001; Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina/Placebo, M, olanzapina: 5-20 (dosis media: 14,9).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 139. Bipolar I (DSM-IV), episodio de manía (115), mixto (24) o CR (45), con (74) o sin psicosis. YMRS \geq 20. 3 semanas.
Resultados:	Olanzapina mejor que placebo en YMRS (disminución de 10,3 puntos frente a 4,9), CGI-BP-manía, PANSS y en tasa de respuesta (mejoría \geq 50% en YMRS).
• Eficacia	Grupo de CR (N = 45): Mayor cumplimiento y mayor mejoría con olanzapina. No diferencias e.s. en tasa de respuesta (58% frente a 28%).
• Seguridad	No diferencia en SEP (SAS, BAS y AIMS). olanzapina: > frecuencia de somnolencia (RR = 1,89 [1,02; 3,49]), boca seca (RR = 2,96 [1,25;7]), vértigos (RR = 3,94 [1,39;11,2]) y aumento de peso (RR = 7,89 [1,01;61,39]). No diferencias e.s. en cefalea, agitación, ansiedad, depresión, nerviosismo o trastornos de personalidad.
Observaciones	Pacientes hospitalizados \geq 1 semana. Criterios de exclusión: patología médica grave inestable, dependencia de drogas, riesgo alto de suicidio. Información insuficiente para valorar si la aleatorización fue adecuada. Olanzapina: < tasa de abandono del estudio. Financiado por la industria.

Autor, año/Incluido en	Tohen, 2000/Mensink, 2004; Bridle, 2004; Shukla, 2001; Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina/Placebo, M, Olanzapina: 5-20 (dosis media: 16,4).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 115. Bipolar I (DSM-IV), episodio de manía (66) o mixto (49), con (64) o sin psicosis. YMRS \geq 20. 4 semanas.
Resultados:	Olanzapina: > tasa de remisión (YMRS \leq 12), 61% frente a 36%. Olanzapina mejor que placebo en YMRS (disminución de 14,8 puntos frente a 8,1), CGI-BP-manía, PANSS y tasa de respuesta (mejoría \geq 50% en YMRS).
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencias e.s. en SEP (SAS, BAS y AIMS). Olanzapina: mayor frecuencia de somnolencia (RR = 4,48 [1,86;11,32]) y aumento de peso.
Observaciones	Pacientes hospitalizados \geq 1 semana. Criterios de exclusión: patología médica grave inestable, dependencia de drogas, riesgo alto de suicidio. Las características basales de los grupos no eran comparables. Olanzapina: < tasa de abandono del estudio. Financiado por la industria.

Autor, año/Incluido en	Tohen, 2002-C/Mensink, 2004; Bridle, 2004; Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina/Placebo, C (Litio o Valproato), Grupo olanzapina: olanzapina: 5-20 (dosis media: 10,4); litio: dosis media 0,76 mEq/l; valproato: dosis media 74,7 µg/l. Grupo Placebo: litio: dosis media 0,82 mEq/l; valproato: dosis media 74,7 µg/l.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 344. Bipolar I, episodio de manía (165) o mixto (179), con (111) o sin psicosis. YMRS ≥ 16. Sin respuesta completa a monoterapia con estabilizadores del ánimo. 6 semanas.
Resultados:	Olanzapina mejor que placebo en tratamiento combinado en CGI-BP, YMRS (disminución de 13,1 puntos frente a 9,1), PANSS, HAM-D. Olanzapina > tasa de respuesta (mejoría > 50% en YMRS), RR = 1,47 [1,17;1,84]. Olanzapina tendencia a > tasa de remisión (YMRS ≤ 12), RR = 1,16 [0,99;1,35]. Tiempo hasta la respuesta, menor con olanzapina. Subgrupo episodio mixto: olanzapina: > eficacia.
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencia en SEP (SAS, BAS y AIMS), astenia, cefalea, depresión, vértigo, diarrea o nerviosismo. Olanzapina: > frecuencia de somnolencia (RR = 1,91 [1,38;2,65]), boca seca (RR = 4,07 [2,12;7,84]), aumento de peso (RR = 3,77 [1,86;7,61]), aumento de apetito (RR = 3,01 [1,54;5,88]), temblor (RR = 1,77 [1,05;3,01]) y alteraciones del habla (RR = 7,53 [1,01;56,32]).
Observaciones	Información insuficiente para valorar si la aleatorización fue adecuada. Placebo: > tasa de abandono del tratamiento por falta de efectividad (RR = 0,25 [0,1;0,6]). Olanzapina: > tasa de abandono del tratamiento por efectos adversos (RR = 6,28 [1,51;26,04]).

Autor, año/Incluido en	Zajacka, 2002/Mensink, 2004; Bridle, 2004; Scherk, 2007; Macritchie, 2003
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina/Valproato, M, olanzapina: 5-25 (dosis media: 14,7); valproato: 20 mg/kg/d (dosis media: 2115; concentración media: 84,6 µg/l).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 120. Bipolar I, episodio de manía o mixto (57). 3 semanas.
Resultados:	No diferencias e.s. en mejoría en MRS.
• Eficacia	
• Seguridad	Olanzapina: > frecuencia de edema (RR = 0,05 [0,00;0,9]), somnolencia (RR = 0,6 [0,37;0,97]) y aumento de peso (RR = 0,39 [0,16;0,94]). No diferencias e.s. en alteraciones del habla, rinitis o muerte.
Observaciones	Pacientes hospitalizados. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Características basales parecidas en ambos grupos. Período de lavado 1-3 días. No diferencias e.s. en la tasa de abandono a las 3 semanas (RR = 1,07 [0,84;1,36]).

Autor, año/Incluido en	Tohen, 2002-M y Tohen, 2003-Valproato/Mensink, 2004; Bridle, 2004; Scherk, 2007; Macritchie, 2003
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina/Valproato, M, 3 semanas: olanzapina: 5-20 (dosis media: 17,4); valproato: 500-2500 (dosis media: 1401; concentración media: 83,9 µg/l). 47 semanas: olanzapina: 5-20; valproato: 500-2.500.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 251. Bipolar I (DSM-IV), episodio de manía (108), mixto (143), CR (144), con (114) o sin psicosis. YMRS ≥ 20. 3 semanas/47 semanas (Tohen, 2003).

Resultados:	<p>3 semanas: olanzapina mejor que valproato en mejoría en YMRS (DM = 3 [0,62;5,38]) y tasa de remisión (YMRS ≤ 12), RR = 0,71 [0,52;0,96]. No diferencias e.s. en tasa de respuesta (mejoría ≥ 50% en YMRS): 54,4% frente a 42,3% (RR = 0,76 [0,58;0,99]). No diferencias e.s. en HAM-D (DM = 1,4 [-0,29;3,09]).</p> <p>47 semanas: no diferencias en tasa de remisión de síntomas maníacos (YMRS < 12) ni de recaídas. Olanzapina: remisión más precoz (28 días, frente a 109) y mayor mejoría en YMRS. No diferencias en HAM-D ni PANSS.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia 	
<ul style="list-style-type: none"> Seguridad 	<p>3 semanas: olanzapina: > frecuencia de somnolencia (RR = 0,53 [0,35;0,79]), boca seca (RR = 0,19 [0,09;0,39]), aumento de apetito (RR = 0,2 [0,06;0,67]) y ganancia de peso (DM = -1,57 [-2,19;-0,95]). Valproato: > frecuencia de náuseas (RR = 2,75 [1,53;4,93]).</p> <p>No diferencias en cefalea, astenia, vértigo, estreñimiento, dolor, agitación, nerviosismo, temblor, vómitos, diarrea, alteraciones del sueño, rinitis o edema lingual. No diferencias e.s. en SEP según escalas AIMS y BAS. Según escala SAS, mayor mejoría en grupo de valproato (DM = -0,72 [-1,33;-0,11]).</p> <p>47 semanas: no diferencias en SEP (SAS, BAS y AIMS). Olanzapina: > frecuencia de somnolencia, boca seca, aumento de peso, aumento de apetito, acatisia, elevación de ALAT, de colesterol y de alargamiento del intervalo QT. Valproato: > frecuencia de náuseas, nerviosismo y niveles bajos de albúmina y de plaquetas.</p>
Observaciones	<p>Pacientes hospitalizados. El inicio del tratamiento con valproato se hizo a dosis estándar (no dosis de carga). Criterios de exclusión: patología médica grave inestable, dependencia de drogas, intolerancia al valproato semisódico o a olanzapina, tratamiento con litio, anticonvulsivantes o antipsicóticos en las 24 horas tras aleatorización. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Características basales parecidas en ambos grupos. Análisis por intención de tratar.</p> <p>No diferencias e.s. en la tasa de abandono a las 3 semanas (RR = 1,14 [0,81;1,62]). Alta tasa de abandonos en el seguimiento a las 47 semanas en ambos grupos (77,9% en el grupo de olanzapina y 75,3% en el de valproato).</p>

Autor, año/Incluido en	Meehan, 2001/Bridle, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina/Lorazepam/Placebo, M, olanzapina: 1-3 inyecciones im (10 mg las 2 1 ^{as} y 5 mg la 3 ^a); Lorazepam: 1-3 inyecciones im (2 mg las 2 1 ^{as} y 1 mg la 3 ^a); placebo: 2 inyecciones im de 10 mg y si fuera necesario, una 3 ^a (10 mg).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 201. Bipolar I, episodio de manía o mixto. PANSS-EC ≥ 14. 52% episodios mixtos con psicosis y 52% CR. 24 horas.
Resultados:	No diferencias e.s. entre los 3 grupos en CGI-S. No diferencias entre olanzapina y lorazepam en PANSS-EC, ABS, ACES ni YMRS. Olanzapina: > mejoría que el grupo placebo en PANSS-EC (diferencia media = -1,84 [-3,36;-0,32]), en ABS (diferencia media = -3,16 [-5,03;-1,29]) y en ACES (diferencia media = 0,48 [0,16;0,8]). No diferencias e.s. entre grupos olanzapina y placebo en YMRS.
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia 	
<ul style="list-style-type: none"> Seguridad 	Lorazepam: > proporción de efectos adversos que olanzapina (RR = 0,67 [0,46;0,99]). No diferencias e.s. entre los 3 grupos en la incidencia de náuseas, vómitos, somnolencia, vértigo o tratamiento con anticolinérgicos.
Observaciones	-

Autor, año/Incluido en	Barnini, 1997/Mensink, 2004; Shukla, 2001
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Clozapina/Clorpromacina, C (Litio), clozapina: dosis media 166; clorpromacina: dosis media 310.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	No enmascaramiento. N = 30. Bipolar I (DSM-IV), episodio de manía. 3 semanas.
Resultados:	Reducción significativa en YMRS en ambos grupos, no diferencias entre ellos. Tendencia a respuesta más temprana con clozapina.
• Eficacia	
• Seguridad	Clozapina: < SEP (SAS) y > hipersalivación y leucopenia.
Observaciones	Pacientes hospitalizados. No información sobre fuente de financiación.

Autor, año/Incluido en	Segal, 1998/Mensink, 2004; Poolsup, 2000; Shukla, 2001; Rendell, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Risperidona/Haloperidol/Litio, M, risperidona: 6; haloperidol: 10; litio: 800-1200 (concentración media: 0,72 mEq/l).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 45. Bipolar I (DSM-IV), episodio de manía. 4 semanas.
Resultados:	No diferencias e.s. entre los 3 grupos en YMRS, BPRS, CGI ni GAF.
• Eficacia	Risperidona-litio: Risperidona > mejoría en BPRS (DM = -2,79 [-4,22;-1,36]) y en CGI (DM = -0,76 [-1,11;-0,41]). No diferencias e.s. en tasa de abandono del tratamiento (RR = 2 [0,2;19,78]). Risperidona-haloperidol: No diferencia e.s. en la magnitud de la mejoría en YMRS.
• Seguridad	SEP: menores con litio. No diferencias entre risperidona y haloperidol en el uso de medicación anticolinérgica.
Observaciones	Pacientes hospitalizados. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Dosis relativamente bajas de litio. Criterios de exclusión: alteraciones hematológicas, de la función hepática o tiroidea, patología médica aguda, enfermedad cardíaca, tratamiento con antipsicóticos depot en el último mes o con psicotrópicos orales en las últimas 24 horas, abuso de sustancias psicoactivas. Abandono tratamiento: 13%. No diferencias e.s. en la tasa de abandono del tratamiento entre grupo risperidona y haloperidol.

Autor, año/Incluido en	Smulevich, 2005/Rendell, 2006; Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Risperidona/Haloperidol/Placebo, M, risperidona: 1-6 (dosis media: 4,2); haloperidol: 2-12 (dosis media: 8).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 438. Bipolar (DSM-IV), episodio de manía. YMRS ≥ 20. 3 semanas.
Resultados:	Risperidona-placebo: risperidona: > mejoría en YMRS (DM = -5,7 [-8,16;-3,24]) y < tasa de no respuesta (mejoría < 50% en YMRS), RR = 0,77 [0,64;0,94]. Risperidona: < puntuación final en MADRS (DM = -1,4 [-2,39;-0,41]). No diferencias e.s. en BPRS a las 3 semanas (DM = -1,6 [-3,44;0,24]) ni en el cambio en CGI (DM = -0,5 [-0,78;0,22]). Risperidona: > puntuación final en GAS (DM = 7,3 [3,56;11,04]). Risperidona-haloperidol: No diferencia e.s. en la mejoría en YMRS (DM = -1,2 [-3,54;1,14]). No evidencia de diferencia en subgrupos con o sin síntomas psicóticos. No diferencia e.s. en tasa de no respuesta (YMRS), RR = 0,98 [0,79;1,22] ni en el tiempo hasta la respuesta. No diferencia e.s. en puntuación final en BPRS o GAS, ni en mejoría en CGI.
• Eficacia	

<ul style="list-style-type: none"> Seguridad 	<p>Risperidona-placebo: risperidona: > incidencia SEP (RR = 1,97 [1,03;3,75]) y de sedación (4,5% frente a 1,4%). No diferencias e.s. en otros efectos adversos: aumento de peso o reacción maniaca que conlleva el abandono del tratamiento.</p> <p>Risperidona-haloperidol: risperidona: < puntuación final en ESRS (DM = -2,1 [-3,15;-1,05]) y < incidencia de SEP (RR = 0,42 [0,28;0,63]). No diferencias e.s. en el aumento de peso (risperidona: 0,3 kg frente a haloperidol: 0,4 kg) ni el porcentaje de pacientes con reacción maniaca que conlleva abandono del tratamiento.</p>
Observaciones	Estudio multicéntrico. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Período de lavado (3 días sin tratamiento psicotrópico). Abandono tratamiento: 12%, sin diferencias e.s. entre los grupos risperidona y placebo (RR = 0,74 [0,41;1,34]) ni risperidona y haloperidol (RR = 1,14 [0,58;2,22]). Financiado por la industria.

Autor, año/Incluido en	Sachs, 2002/Mensink, 2004; Shukla, 2001 (<i>abstract</i>); Rendell, 2006; Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Risperidona/Haloperidol/Placebo, C (litio o divalproex), risperidona: 2-6 (dosis media: 3,8); haloperidol: 2-12 (dosis media: 6,2).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 156. Bipolar I (DSM-IV), episodio de manía (123) o mixto (33), con (61) o sin psicosis. YMRS ≥ 20. 3 semanas.
Resultados: <ul style="list-style-type: none"> Eficacia 	<p>Risperidona y Haloperidol mejor que placebo como tratamiento asociado en cuanto a YMRS (cambio respecto al basal: -14,3/-13,3/-8,2, respectivamente). No diferencias e.s. entre los antipsicóticos.</p> <p>Risperidona-placebo: risperidona: > mejoría en YMRS (DM = -6,1 [-10,09;-2,11]). No evidencia de diferencia en magnitud de efecto subgrupos con o sin psicosis. Risperidona: < tasa de no remisión (YMRS>12), RR = 0,65 [0,46-0,92].</p> <p>Risperidona-haloperidol: no diferencia e.s. en la mejoría en YMRS (DM = -0,9 [-4,74;2,94]). No evidencia de diferencias en subgrupos con o sin síntomas psicóticos. No diferencia en tasa de respuesta (definida como "mucho mejor" en CGI).</p> <p>No diferencia e.s. en eficacia entre episodios puros y mixtos.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Seguridad 	<p>Risperidona-placebo: risperidona: > aumento de peso (DM = 1,87 [0,84;2,9]). No diferencias e.s. en incidencia de: prolongación del intervalo QT, estreñimiento, dispepsia, reacción maniaca, cefalea o vértigo.</p> <p>Risperidona-haloperidol: no diferencias e.s. en pacientes con 1 ó más efectos adversos (RR = 0,87 [0,75;1,02]). No diferencias e.s. en incidencia SEP (RR = 0,48 [0,21;1,07]) o temblor (RR = 0,34 [0,07;1,61]). Risperidona: < proporción pacientes requirieron anticolinérgicos (RR = 0,46 [0,23;0,91]). Risperidona: > aumento de peso (2,36 kg frente a -0,13 kg; DM = 2,23 [1,16;3,3]). No diferencias e.s. en incidencia de prolongación del intervalo QT, dispepsia, estreñimiento, reacción maniaca, cefalea o vértigo.</p>
Observaciones	Estudio multicéntrico. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Pacientes hospitalizados. Período de lavado (3 días sin tratamiento psicotrópico). 43% de los pacientes habían tenido respuesta parcial a la monoterapia con estabilizadores del ánimo. Abandono tratamiento: 45% (global), < en grupo risperidona que grupo placebo (RR = 0,71 [0,44;1,13]) y que en grupo haloperidol, aunque no e.s. (RR = 0,66 [0,42;1,03]). A las 3 semanas todos los grupos tenían niveles terapéuticos. Financiado por la industria.

Autor, año/Incluido en	Khanna, 2005/Rendell, 2006; Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Risperidona/Placebo, M, risperidona: 1-6 (dosis media: 5,6).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 291. Bipolar (DSM-IV), episodio de manía o mixto (13). YMRS ≥ 20. 3 semanas.
Resultados:	Risperidona: < tasa de no respuesta (mejoría < 50% en YMRS): RR = 0,42 [0,31;0,56]. Risperidona: < tasa de no remisión (YMRS ≤ 8), RR = 0,68 [0,58;0,79]. Risperidona: > mejoría en YMRS (22,7 puntos frente a 10,5).
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia Seguridad 	Risperidona: > incidencia SEP (RR = 5,59 [2,86;10,92]). Risperidona: > incidencia de sedación (6,2% frente a 2,8%). No diferencias e.s. en incidencia de cefalea o insomnio.
Observaciones	Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Pacientes hospitalizados. Abandono tratamiento: 20%, < en grupo risperidona (RR = 0,37 [0,22;0,63]). Financiado por la industria.

Autor, año/Incluido en	Hirschfeld, 2004/Rendell, 2006; Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Risperidona/Placebo, M, risperidona: 1-6 (dosis media: 4,1).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 262. Bipolar (DSM-IV), episodio de manía. YMRS ≥ 20. 3 semanas.
Resultados:	Risperidona: > mejoría en YMRS (DM = -5,8 [-8,18; -3,42]) y < tasa de no respuesta (mejoría < 50% en YMRS), RR = 0,75 [0,62;0,9]. No evidencia de modificación de tamaño del efecto subgrupos con o sin psicosis. Risperidona: < tasa de no remisión (YMRS ≤ 12), RR = 0,78 [0,66;0,92]. Risperidona: > mejoría en CGI (DM = -0,7 [-1;-0,4]) y en GAS (DM = 7 [3,54;10,46]).
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia Seguridad 	Risperidona: > aumento de SEP (ESRS), DM = 0,6 [0;1,2] y > aumento de peso (DM = 1,85 [1,29;2,41]). Risperidona: > incidencia de sedación (28% frente a 7,2%) y de náuseas (RR = 4,66 [1,38;15,73]). No diferencias e.s. en incidencia de dispepsia, reacción maniaca, agitación, cefalea o vértigo.
Observaciones	Estudio multicéntrico. Adecuada ocultación de la secuencia de aleatorización. Período de lavado (3 días sin tratamiento psicotrópico). Abandono tratamiento: 62%, < en grupo risperidona (RR = 0,75 [0,59;0,96]). Financiado por la industria.

Autor, año/Incluido en	Yatham, 2003/Mensink, 2004; Shukla, 2001 (abstract); Rendell, 2006; Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Risperidona/Placebo, C (litio, valproato o carbamazepina), risperidona: 1-6 (dosis media: 4).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 150. Bipolar (DSM-IV), episodio de manía (138) o mixto (12). YMRS ≥ 20. 3 semanas.
Resultados:	Risperidona como tratamiento combinado, mejor que grupo placebo en YMRS (disminución en 14,5 puntos frente a 10,3), CGI y BPRS. En YMRS, > diferencia al excluir los tratados con carbamazepina (niveles plasmáticos de Risperidona 40% <). Diferencia no e.s. en tasa de no respuesta (< 50% mejoría en YMRS) grupo risperidona (46,7%) que placebo (60,5%), RR = 0,77 [0,57;1,04]. Risperidona: > mejoría en GAS (DM = -5,3 [-8,35;-2,25]).
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia Seguridad 	No diferencias en SEP medidos por ESRS. Risperidona: > incidencia de SEP (RR = 2,67 [1,1;6,44]) y > aumento de peso (DM = 1,2 [0,35;2,05]). No diferencias e.s. en riesgo de 1 o más efectos adversos (RR = 1,13 [0,84;1,52]). No diferencias e.s. en la incidencia de náuseas, reacción maniaca, cefalea o insomnio.

Observaciones	Estudio multicéntrico. Adecuada ocultación de la secuencia de aleatorización. Pacientes hospitalizados. Período de lavado (3 días sin tratamiento psicotrópico). 64% de los pacientes habían tenido respuesta parcial a la monoterapia con estabilizadores del ánimo. Alta tasa de abandono en ambos grupos (44% global), < en risperidona (RR = 0,68 [0,47;0,98]). Financiado por la industria.
---------------	--

Autor, año/Incluido en	Potkin, 2005/Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Ziprasidona/Placebo, M, ziprasidona: 80-160 (dosis media: 112).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 206. Incluye pacientes con episodios mixtos (83).
Resultados:	Ziprasidona > mejoría en YMRS (DME = -0,5 [-0,8;0,2]) y > tasa de respuesta.
• Eficacia	
• Seguridad	Ziprasidona: > frecuencia de somnolencia (RR = 3,68 [1,35;10]). Ziprasidona: > incidencia de SEP, aunque diferencia no e.s. (RR = 7,07 [0,95;52,41]).
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Keck, 2003-Ziprasidona/Mensink, 2004; Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Ziprasidona/Placebo, M, ziprasidona: 80-160 (dosis media: 130,1).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 210. Bipolar I, episodio de manía (127) o mixto (70). 3 semanas.
Resultados:	Ziprasidona mejor que placebo en SADS-C-MRS, CGI, PANSS, GAF y tasa de respuesta (> 50% mejoría en SADS-C-MRS); 50% frente a 35%. Ziprasidona > mejoría en MRS (disminución de 12,4 puntos frente a 7,8).
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencias en SEP (SAS, BAS y AIMS). Ziprasidona: > frecuencia de somnolencia (RR = 2,89 [1,51;5,52]), cefalea, náuseas, vértigos, hipertonia y acatisia.
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Segal, 2003/Perlis, 2006
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Ziprasidona/Placebo, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 202†. Incluye pacientes con episodios mixtos (82). 3 semanas.
Resultados:	Ziprasidona tendencia a > mejoría en MRS (disminución de 11,1 puntos frente a 5,6).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Weisler, 2003/Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Ziprasidona/Placebo, C, ziprasidona: 80-160.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 205. Incluye pacientes con episodios mixtos (70). 3 semanas.
Resultados:	No diferencia e.s. en la mejoría en puntuación MRS.
• Eficacia	
• Seguridad	Ziprasidona: > incidencia de somnolencia y de SEP.
Observaciones	No diferencias e.s. en la tasa de abandono por cualquier causa ni por efectos adversos entre los grupos.

Autor, año/Incluido en	Jones, 2003 y Paulsson, 2003/Bridle, 2004; Perlis, 2006
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Quetiapina/Placebo/Litio, M, quetiapina: 200-800; litio: concentración sérica media: 0,6-1,4 mEq/l.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 302. Bipolar I, episodio de manía con o sin psicosis (YMRS \geq 20). 3 semanas.
Resultados:	Quetiapina-placebo: quetiapina: mayor cambio medio en GAS y CGI-BP, mayor probabilidad de respuesta (mejoría o mucha mejoría en CGI-BP): RR = 2,05 [1,48;2,86]. Quetiapina: > mejoría en YMRS (diferencia media: 7,91), en PANSS y > tasa de respuesta (\geq 50% mejoría en YMRS): RR = 1,91 [1,33;2,76]. No diferencia en riesgo de aparición de síntomas depresivos (MADRS): RR = 0,91 [0,19;4,39].
• Eficacia	Quetiapina-litio: no diferencias e.s. en tasa de respuesta (CGI-BP y YMRS), mejoría YMRS (reducción de 14,6 puntos frente a 15,2) ni en aparición de síntomas depresivos (MADRS).
• Seguridad	Quetiapina-placebo: quetiapina: > riesgo de boca seca, somnolencia, vértigos y aumento de peso. Quetiapina-litio: quetiapina: > riesgo de boca seca (RR = 3,97 [1,7;9,2]), somnolencia (RR = 2,1 [1,03;4,4]) y aumento de peso (RR = 2,4 [1,5;9]). Litio: > riesgo de temblor (RR = 0,31 [0,13;0,74]). No diferencias en vértigo, insomnio o cefalea.
Observaciones	Grupo placebo > riesgo de abandonar el estudio (RR = 0,51 [0,38;0,7]). No diferencias entre grupo de quetiapina y de litio. Estudio no publicado, aportado por AstraZeneca.

Autor, año/Incluido en	Bowden, 2005/Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Quetiapina/Placebo/Litio, M, quetiapina: 400-800 (dosis media: 586); litio: 0,6-1,4 mEq/l (dosis media: 0,8 mEq/l).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 205. Episodio de manía. 3 semanas.
Resultados:	Quetiapina-placebo: quetiapina > mejoría en YMRS (DME = -0,44 [-0,72;-0,16]). No diferencias e.s. en la tasa de respuesta.
• Eficacia	Quetiapina-litio: no diferencias e.s. en la tasa de respuesta.
• Seguridad	Quetiapina > incidencia de somnolencia que con placebo (RR = 6,35 [1,95;20,61]). No diferencias e.s. en incidencia de SEP.
Observaciones	—

Autor, año/Incluido en	Brecher, 2003/Bridle, 2004; Perlis, 2006
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Quetiapina/Placebo/Haloperidol, M, quetiapina: 200-800; haloperidol: 2-8.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 302. Bipolar I, episodio de manía (YMRS ≥ 20). 3 semanas.
Resultados:	Quetiapina-placebo: quetiapina: 5,94 más puntos de media en GAS y 0,12 en CGI-BP. No diferencia e.s. en tasa de respuesta (mejoría o mucha mejoría en CGI-BP). Quetiapina: > mejoría en YMRS (DM = 3,97), en PANSS (diferencia media: 5,32). No diferencias en tasa de respuesta (≥ 50% mejoría en YMRS: RR = 1,22 [0,86;1,73]. No diferencia en riesgo de aparición de síntomas depresivos (MADRS): RR = 0,07 [0,0;1,14].
• Eficacia	Quetiapina-haloperidol: no diferencias e.s. en tasa de respuesta (CGI-BP). Tendencia a mayor tasa de respuesta (≥ 50% descenso puntuación YMRS) grupo haloperidol: RR = 0,76 [0,57;1,01] y a mayor disminución puntuación YMRS (15,7 frente a 12,3 puntos con quetiapina). No diferencias e.s. en aparición de síntomas depresivos (MADRS).
• Seguridad	Quetiapina-placebo: no diferencias e.s. en el riesgo de somnolencia, temblor, insomnio, acatisia o SEP. Quetiapina- haloperidol: haloperidol: > riesgo de temblor (RR = 0,26 [0,12;0,54]), acatisia (RR = 0,18 [0,08;0,4]) y SEP (RR = 0,17 [0,07;0,38]).
Observaciones	Grupo placebo > riesgo de abandonar el estudio (RR = 0,79 [0,6;1,03]). No diferencias entre grupo de quetiapina y de haloperidol. Estudio no publicado, aportado por AstraZeneca.

Autor, año/Incluido en	McIntyre, 2005/Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Quetiapina/Placebo/Haloperidol, M, quetiapina: 400-800; haloperidol: 2-8.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 200. Episodio de manía. 3 semanas.
Resultados:	Quetiapina-placebo: quetiapina > mejoría en YMRS (DME = -0,37 [-0,64;-0,09]). No diferencias e.s. en tasa de respuesta.
• Eficacia	Quetiapina-haloperidol: haloperidol: > mejoría en YMRS (DME = 0,48 [0,19;0,76]). No diferencia e.s. en la mejoría de síntomas depresivos.
• Seguridad	Quetiapina > incidencia de somnolencia que grupo placebo, pero diferencia no e.s. (RR = 2,57 [0,95;6,96]). No diferencias e.s. en incidencia de SEP.
Observaciones	No diferencias e.s. en tasa de abandono por efectos adversos ni por falta de eficacia del tratamiento entre quetiapina y haloperidol.

Autor, año/Incluido en	Mullen, 2003/Perlis, 2006
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Quetiapina/Placebo, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 200†. No incluye episodios mixtos ni CR. 3 semanas.
Resultados:	Disminución en YMRS de 16,5 puntos grupo quetiapina y 14,3 grupo placebo.
• Eficacia	
• Seguridad	–

Observaciones	–
Autor, año/Incluido en	Yatham, 2004/Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Quetiapina/Placebo, C (lito o valproato), grupo quetiapina: quetiapina: 400-800 (dosis media: 492); lito: dosis media 0,76 mEq/l; valproato: dosis media 69,5 µg/l. Grupo placebo: lito: dosis media 0,73 mEq/l; valproato: dosis media 73,6 µg/l.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 402. Episodio de manía. No incluye pacientes con episodios mixtos. Sin respuesta completa a monoterapia con estabilizadores del ánimo. 3 semanas.
Resultados:	Quetiapina: > mejoría en YMRS (DME = -0,35 [-0,55;-0,14]).
• Eficacia	–
• Seguridad	–
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Sachs, 2004/Bridle, 2004; Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Quetiapina/Placebo, C (lito o valproato), grupo quetiapina: quetiapina: 200-800 (dosis media: 504); Lito: dosis media 0,78 mEq/l; valproato semisódico: dosis media 65 µg/l. Grupo placebo: lito: dosis media 0,71 mEq/l; valproato semisódico: dosis media 65 µg/l.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 191. Bipolar I, episodio de manía (YMRS ≥ 20). 42% manía grave con psicosis. Sin respuesta completa a monoterapia con estabilizadores del ánimo. 3 semanas.
Resultados:	No diferencias e.s. en el cambio en CGI-BP (diferencia media = -0,6 [-3,81;2,61]). Quetiapina: > tasa de respuesta medida por CGI-BP (RR = 1,61 [1,09;2,37]). No diferencias e.s. en YMRS (diferencia de medias = -3,83 [-8,09;0,43]). Quetiapina: > tasa de respuesta medida por YMRS (≥ 50% descenso puntuación): RR = 1,67 [1,15;2,42]. Quetiapina: > tasa de remisión (YMRS ≤ 12 y ≤ 2 puntos en cada subescala), RR = 1,77 [1,14;2,73]. Quetiapina: > cambio en PANSS total y en las puntuaciones de agitación y agresividad (diferencia media = 2,33 [total, p = 0,3] y 1,8 [agitación y agresividad, p = 0,02]). No diferencias e.s. en aparición de síntomas depresivos (MADRS): RR = 1,37 [0,68;2,78]. No diferencia e.s. en eficacia entre episodios puros y mixtos.
• Eficacia	
• Seguridad	Quetiapina: > riesgo de boca seca (RR = 4,67 [1,63;13,37]), somnolencia (RR = 3,96 [2,08;7,51]), hipotensión ortostática (RR = 3,66 [1,04;12,9]) y astenia (RR = 3,66 [1,04;12,9]).
Observaciones	No diferencias en tasa de abandono por cualquier causa entre los grupos. Estudio no publicado, aportado por AstraZeneca.

Autor, año/Incluido en	Pope, 1991/Bridle, 2004; Macritchie, 2003
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Valproato semisódico/Placebo, M, valproato semisódico: 750.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Triple ciego. N = 43. Bipolar (DSM-III-R), episodio de manía. Resistentes o intolerantes al litio. 1-3 semanas.
Resultados:	Valproato: > mejoría en GAS (diferencia de medias: 18 [7, 21; 28, 79]) y en YMRS (diferencia media = -11,3 [-19, 05; -3, 55]). Tasa de respuesta (mejoría ≥ 50% en YMRS) más frecuente en valproato (RR = 4,5 [1, 11; 18, 27]). Valproato: > mejoría en BPRS-A (17 puntos frente a 3 puntos). Valproato: > mejoría GAS (DM = 18 [6, 51; 29, 49]).
• Eficacia	Grupo valproato recibió menos lorazepam de media que el grupo placebo (DM = -8,1 [-13, 56; -2, 64]).
• Seguridad	No diferencias e.s. en la incidencia de ataxia, disuria, palpitaciones, diplopía, ojo seco, disartría, depresión, anorexia, agitación, ataques de pánico, síntomas gastrointestinales, cefalea o somnolencia.
Observaciones	Criterios de exclusión: consumir > 3 bebidas alcohólicas/día, haber recibido > 250 mg de valproato previamente, enfermedad médica grave, historia de enfermedad neurológica o signos focales en la exploración neurológica, mujeres en edad fértil sin ligadura de trompas. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. No diferencias e.s. en tasa de abandono del estudio.

Autor, año/Incluido en	Muller, 1999/Macritchie, 2003
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Valproato semisódico/Placebo, C (neuroleptico y benzodiazepina), valproato semisódico: 20 mg/kg.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 136. Manía (CIE-10). 3 semanas.
Resultados:	Valproato: < tasa de no respuesta (RR = 0,55 [0,36; 0,84]). No diferencias e.s. en la mejoría del estado de salud general y funcionamiento social (GAS).
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencias e.s. en incidencia de náuseas, sedación, vértigo, astenia, temblor, acatisia, hipersalivación, SEP, discinesia o discrasia sanguínea.
Observaciones	Estudio multicéntrico. Pacientes hospitalizados. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. No diferencias e.s. en tasa de abandono del estudio.

Autor, año/Incluido en	Bowden, 1994/Bridle, 2004; Poolsup, 2000; Macritchie, 2003
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Valproato semisódico/Litio/Placebo, M, valproato semisódico: inicial 750 y desde día 3, 1.000; litio: 1.200.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 212. Bipolar. YMRS ≥ 14. 50% no respondedores previamente al litio. 3 semanas.

Resultados:	<p>Valproato-placebo: no diferencias e.s. en la mejoría en la puntuación SADS-C MRS entre grupo valproato (7,6) y placebo (3,8). Mayor mejoría en las subescalas de euforia, < necesidad de dormir, actividad excesiva e hiperactividad motora en el grupo valproato. Valproato: > tasa de respuesta (mejoría ≥ 50% en SADS-C-MRS), RR = 1,91 [1,19;3,07]. Valproato: > mejoría en las subescalas del ADRS de manía (DM = 4,7 [1,24;8,16]), grandiosidad (DM = 1,9 [0,5;3,3]) y psicosis (DM = 2,1 [0,1;4,1]).</p> <p>Valproato-litio: no diferencias e.s. en la tasa de respuesta (mejoría ≥ 50% en SADS-C MRS) ni en el cambio en la puntuación global de SADS-C MRS (DM = -0,2 [-6,4;6]). En las subescalas de aumento de actividad y disminución de necesidad de dormir, mayor mejoría con valproato (DM = 0,76 [0,05;1,47] y 1,36 [0,62;2,1], respectivamente). No diferencias e.s. en el cambio en la puntuación de la ADRS.</p> <p>Litio-placebo: litio: > tasa de respuesta (mejoría ≥ 50% en SADS-C MRS) que placebo (RR = 1,95 [1,17;3,23]), con un NNT = 5 [3;20].</p>
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia 	
<ul style="list-style-type: none"> Seguridad 	<p>Valproato-placebo: valproato: > incidencia de síntomas gastrointestinales (RR = 1,99 [1,14;3,49]) y tendencia a > incidencia de vértigo (RR = 2,95 [0,99;8,83]). No diferencias e.s. en la incidencia de astenia, fiebre, cefalea o somnolencia.</p> <p>Valproato-litio: no diferencias e.s. en la incidencia de efectos adversos en general, ni de astenia, estreñimiento, diarrea, vértigo, cefalea, dolor, náuseas, vómitos o somnolencia. Mayor incidencia de fiebre en el grupo de valproato (RR = 0,1 [0,01;0,86]).</p> <p>Litio-placebo: litio: > incidencia de efectos adversos (RR = 1,17 [1,00;1,37]), con un NNT = 8 [4;334].</p>
Observaciones	<p>Estudio multicéntrico. Pacientes hospitalizados. Período de lavado. Criterios de exclusión: intolerancia al litio, haber recibido valproato previamente, trastornos del SNC o neuromusculares, manía inducida por fármacos, VIH o abuso de sustancias, detección de consumo de drogas en orina, tratamiento concomitante con fármacos que puedan confundir los resultados, embarazo. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara.</p> <p>Valproato: < frecuencia que grupo placebo de abandono del estudio por falta de respuesta (RR = 0,59 [0,39;0,9]). No diferencias e.s. en abandono por no requerir más tiempo de estancia hospitalaria entre los 3 grupos. No diferencias e.s. en tasas de abandono entre los grupos de valproato y litio.</p>

Autor, año/Incluido en	Hirschfeld, 1999/Bridle, 2004; Macritchie, 2003
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Valproato semisódico/Litio, M, valproato semisódico, brazo no dosis de carga: > 500; valproato semisódico, brazo dosis de carga: 30 mg/kg/d (días 1 y 2) y 20 mg/kg/d (días 3-10); litio: 30 mg/kg/d (días 1 y 2) y 20 mg/kg/d (días 3-10).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 60. Bipolar (DSM-IV) episodio maniaco o mixto. YMRS ≥ 14. 10 días.
Resultados:	No diferencias e.s. entre los 3 grupos en el cambio en la escala GAS (p = 0,467) ni en la YMRS (p = 0,152).
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia 	
<ul style="list-style-type: none"> Seguridad 	No diferencias e.s. en la incidencia de efectos adversos en general.
Observaciones	Pacientes hospitalizados. Criterios de exclusión: intolerancia a divalproex o litio, comorbilidad médica, dependencia de sustancias, riesgo alto de suicidio, embarazo, test positivo para anfetaminas o fenilclidina, uso de antipsicóticos depot, uso de cualquier fármaco que interfiera con la eficacia o seguridad del tratamiento, uso de los fármacos a estudio en las últimas 4 semanas. Grupos no comparables en características basales. No diferencias e.s. en la tasa de abandono del estudio entre los 3 grupos. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara.

Autor, año/Incluido en	Freeman, 1992/Poolsup, 2000; Macritchie, 2003
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Valproato semisódico/Litio, M, valproato: 1.500 durante la 1ª semana, 2.250 la 2ª y 3.000 la 3ª; litio: inicial 0,5 mEq/l, aumentada hasta un máximo de 1.800 mg/d o 1,5 mmo/l.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 27. Episodio de manía (DSM-III-R). 3 semanas.
Resultados:	No diferencias e.s. en la tasa de respuesta (mejoría ≥ 50% en SADS-C-Manía): 92,3% en el grupo de litio, frente a 64,3% en el grupo de valproato (RR = 1,44 [0,94;2,19]). No diferencias e.s. en la mejoría según BPRS (DM = 2 [-4,53;8,53]) ni en GAS (DM = -9,3 [-22,78;4,18]).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	Pacientes hospitalizados. Criterios de exclusión: alteraciones en el ECG, función hepática, tiroidea o hematológica, test de drogas en orina positivo, alteración neurológica focal, dependencia o abuso de alcohol u otras drogas. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara.

Autor, año/Incluido en	McElroy, 1996/Bridle, 2004; Macritchie, 2003
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Valproato semisódico/Haloperidol, M, valproato semisódico: 20 mg/kg/d; haloperidol: 0,2 mg/kg/d.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 42. Bipolar (DSM-III-R), episodio manía o mixto con psicosis. 6 días.
Resultados:	No diferencias e.s. en la puntuación media final de YMRS (DM = -3,6 [-11,48;4,28]) ni en la tasa de respuesta (referida a la YMRS), RR = 1,43 [0,61;3,32]. No diferencias e.s. en las subescalas del SAPS para alucinaciones, ilusiones, pensamientos extraños o trastornos del pensamiento. No diferencias e.s. en la duración de la estancia hospitalaria (DM = 3,3 [-2,66;9,26]).
• Eficacia	
• Seguridad	Valproato: < incidencia de SEP (RR = 0,04 [0,00;0,69]). No diferencias e.s. en sedación, dispepsia, cefalea, boca seca o insomnio.
Observaciones	Criterios de exclusión: haber sido tratado con valproato previamente, patología médica inestable, historia de convulsiones o enfermedad neurológica, dependencia de sustancias psicoactivas. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Grupos comparables respecto a características basales. Análisis por intención de tratar. La puntuación final de YMRS en ambos grupos fue >14, que es el límite que utilizan algunos estudios como definición de manía.

Autor, año/Incluido en	Vasudev, 2000/Macritchie, 2003
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Valproato/Carbamacepina, M, valproato sódico: inicial 20 mg/kg/d, posterior incremento de dosis hasta máximo 1.000-2.200; carbamacepina: inicial 400, posterior incremento de dosis hasta máximo 800-1.600.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 30. Bipolar (DSM-III-R), episodio agudo de manía. YMRS > 20. Sin medicación durante 6 meses.
Resultados:	No diferencias e.s. en la tasa de no respuesta.
• Eficacia	
• Seguridad	–

Observaciones	Pacientes hospitalizados. Criterios de exclusión: enfermedad cerebrovascular u otras patologías neurológicas, patología médica general, embarazo, medicación para la manía antes de la inclusión, dependencia de alcohol u otras drogas, requerimiento de TEC o fármacos antipsicóticos. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. No diferencias e.s. en tasa de abandono del estudio.
---------------	--

Autor, año/Incluido en	Johnson, 1968/Poolsup, 2000
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Clorpromacina, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 29. Criterios de Mayer-Gross para enfermedad maniaco-depresiva, fase maniaca. 3-4 semanas.
Resultados:	Litio: > tasa de respuesta (proporción de pacientes con remisión completa o casi completa): 77,8% frente a 36,3% (NNT = 3 [2;15]).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Spring, 1970/Poolsup, 2000
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Clorpromacina, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 14. Manía pura. 3 semanas.
Resultados:	No diferencia e.s. en la tasa de respuesta (proporción de pacientes con remisión completa o casi completa): 66,7% frente a 60%.
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Takahashi, 1975/Poolsup, 2000
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Clorpromacina, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 80. Bipolar, episodio agudo manía o manía "monopolar" o 1º episodio de manía, sin historia de depresión. 3 semanas.
Resultados:	Litio: > tasa de respuesta (proporción de pacientes con mejoría importante): 26,3% frente a 7,1% (NNT = 6 [3;32]).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	Incluye pacientes adolescentes (edades incluidas: 13-65 años). Criterios de exclusión: esquizofrenia, trastornos orgánicos, oligofrenia, epilepsia.

Autor, año/Incluido en	Shopsin, 1975/Poolsup, 2000
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Clorpromacina/Haloperidol, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 30. Bipolar, con historia de múltiples episodios. 3 semanas.
Resultados:	Litio-clorpromacina: litio: > tasa de respuesta (proporción de pacientes con remisión) que clorpromacina: 70% frente a 10% (NNT = 2 [2,4]).
• Eficacia	Litio-haloperidol: litio: > tasa de respuesta (proporción de pacientes con remisión): 70% frente a 30% (NNT = 2 [2,9]). Litio: > reducción en la puntuación de la escala BPRS (DM = -4,4 [-5,83;-2,97]) y en la de CGI (DM = 0,4 [0,05;0,75]).
• Seguridad	–
Observaciones	Criterios de exclusión: esquizofrenia, síndromes cerebrales, alcoholismo u otra dependencia de drogas, epilepsia, enfermedad médica grave, embarazo.

Autor, año/Incluido en	Lerer, 1987/Poolsup, 2000
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Carbamacepina, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 34. Bipolar (DSM-III), episodio de manía. 4 semanas.
Resultados:	Litio: > mejoría en CGI (DM = 1,1 [0,2;2]).
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencias e.s. en la incidencia de efectos adversos (RR = 0,79 [0,24;2,65]).
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Okuma, 1990/Poolsup, 2000
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Carbamacepina, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 105. Bipolar (DSM-III), episodio de manía o mixto. 4 semanas.
Resultados:	No diferencias e.s. en la tasa de respuesta (proporción de pacientes con mejoría importante): 27,8% frente a 27,5%.
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencias e.s. en la incidencia de efectos adversos (RR = 0,7 [0,48;1,02]).
Observaciones	Incluye pacientes adolescentes (edades incluidas: 13-65 años). Criterios de exclusión: enfermedad renal, cardiovascular, hepática o hematólogica, embarazo.

Autor, año/Incluido en	Small, 1991/Poolsup, 2000
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Carbamacepina, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 52. Bipolar (DSM-III-R), episodio de manía o mixto, historia de al menos 1 episodio afectivo en los últimos 2,5 años, no resistencia al litio ni a carbamacepina y puntuación ≥ 7 en la subescala de manía de la Escala de Manía y Depresión y ≤ 30 en GAS. 4 semanas.

Resultados:	No diferencias e.s. en la mejoría en la puntuación BPRS (DM = -2,04 [-9,59;5,51]) ni en la de CGI (DM = -0,15 [-0,86;5,6]).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	Criterios de exclusión: patología médica significativa, episodio afectivo asociado a enfermedad física, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Garza-Treviño, 1992/Poolsup, 2000
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Verapamilo, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 23. Manía aguda (DSM-II), episodio de manía o mixto. 4 semanas.
Resultados:	No diferencias e.s. en la mejoría de puntuación en BPRS (DM = -0,72 [-10,52;9,08]) ni en CGI (DM = -0,25 [-1,52;1,02]).
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencias e.s. en el riesgo de efectos adversos (27,3% en el grupo de litio frente a 8,3%).
Observaciones	Criterios de exclusión: embarazo, tratamiento reciente con neurolépticos depot.

Autor, año/Incluido en	Walton, 1996/Poolsup, 2000
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Verapamilo, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Simple ciego. N = 40. Manía aguda (DSM-IV). 4 semanas.
Resultados:	Litio: > mejoría en BPRS (DM = 5,65 [3,51;7,79]) y CGI (DM = 0,98 [0,65;1,31]).
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencias e.s. en el riesgo de efectos adversos (21% en el grupo del litio frente a 0%).
Observaciones	Criterios de exclusión: alteraciones en la función hepática, tiroidea o hematológicas, enfermedad cardíaca previa, patología médica sistémica aguda, tratamiento con antipsicóticos depot en el mes previo, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Keck, 2003-Aripiprazol/Perlis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Aripiprazol/Placebo, M, aripiprazol: 15-30 (dosis media: 27,9).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 262. Incluye episodios mixtos (80) y CR (58). 3 semanas.
Resultados:	Aripiprazol: > mejoría en YMRS (disminución de 8,2 puntos frente a 3,4).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Sachs, 2003/Pertis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Aripiprazol/Placebo, M, aripiprazol: 15-30 (dosis media: 27,7).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 272. Incluye episodios mixtos (111) y CR (47). 3 semanas.
Resultados:	Aripiprazol: > mejoría en YMRS (disminución de 12,5 puntos frente a 7,2).
• Eficacia	Subgrupo CR: aripiprazol > mejoría en YMRS.
• Seguridad	–
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	McQuade, 2003/Pertis, 2006; Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Aripiprazol/Placebo, M, aripiprazol: 15-30.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 386†. Incluye pacientes con episodios mixtos (151) y CR (77). 3 semanas.
Resultados:	No diferencias e.s. en la mejoría en la sintomatología maniaca.
• Eficacia	
• Seguridad	Aripiprazol > incidencia de somnolencia (RR = 1,75 [1,19;2,57]) y de SEP (RR = 4,95 [2,38;10,28]).
Observaciones	-

Autor, año/Incluido en	Vieta, 2005/Scherk, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Aripiprazol/Haloperidol, M, aripiprazol: 10-15 (dosis media: 22,6).
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 347. Incluye pacientes con episodios mixtos (38). 3 semanas.
Resultados:	No diferencia e.s. en la mejoría en YMRS. Aripiprazol: > mejoría en síntomas depresivos.
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencias e.s. en aumento de peso ni en incidencia de SEP.
Observaciones	Aripiprazol: < tasa de abandono por cualquier causa o por efectos adversos, y > por falta de eficacia del tratamiento.

Autor, año/Incluido en	Chouinard, 1983/Curtin, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Clonacepam/Litio, M, clonacepam: 2-16; litio: 900-2.100.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 12. Manía (<i>Research Diagnostic Criteria</i>). 10 días.

Resultados:	Respuesta medida por escala CGI; respuesta estandarizada (varianza): grupo clonacepam 3,000 (0,896); grupo litio: 1,727 (0,520).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	Diseño cruzado.

Autor, año/Incluido en	Clark, 1997/Curtin, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Clonacepam/Litio, M, clonacepam: 2-16; litio: 750-1.800.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 30. Manía (DSM-IV). 28 días.
Resultados:	Respuesta medida por escala CGI; respuesta estandarizada (varianza): grupo clonacepam 1,083 (0,157); grupo litio: 1,593 (0,183).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Edwards, 1991/Curtin, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Clonacepam/Placebo, M, clonacepam: 6.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 40. Manía (DSM-II). 5 días.
Resultados:	Respuesta medida por una escala de puntuación clínica global de 6 parámetros; respuesta estandarizada (varianza): grupo clonacepam 2,070 (0,160); grupo placebo: 1,430 (0,127).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Chouinard, 1993/Curtin, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Clonacepam/Haloperidol, M, clonacepam: 2-10; haloperidol: ≥ 5.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 16. Manía (DSM-II). 1 día.
Resultados:	Respuesta medida por escala CGI; respuesta estandarizada (varianza): grupo clonacepam 2,538 (0,510); grupo haloperidol: 2,154 (0,443).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Bradwejn, 1990/Curtin, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Loracepam/Clonacepam, M, loracepam: 6-24; clonacepam: 6-24.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 24. Manía (DSM-II). 14 días.
Resultados:	Respuesta medida por escala CGI; respuesta estandarizada (varianza): grupo clonacepam 0,113 (0,154); grupo loracepam: 1,073 (0,215).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	–

Autor, año/Incluido en	Lenox, 1992/Curtin, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Loracepam/Haloperidol, C (litio), loracepam: 4; haloperidol: 10-85; Litio: ≥ 900.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 20. Manía (DSM-III-R). 9 días.
Resultados:	Respuesta medida por escala BPRS; respuesta estandarizada (varianza): grupo loracepam 1,618 (0,314); grupo haloperidol: 3,562 (0,542).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	Tasa de abandono: 20%.

Autor, año/Incluido en	Chou, 1999/Curtin, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Loracepam/Litio/Placebo, C (haloperidol), loracepam: 4; litio: ≥ 1.200; haloperidol: 5 / 25.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 64. Manía (entrevista clínica estructurada para DSM). 21 días.
Resultados:	Respuesta medida por escala MSRS.
• Eficacia	Haloperidol dosis 5 mg: respuesta estandarizada (varianza): grupo loracepam 0,839 (0,220); grupo litio: 1,393 (0,236); grupo placebo 0,083 (0,200). Haloperidol dosis 25 mg: respuesta estandarizada (varianza): grupo loracepam 1,807 (0,248); grupo litio: 1,851 (0,282); grupo placebo 2,142 (0,380).
• Seguridad	–
Observaciones	Tasa de abandono: 42%.

* Excepto cuando se indican otras unidades. † Número de pacientes utilizados en los análisis de eficacia.

** Entre corchetes se muestran los intervalos de confianza al 95%.

M: monoterapia; C: terapia combinada; CR: cicladoreos rápidos; DM: diferencia de medias; DME: diferencia estandarizada de medias; NNT: número necesario a tratar; RR: riesgo relativo; SEP: síntomas extrapiramidales; TEC: terapia electroconvulsiva; e.s.: estadísticamente significativas; im: intramuscular; SNC: sistema nervioso central; ECG: electrocardiograma; ALAT: alanina aminotransferasa; ABS: *Agitated Behaviour Scale*; ACES: *Agitation-Calmness Evaluation Scale*; ADRS: *Affective Disorder Rating Scale*; BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*; BPRS-A: *Brief Psychiatric Rating Scale, Augmented*; CGI-BP: *Clinical Global Impressions-Bipolar Version*; CGI-I: *Clinical Global Impressions (Improvement of Illness)*; CGI-S: *Clinical Global Impressions (-Severity of Illness)*; GAF: *Global Assessment of Functioning*; GAS: *Global Assessment Scale*; HAM-D: *Hamilton Depression Scale*; MADRS: *Montgomery-Angus Depression Rating Scale*; MAS: *Bech-Rafaelsen Mania Scale*; MRS: *Mania Rating Scale*; MSRS: *Mania State Rating Scale*; PANSS: *Positive and Negative Symptoms Scale*; PANSS-EC: *Positive and Negative Symptoms Scale- Excited Component*; CVRS: *Calidad de Vida Relacionada con la Salud (SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey)*; SADS-C-MRS: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Condensed-Mania Rating Score*; SANS: *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*; SAPS: *Scale for the Assessment of Positive Symptoms*; YMRS: *Young Mania Rating Scale*; AIMS: *Abnormal Involuntary Movement Scale*; BAS: *Barnes Akathisia Scale*; ESRs: *Extrapiramidal Symptom Rating Scale*; SAS: *Simpson-Angus Scale*.

Depresión – episodio agudo

Autor, año/Incluido en	Amsterdam, 1998/Hadjipavlou, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Venlafaxina/Placebo, M, dosis no especificada en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 46. Bipolar II, episodio de depresión mayor (16) o depresión unipolar (30). 6 semanas.
Resultados:	No diferencias e.s. en la eficacia global entre subgrupos con trastorno bipolar II y depresión unipolar. Subgrupo bipolar II: reducción más rápida en HAM-D ($p < 0,03$) y en MADRS ($p < 0,02$).
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia 	
<ul style="list-style-type: none"> Seguridad 	No se identificaron casos de cambio a fase maníaca inducido por venlafaxina.
Observaciones	Grupo bipolar: 15 de los 16 participantes eran mujeres. Abandonaron el estudio 2 sujetos en el grupo de depresión bipolar y 9 en el de depresión unipolar.

Autor, año/Incluido en	Tohen, 2004-Depresión/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Fluoxetina/Placebo, C (Olanzapina), dosis no especificada en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 456. Trastorno bipolar tipo I (DSM-IV) con un episodio previo de manía o mixto que requiriese un estabilizador del ánimo o un antipsicótico. MADRS ≥ 20 . 39% CR. 8 semanas.
Resultados:	Fluoxetina > tasa de respuesta (mejoría $\geq 50\%$ en MADRS): RR = 1,44 [1,14;1,83] y > tasa de remisión (MADRS ≤ 12): RR = 1,5 [1,14;1,97].
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia 	
<ul style="list-style-type: none"> Seguridad 	No diferencias e.s. en el riesgo de cambio a manía (YMRS ≥ 15): RR = 1,13 [0,43;2,95].
Observaciones	Multicéntrico (13 países). Criterios de exclusión: patología médica grave, abuso de sustancias. 13% de los pacientes no hospitalizados.

Autor, año/Incluido en	Cohn, 1989 / Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Fluoxetina/Imipramina/Placebo, M, dosis no especificada en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 89. Trastorno bipolar (DSM-II) con episodio de manía en los 5 años previos. HAM-D-31 > 19 y RDS > 7. 6 semanas.
Resultados:	Fluoxetina o imipramina > tasa de respuesta (mejoría $\geq 50\%$ en HAM-D) que placebo: RR = 2,9 [1,26;6,69]. Fluoxetina > tasa de respuesta que imipramina, no e.s. (RR = 0,67 [0,39;1,13]).
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia 	
<ul style="list-style-type: none"> Seguridad 	No diferencias e.s. en el riesgo de cambio a manía entre antidepresivos y placebo (RR = 0,97 [0,09;10,23]) ni entre fluoxetina e imipramina (RR = 5 [0,25;99,95], a favor de fluoxetina).
Observaciones	25% de los participantes recibieron litio. Pacientes no hospitalizados. Criterios de exclusión: patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Nemeroff, 2001/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Paroxetina/mipramina/Placebo, C (Litio), dosis no especificada en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 117. Trastorno bipolar tipo I (DSM-III-R) con un episodio afectivo en los últimos 5 años. HAM-D-17 > 15. 10 semanas.
Resultados:	Antidepresivos > tasa de remisión (HAM-D<8), no e.s. (RR = 1,2 [0,72;2,02]).
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia Seguridad 	Antidepresivos < tasa de cambio a manía (DSM-III-R manía o hipomanía), no e.s. (RR = 0,77 [0,18;3,3]). Paroxetina < riesgo de cambio a manía que imipramina, no e.s. (RR = 8,1 [0,45;145,29]).
Observaciones	Pacientes no hospitalizados. Criterios de exclusión: CR, patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Himmelhoch, 1982/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Tranilcipromina/Placebo, M, dosis no especificada en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 59 (29 trastorno bipolar). Trastorno bipolar (DSM-III) tipo I (10) o tipo II (19). 6 semanas.
Resultados:	Tranilcipromina > tasa de respuesta (mejoría moderada o importante en CGI): RR = 5,54 [2,15;14,23].
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia Seguridad 	–
Observaciones	Pacientes no hospitalizados. Criterios de exclusión: patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Mendlewicz, 1980/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Deprenil/Placebo, M, dosis no especificada en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 58 (34 trastorno bipolar). Trastorno bipolar (criterios de Feighner). 5 semanas.
Resultados:	Deprenil > tasa de respuesta (no definida): RR = 1,88 [1,01;3,51].
<ul style="list-style-type: none"> Eficacia Seguridad 	–
Observaciones	Pacientes hospitalizados. Criterios de exclusión: patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Silverstone, 2001/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Imipramina/Moclobemida, M, dosis no especificada en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 156. Trastorno bipolar (DSM-III-R). HAM-D-17 > 15. 8 semanas.

Resultados:	No diferencias e.s. en la tasa de respuesta (mejoría >50% en HAM-D): RR = 1,17 [0,85;1,6].
• Eficacia	
• Seguridad	Moclobemida < tasa de cambio a manía, no e.s.: RR = 3,24 [0,67;15,56].
Observaciones	Multicéntrico (varios países). 25% pacientes hospitalizados. 40-45% de los participantes recibieron litio, 6% carbamacepina y 1% valproato. Criterios de exclusión: patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Sachs, 1994/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Desipramina/Bupropion, C (litio, valproato o carbamacepina), dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 15. Trastorno bipolar (DSM-III-R). HAM-D-31 > 19. 8 semanas.
Resultados:	No diferencias e.s. en tasa de respuesta (mejoría > 50% en HAM-D): RR = 1,14 [0,56;2,33], a favor de desipramina.
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencias e.s. en tasa de cambio a manía: RR = 2,29 [0,26;20,13], a favor de bupropion.
Observaciones	Pacientes no hospitalizados. Criterios de exclusión: patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Himmelhoch, 1991/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Imipramina/Tranilcipromina, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 56. Trastorno bipolar (DSM-III-R), tipo I (24) o tipo II (32). 6 semanas.
Resultados:	Tranilcipromina > tasa de respuesta (mejoría moderada o importante en CGI): RR = 0,48 [0,28;0,82].
• Eficacia	
• Seguridad	Tranilcipromina < riesgo de cambio a manía, no e.s. (RR = 1,67 [0,44;6,31]).
Observaciones	Pacientes no hospitalizados. Criterios de exclusión: CR, patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	De Wilde, 1982/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Fluvoxamina/Clomipramina, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 9. Un episodio de manía previo. HAM-D-17 > 16 más criterios de Feighner. 4 semanas.
Resultados:	Fluvoxamina > tasa de respuesta (mejoría > 50% HAM-D), no e.s.: RR = 0,27 [0,04;1,68].
• Eficacia	
• Seguridad	No hubo episodios de cambio a manía en ninguno de los grupos.
Observaciones	Pacientes no hospitalizados. Criterios de exclusión: patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Young, 2000/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Paroxetina/Estabilizador del ánimo, C (litio o valproato sódico), dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 27. Trastorno bipolar (DSM-IV) tipo I (11) o tipo II (16). HAM-D-17 > 15.6 semanas.
Resultados:	No se especifica el fármaco utilizado como estabilizador del ánimo.
• Eficacia	—
• Seguridad	—
Observaciones	Pacientes no hospitalizados. Criterios de exclusión: CR, patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Grossman, 1999/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Idazoxan/Bupropion, M, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 16. Trastorno bipolar (DSM-IV) tipo I. HAM-D-17 > 15.6 semanas.
Resultados:	Tasa de respuesta (no definida): 2 de 9 pacientes en el grupo bupropion y 3 de 7 en el grupo idazoxan.
• Eficacia	—
• Seguridad	—
Observaciones	Pacientes no hospitalizados. Criterios de exclusión: patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Bocchetta, 1993/Gijsman, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Amitriptilina/Sulpiride, C (Litio), amitriptilina: dosis media 62; sulpiride: dosis media 55.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 30. Trastorno bipolar (DSM-III-R). HAM-D-17 > 15.4 semanas.
Resultados:	Tasa de respuesta (mejoría > 50% en HAM-D) > 80% en ambos grupos.
• Eficacia	—
• Seguridad	—
Observaciones	Pacientes no hospitalizados. Criterios de exclusión: patología médica grave, abuso de sustancias.

Autor, año/Incluido en	Ebert, 1995 / Crossley, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Placebo, C (Amitriptilina), litio: 900.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 40. Trastorno bipolar. 2 semanas.

Resultados:	Litio < puntuación media en HAM-D, no e.s. (14,5 frente a 17,5, DME = -0,42 [-1,04;0,21]).
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	Todos los participantes son hombres.
* Excepto cuando se indican otras unidades. Entre corchetes se muestran los intervalos de confianza al 95%. M: monoterapia; C: terapia combinada; CR: cicladores rápidos; DME: diferencia estandarizada de medias; e.s.: estadísticamente significativas; RR: riesgo relativo; CGI: <i>Clinical Global Impressions</i> ; HAM-D: <i>Hamilton Depression Scale</i> ; MADRS: <i>Montgomery-Angus Depression Rating Scale</i> ; RDS: <i>Raskin Depression Scale</i> ; YMRS: <i>Young Mania Rating Scale</i> .	

Tratamiento preventivo

Autor, año/Incluido en	Calabrese, 2000/Hadjipavlou, 2004; Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Lamotrigina/Placebo, M, prevención de recaídas, lamotrigina: 100-500.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 182. CR, bipolar I y II (DSM-IV), HAM-D ≤ 14, MRS ≤ 12, HAM-D < 3 en ítem 3, estables durante 4 semanas. Fase abierta de 6 semanas en tratamiento con lamotrigina (100-300 mg/d), 6 meses.
Resultados:	Pacientes con trastorno bipolar tipo II: lamotrigina tendencia a > tiempo hasta la prescripción de tratamiento adicional por la aparición de síntomas afectivos. Lamotrigina: > porcentaje de pacientes estables sin recaída a los 6 meses, 46% frente a 18% (p = 0,04). Muestra completa: lamotrigina: > tiempo hasta la prescripción de tratamiento adicional por la aparición de síntomas afectivos, 18 semanas frente a 12 (p < 0,05). No diferencias e.s. en la tasa de recaída (HR = 0,76 [0,5;1,13]).
• Eficacia	
• Seguridad	No diferencia e.s. en la tasa de abandono del estudio por cualquier causa ni por efectos adversos (RR = 0,96 [0,14;6,64]). Subgrupo trastorno bipolar tipo II: lamotrigina: > tiempo hasta el abandono del tratamiento por cualquier causa, 17 semanas frente a 7 (p = 0,015).
Observaciones	Diseño enriquecido (muestra inicial: 324 pacientes, 182 de ellos estabilizados con lamotrigina y a continuación aleatorizados a seguir con dicho fármaco o a placebo). Estratificado por tipo de trastorno bipolar. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Completaron el tiempo de seguimiento el 26% del grupo placebo y el 41% del grupo lamotrigina.

Autor, año/Incluido en	Prien, 1973/Geddes, 2004; Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Placebo, M, prevención de recaídas, litio: 0,5-1,4 mEq/l.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 205. Trastorno maniaco depresivo, tipo manía, estabilizados con litio antes de la aleatorización (niveles 0,5-1,4 mEq/l), 2 años.
Resultados:	Litio: < riesgo de recaída de cualquier tipo (RR = 0,53 [0,41;0,67]).
• Eficacia	
• Seguridad	Litio < riesgo de abandono del estudio por cualquier causa (RR = 0,47 [0,33;0,68]). No diferencias e.s. en tasa de abandono por efectos adversos (RR = 3,09 [0,13;74,93]).

Observaciones	Definición de recaída: aparición de un episodio maníaco o depresivo (<i>Global Affective Scale</i>) que requiere hospitalización o utilización de medicación adicional. Completaron el tiempo de seguimiento el 43% y el 73% en los grupos placebo y litio, respectivamente. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara.
---------------	---

Autor, año/Incluido en	Kane, 1982/Geddes, 2004; Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio+placebo / imipramina+placebo / placebo / imipramina+litio, M/C, prevención de nuevos episodios, litio: 0,8-1,2 mEq/l; imipramina: 100-150.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 22. Trastorno bipolar tipo II o unipolar, 6 meses en remisión en tratamiento con litio. A continuación fase abierta de 6 semanas de tratamiento con imipramina (máximo 150 mg/d), 2 años.
Resultados:	Litio+placebo-placebo: porcentaje de recaídas: 20% grupo litio y 67% grupo placebo, diferencia no e.s.; no diferencias e.s. en el riesgo de recaída de cualquier tipo (RR = 0,35 [0,06;2,04]) ni tipo manía (RR = 0,53 [0,03;10,7]) ni depresión (RR = 0,44 [0,07;2,69]).
• Eficacia	
• Seguridad	Efectos adversos individuales de cada estudio, no descritos en la revisión.
Observaciones	Estratificado por trastorno unipolar o bipolar. Definición de recaída: aparición de episodio afectivo que cumple los <i>Research Diagnostic Criteria</i> para depresión mayor durante 1 semana, para depresión menor durante 4 semanas, para manía (cualquier duración) o para hipomanía durante 1 semana. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara.

Autor, año/Incluido en	Bowden, 2000/Geddes, 2004; Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Divalproex/Litio/Placebo, M, prevención de nuevos episodios, litio: 0,8-1,2 mmol/l; divalproex: 71-125 µg/ml.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 372. Trastorno bipolar tipo I (DSM-III-R). 1 año.
Resultados:	Divalproex-placebo: no diferencias e.s. en el riesgo de recaída de cualquier tipo (HR = 0,82 [0,57;1,2]) ni tipo manía (HR = 0,73 [0,39;1,36]). Menor riesgo de recaída tipo depresión (RR = 0,4 [0,2;0,82]).
• Eficacia	Litio-placebo: porcentaje de recaídas: 31% grupo litio y 38% grupo placebo, diferencia no e.s.; riesgo de recaída (HR = 0,89 [0,58;1,37]). No diferencias e.s. por tipo de recaída: manía (RR = 0,93 [0,54;1,62]); depresión (RR = 0,62 [0,29;1,34]).
• Seguridad	Divalproex-litio: valproato < riesgo de recaída, no e.s. (HR = 1,33 [0,91;1,96]). No diferencias e.s. en la tasa de abandono por cualquier causa entre litio y placebo ni entre valproato y placebo. Litio > riesgo que valproato (RR = 1,22 [1,04;1,44]). Litio y valproato > riesgo que placebo de abandono por efectos adversos, RR = 6,89 [2,12;22,38] y RR = 4,19 [1,3;13,52], respectivamente. Litio > riesgo que valproato (diferencia no e.s.): RR = 1,64 [0,97;2,8].
Observaciones	1/3 de los participantes estaban recibiendo litio antes de la aleatorización (lo dejaron durante 2 semanas). Definición de recaída: aparición de episodio de manía (MRS ≥ 16 o necesidad de hospitalización) o de depresión (necesidad de tratamiento con un anti-depresivo o de abandonar el estudio). Criterio de exclusión: pacientes con riesgo alto de suicidio. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Completaron el tiempo de seguimiento el 24,5% en el grupo placebo, 38% en divalproex y 24% en litio.

Autor, año/Incluido en	Bowden, 2003/Geddes, 2004; Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Lamotrigina/Litio/Placebo, M, prevención de recaídas, litio: 0,8-1,1 mEq/l; lamotrigina: 50, 200 o 400 mg/d.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 175. Trastorno bipolar tipo I (DSM-IV), recientemente recuperados de un episodio de manía o hipomanía, HAM-D < 3 en el ítem 3 y estables en tratamiento con lamotrigina durante al menos 4 semanas (diseño enriquecido). 1,5 años.
Resultados:	Lamotrigina-placebo: lamotrigina < riesgo de recaída (HR = 0,59 [0,38;0,92]). También < riesgo por tipo de recaída (manía o depresión), aunque diferencias no e.s.
• Eficacia	Litio-placebo: litio < riesgo de recaída de cualquier tipo (HR = 0,48 [0,29;0,78]) y de recaída maniaca (HR = 0,39 [0,2;0,76]). También < riesgo de recaída depresiva, aunque no e.s. (HR = 0,6 [0,29;1,24]).
	Lamotrigina-litio: litio < riesgo de recaída de cualquier tipo (no e.s.): HR = 0,8 [0,45;1,44]. Por tipo de recaída: litio < riesgo de manía (no e.s.), HR = 0,52 [0,25;1,11] y lamotrigina < riesgo de depresión (no e.s.), HR = 1,55 [0,61;3,93]).
• Seguridad	Lamotrigina-placebo: lamotrigina < tasa de abandono del estudio por cualquier causa (HR = 0,64 [0,43;0,96]). No diferencias e.s. en tasa de abandono por efectos adversos (RR = 1,17 [0,25;5,58]).
	Litio-placebo: no diferencias e.s. en la tasa de abandono del estudio por cualquier causa. Litio: > riesgo de abandono por efectos adversos (RR = 5,5 [1,62;18,65]).
	Lamotrigina-litio: no diferencias e.s. en la tasa de abandono del estudio por cualquier causa (HR = 1,09 [0,69;1,72]). Litio: > riesgo de abandono por efectos adversos (RR = 4,7 [1,39;15,88]).
Observaciones	El objetivo principal del ECA era la eficacia de la lamotrigina. 63% de los participantes previamente tratados con litio; 21% recibieron litio en fase de inicio. Definición de recaída: necesidad de tratamiento farmacológico o TEC por un nuevo episodio afectivo. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Completaron el tiempo de seguimiento el 0%, 5% y 2% en los grupos de placebo, lamotrigina y litio, respectivamente.

Autor, año/Incluido en	Bowden, 2002/Geddes, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Lamotrigina/Litio/Placebo, M, prevención de recaídas, litio: 0,8-1,1 mEq/l; lamotrigina: 100-400 mg/d.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 463. Trastorno bipolar tipo I, recientemente recuperados de un episodio depresivo. 1 año.
Resultados:	Porcentaje de recaídas: 46% grupo litio y 54% grupo placebo, diferencia no e.s.
• Eficacia	
• Seguridad	Efectos adversos individuales de cada estudio, no descritos en la revisión.
Observaciones	Inclúan solo los que estaban estables en tratamiento con lamotrigina. 69% de los participantes previamente tratados con litio; 25% recibieron litio en fase de inicio. Definición de recaída: necesidad de tratamiento farmacológico o TEC por un nuevo episodio afectivo. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara.

Autor, año/Incluido en	Calabrese, 2003/Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Lamotrigina/Litio/Placebo, M, prevención de recaídas, lamotrigina: 200-400; litio: dosis media 0,8 mEq/l.

Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 411. Trastorno bipolar tipo I (DSM-IV), recientemente recuperados de un episodio de depresión, HAM-D < 3 en el ítem 3, CGI-S ≤ 3 durante 4 semanas. Fase abierta de 8-16 semanas, litio cesado al menos 1 semana antes de la aleatorización y dosis de lamotrigina aumentada hasta 200 mg/d (diseño enriquecido). 1,5 años.
Resultados:	Lamotrigina-placebo: lamotrigina < riesgo de recaída de cualquier tipo (HR = 0,7 [0,5;0,96]), < riesgo de recaída maníaca, diferencia no e.s. (HR = 0,75 [0,41;1,35]) y < riesgo de recaída depresiva (HR = 0,67 [0,46;0,99]).
• Eficacia	Litio-placebo: litio < riesgo de recaída de cualquier tipo (HR = 0,67 [0,47;0,96]), de recaída maníaca (HR = 0,42 [0,19;0,9]) y de recaída depresiva, diferencia no e.s. (HR = 0,77 [0,51;1,16]).
• Seguridad	Lamotrigina-litio: no diferencias e.s. en el riesgo de recaída de cualquier tipo (HR = 0,98 [0,7;1,37]). Litio < riesgo de recaída tipo manía (no e.s.): HR = 0,6 [0,31;1,15] y > riesgo de recaída tipo depresión (no e.s.): HR = 1,17 [0,79;1,73].
	Lamotrigina-placebo: lamotrigina < tasa de abandono del estudio por cualquier causa (HR = 0,68 [0,53;0,88]). No diferencias e.s. en tasa de abandono por efectos adversos (RR = 0,91 [0,46;1,8]).
	Litio-placebo: litio < tasa de abandono del estudio por cualquier causa (HR = 0,73 [0,55;0,96]). No diferencias e.s. en tasa de abandono por efectos adversos (RR = 1,58 [0,8;3,12]).
	Lamotrigina-litio: no diferencias e.s. en tasa de abandono por cualquier causa (HR = 1,09 [0,84;1,41]). Litio > riesgo de abandono por efectos adversos, diferencia no e.s. (RR = 1,74 [0,96;3,12]).
Observaciones	Definición de recaída: necesidad de intervención por episodio de manía, hipomanía, mixto o depresivo. Completaron el tiempo de seguimiento el 10%, 18% y 17% de los grupos placebo, lamotrigina y litio, respectivamente. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara.

Autor, año/Incluido en	Calabrese, 2005/Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Divalproex, M, prevención de nuevos episodios, litio: 0,93 mEq/l; divalproex: 67 µg/ml.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 60. Trastorno bipolar tipo I o II, CR, recientemente recuperados de un episodio de manía o hipomanía, HAM-D ≤ 20, YMRS ≤ 12,5, GAS ≥ 51 durante 4 semanas. Fase abierta de 6 meses de estabilización con litio y valproato semisódico. 20 meses.
Resultados:	Valproato < riesgo de recaída, no e.s. (HR = 1,36 [0,68;2,73]).
• Eficacia	
• Seguridad	Litio > tasa de abandono, diferencias no e.s.; abandono por cualquier causa (HR = 1,48 [0,83;2,63]) y por efectos adversos (RR = 4,38 [0,54;35,24]).
Observaciones	Estratificado por tipo de trastorno bipolar. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Completaron el tiempo de seguimiento el 22% de los participantes. Definición de recaída: necesidad de intervención por episodio de manía, hipomanía, mixto o depresivo.

Autor, año/Incluido en	Solomon, 1997/Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Divalproex, C (Divalproex), prevención de nuevos episodios, litio: 0,8-1 mEq/l; divalproex: 50-125 µg/ml.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 12. Trastorno bipolar tipo I (DSM-III-R). Período de tiempo en situación estable no descrito. 1 año.

Resultados:	Grupo litio en monoterapia: 5 de los 7 participantes tuvieron una recaída. Grupo litio + valproato: ninguno de los 5 participantes sufrió recaída.
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	El 58% habían sido previamente tratados con litio. Criterios de exclusión: tratamiento con valproato o carbamacepina en el episodio índice. Completaron el tiempo de seguimiento el 71,4% y el 60% en el grupo litio y litio+divalproex, respectivamente. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara.

Autor, año/Incluido en	Greil, 1999/Hadjipavlou, 2004
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Carbamacepina, M, prevención de nuevos episodios, dosis no especificadas en la revisión.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	N = 171. Bipolar II o NOS (57) y bipolar I (114). 2,5 años.
Resultados:	Pacientes con trastorno bipolar tipo II: tendencia a mayor eficacia de carbamacepina en la profaxis, no diferencias e.s. en hospitalización, recurrencia clínica o subclínica ni uso de psicotrópicos.
• Eficacia	Pacientes con trastorno bipolar tipo I: mayor eficacia del litio.
• Seguridad	Subgrupo con trastorno bipolar tipo II: no diferencias e.s. en la aparición de efectos adversos graves.
Observaciones	Tasa de abandono en subgrupo bipolar tipo II: > en grupo carbamacepina (38%) que litio (25%).

Autor, año/Incluido en	Coxhead, 1992/Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Carbamacepina, M, prevención de nuevos episodios, litio: 0,6-1 mEq/l; carbamacepina: 38-51 mmol/l.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 31. Trastorno bipolar (DSM-III), MRS = 0, HAM-D<4 durante al menos 4 semanas, estable en tratamiento con litio al menos 1 mes antes de la aleatorización. 1 año.
Resultados:	Carbamacepina < riesgo de recaída, diferencia no e.s. (RR = 1,25 [0,57;2,75]).
• Eficacia	
• Seguridad	Litio < riesgo de abandono del estudio por efectos adversos, no e.s. (RR = 0,19 [0,01;3,63]).
Observaciones	Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara. Completaron el tiempo de seguimiento el 44% y el 47% de los participantes en los grupos de litio y carbamacepina, respectivamente. Definición de recaída: necesidad de hospitalización por un nuevo episodio.

Autor, año/Incluido en	Greil, 1997/Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Litio/Carbamacepina, M, prevención de nuevos episodios, litio: 0,6-0,8 mEq/l; carbamacepina: 4-12 µg/l.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	No enmascaramiento. N = 144. Trastorno bipolar (CIE-9) estable durante al menos 2 semanas antes de la aleatorización. 2,5 años.

Resultados:	Litio < riesgo de recaída, diferencia no e.s. (RR = 0,88 [0,44;1,73]).
• Eficacia	
• Seguridad	Litio < riesgo de abandono del estudio por cualquier causa (RR = 0,68 [0,47;1,00]) y por efectos adversos (diferencia no e.s.: RR = 0,42 [0,14;1,3]).
Observaciones	Ocultación de la secuencia de aleatorización adecuada. Completaron el tiempo de seguimiento el 81% y el 61% de los participantes en los grupos de litio y carbamacepina, respectivamente.

Autor, año/Incluido en	Okuma, 1981/Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Carbamacepina/Placebo, M, prevención de recaídas, carbamacepina: 200-600.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 22. Trastorno bipolar, o psicosis maniaco depresiva endógena, tipo manía (CIE-9). Aleatorización en ausencia de síntomas de manía o depresión. 1 año.
Resultados:	–
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	Completaron el tiempo de seguimiento el 80% y el 58% de los participantes en los grupos de placebo y carbamacepina, respectivamente. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara.

Autor, año/Incluido en	Tohen, 2005/Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina/Litio, M, prevención de recaídas, olanzapina: 5-20; Litio: 0,6-1,2 mEq/l.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 431. Trastorno bipolar tipo I (DSM-IV) en remisión (YMRS≤12, HAM-D-21≤8) tras el tratamiento durante 6-12 semanas con olanzapina y litio para el episodio agudo. 1 año.
Resultados:	Olanzapina < riesgo de recaída de cualquier tipo (no e.s.): HR = 1,35 [0,98;1,87]. Por tipo de recaída: olanzapina < riesgo de manía (RR = 1,69 [1,12;2,55]) y litio < riesgo de depresión (no e.s.): RR = 0,69 [0,42;1,12].
• Eficacia	
• Seguridad	Olanzapina > riesgo de abandono del estudio por cualquier causa (HR = 1,35 [1,05;1,72]) y por efectos adversos (diferencia no e.s.): RR = 1,36 [0,95;1,95].
Observaciones	Tiempo medio en remisión: 19,7 y 20,6 días en el grupo olanzapina y litio, respectivamente. Completaron el tiempo de seguimiento el 46,5% y el 32,7% en el grupo olanzapina y litio, respectivamente. Ocultación de la secuencia de aleatorización adecuada.

Autor, año/Incluido en	Tohen, 2004/Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina, C (litio o divalproex), prevención de recaídas, olanzapina: 5-20; litio: 0,6-1,2 mEq/l; valproato: 50-125 µg/ml.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 99. Trastorno bipolar tipo I (DSM-IV) en remisión durante al menos 2 semanas tras el tratamiento por un episodio agudo. Fase abierta de tratamiento con olanzapina 6-12 semanas en el episodio índice (diseño enriquecido). 1,5 años.

Resultados:	Olanzapina combinada con un estabilizador del ánimo 13% [-45%; 131%] menos recaídas que la monoterapia con un estabilizador del ánimo.
• Eficacia	
• Seguridad	–
Observaciones	Ocultación de la secuencia de aleatorización adecuada.

Autor, año/Incluido en	Tohen, 2006/Smith, 2007
Fármaco, Tipo, Dosis (mg/día*)	Olanzapina/Placebo, M, prevención de recaídas, olanzapina: 5-20.
Diseño, N, población y tiempo de seguimiento	Doble ciego. N = 361. Trastorno bipolar tipo I (DSM-IV) en remisión (YMRS ≤ 12, HAM-D-21 ≤ 8) durante 2 semanas tras el tratamiento durante 6-12 semanas con olanzapina para un episodio agudo (diseño enriquecido). 48 semanas.
Resultados:	Olanzapina < riesgo de recaída de cualquier tipo (RR = 0,58 [0,49;0,69]) y tipo manía (RR = 0,37 [0,24;0,57]). Recaída episodio depresión, < riesgo, pero diferencia no e.s. (RR = 0,78 [0,58;1,04]).
• Eficacia	
• Seguridad	Olanzapina > riesgo de abandono por efectos adversos (RR = 21,22 [1,29;349,9]).
Observaciones	Completaron el tiempo de seguimiento el 6,6% y el 21,3% en los grupos placebo y olanzapina, respectivamente. Ocultación de la secuencia de aleatorización no clara.

* Excepto cuando se indican otras unidades.

Entre corchetes se muestran los intervalos de confianza al 95%.

M: monoterapia; C: terapia combinada; CR: cicladores rápidos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HR: *hazard ratio* (razón de riesgos); RR: riesgo relativo; TEC: terapia electroconvulsiva; e.s.: estadísticamente significativas; NOS: No especificado de otra manera; CGI-S: *Clinical Global Impressions (-Severity of Illness)*; GAS: *Global Assessment Scale*; HAM-D: *Hamilton Depression Scale*; MRS: *Mania Rating Scale*; YMRS: *Young Mania Rating Scale*.

Anexo IV. Escalas de valoración clínica utilizadas

- ***Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)***: esta escala ha sido utilizada para evaluar discinesia tardía, un trastorno del movimiento de largo plazo inducido por fármacos. Puede ser usada para evaluar trastornos del movimiento de corta duración como el temblor.
- ***Agitated Behavior Scale (ABS)***: esta escala fue desarrollada para la valoración objetiva de dicha conducta en pacientes con daño cerebral por traumatismo. Una escala de 14 ítems puntuados del 1 al 4. Puntuaciones más altas indican mayor agitación.
- ***Barnes Akathisia Scale (BAS)***: incluye preguntas que clasifican los movimientos incesantes observables característicos de la acatisia, la sensación subjetiva de inquietud y cualquier distrés asociado con dicha condición. Estas preguntas se puntúan de 0 = normal a 3 = grave. Además, hay una pregunta para evaluar la gravedad global (de 0 = ausente a 5 = grave). Una puntuación baja indica niveles bajos de acatisia.
- ***Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)***: esta escala es utilizada para evaluar la gravedad del estado mental anormal. La escala original tiene 16 preguntas, pero comúnmente se usa una escala revisada de 18 preguntas. Cada pregunta está definida en una escala de 7 puntos desde 0 = no presente hasta 6 = extremadamente grave. Las puntuaciones pueden ir de 0 a 126. Las puntuaciones más altas indican mayor gravedad.
- ***Clinical Global Impresión Scale (CGIS)***: la escala de impresión clínica global ha sido utilizada para evaluar la condición general de una persona con patología mental, tanto la gravedad de la enfermedad como la mejoría clínica, mediante la comparación de las condiciones de los pacientes estudiados con las de otros pacientes con el mismo diagnóstico. Se utiliza una escala de puntuación de 8 puntos (0-7), en la que valores más bajos indican menor gravedad y/o mejoría general.
- ***Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS)***: cuestionario que recoge aspectos sobre síntomas parkinsonianos (9 preguntas), un examen físico para movimientos parkinsonianos y discinéticos (8 preguntas) y una valoración global clínica de la discinesia tardía. Valores más altos indican niveles graves de trastorno del movimiento.
- ***Global Assessment of Functioning Scale (GAFS)***: representa un *continuum* (que varía entre 0 y 100) desde la patología psiquiátrica o psicológica hasta la salud.
- ***Global Assessment Scale (GAS)***: esta escala es utilizada para evaluar el funcionamiento general de una persona durante un período deter-

minado de tiempo en términos de bienestar o malestar psicológico. Generalmente el período evaluado es el de 1 semana antes de la valoración. La escala cubre todo el rango de gravedad y puede ser usada en cualquier situación o estudio donde se necesite una evaluación general de la gravedad de la enfermedad o del nivel de salud.

- ***Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)***: la escala de Hamilton para depresión generalmente se utiliza en estudios psicofarmacéuticos con pacientes deprimidos. Existen varias versiones con diferente número de preguntas. Su objetivo es cuantificar los resultados de una entrevista semiestructurada. Esta escala da más importancia a los síntomas somáticos y conductuales que a las manifestaciones psicológicas de la depresión. Valores bajos indican menos depresión.
- ***Mania Rating Scale (MRS)***: consta de 11 preguntas para medir síntomas de manía. Las puntuaciones son mayores cuanto mayor es la gravedad de los síntomas.
- ***Manic State Rating Scale (MSRS)***: es una escala para valorar la gravedad de los síntomas maniacos basada en la observación del paciente más que en lo que el paciente refiere. Consta de 26 ítems valorados en cuanto a la frecuencia y a la intensidad.
- ***Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS)***: la escala de depresión Montgomery Asberg fue desarrollada a partir de una comprehensiva escala de psicopatología con 65 preguntas, de las cuales se seleccionaron los 17 síntomas más frecuentes en depresión primaria. Se puntúan 10 preguntas y puntuaciones mayores indican peor resultado. La puntuación máxima son 30 puntos.
- ***Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)***: es una escala para la esquizofrenia que consta de 30 preguntas, cada una de las cuales puede ser definida en un sistema de puntuación de 7 puntos que varía de 1 = ausente a 7 = extremo. Esta escala puede ser dividida en tres subescalas para medir la gravedad general de la psicopatología, los síntomas positivos (PANSS-P) y los síntomas negativos (PANSS-N). Una puntuación baja indica menor gravedad.
- ***The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Change Version (SADS-C)***: esta escala ha sido desarrollada a partir de la SADS, cuyo objetivo principal era diferenciar la esquizofrenia de los trastornos del humor. La escala utiliza información colateral y de los antecedentes. La escala SADS-C está adaptada para medir el cambio a lo largo del tiempo. Puntúa el nivel más alto de gravedad de los síntomas durante la semana previa. Cuando se utiliza adecuadamente aporta un registro detallado de la evolución del paciente.

- ***Simpson-Angus Scale (SAS)***: consta de 10 preguntas, valoradas de 0 a 4 y mide el parkinsonismo inducido por fármacos. Una puntuación baja indica niveles bajos de parkinsonismo.
- ***Young Mania Rating Scale (YMRS)***: consta de 11 preguntas que se utiliza para valorar la gravedad del episodio de manía. Está diseñada para ser administrada mediante una entrevista de 15-30 minutos por clínicos entrenados. Cada pregunta se puntúa en una escala de 5 puntos, con diferentes descriptores. A cuatro de las preguntas se les asigna el doble de peso que a las demás para compensar la falta de cooperación de pacientes graves. Puntuaciones altas indican niveles altos de síntomas maniacos.

Anexo V. Estudios incluidos

Revisiones sistemáticas e informes de evaluación de tecnologías sanitarias

- Bridle, 2004 – Bridle, C.; Palmer, S.; Bagnall, A-M.; Darba, J.; Duffy, S; Sculpher, M., *et al.* “A rapid and systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder”. *Health Technol Assess.* 2004;8(19).
- Crossley, 2007 – Crossley, Na.; Bauer, M. “Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: Two meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials”. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2007;68(6):935-40.
- Curtin, 2004 – Curtin, F.; Schulz, P. “Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis”. *Journal of Affective Disorders.* 2004;78: 201–208.
- Geddes, 2004 – Geddes, J.R.; Burgess, S.; Hawton, K.; Jamison, K.; Goodwin, G.M. “Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”. *Am J Psychiatry.* 2004; 161(2):217–222.
- Gijsman, 2004 – Gijsman, H.J.; Geddes, J.R.; Rendell, J.M.; Nolen, W.A.; Goodwin, G.M. “Antidepressants for Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials”. *Am J Psychiatry.* 2004;161(9):1537–1547.
- Hadjipavlou, 2004 - Hadjipavlou, G.; Mok, H.; Yatham, LN. “Pharmacotherapy of bipolar II disorder: a critical review of current evidence”. *Bipolar Disorders.* 2004; 6: 14–25.
- Macritchie, 2003 – Macritchie, K.; Geddes, JR.; Scott, J.; Haslam, D.; de-Lima, M.; Goodwin, G. “Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder”. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD004052. DOI: 10.1002/14651858. CD004052.
- Mensink, 2004 – Mensink, G.J.R.; Slooff, C.J. “Novel antipsychotics in bipolar and schizoaffective mania”. *Acta Psychiatr Scand.* 2004; 109: 405–419.
- Perlis, 2006 – Perlis, R.H.; Welge, J.A.; Vornik, L.A.; Hirschfeld, R.M.A.; Keck Jr, P.E. “Atypical antipsychotics in the treatment of mania: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials”. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2006;37(4):509-516.

- Poolsup, 2000 – Poolsup, N.; Li Wan Po, A.; R. de Oliveira, I. “Systematic overview of lithium treatment in acute mania?” *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2000;25:139-156.
- Rendell, 2006 – Rendell, J.M.; Gijsman, H.J.; Bauer, M.S.; Goodwin, G.M.; Geddes, J.R. “Risperidone alone or in combination for acute mania?” *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004043. DOI: 10.1002/14651858.CD004043.pub2.
- Scherk, 2007 – Scherk, H.; Pajonk, F.G.; Leucht, S. “Second-Generation Antipsychotic Agents in the Treatment of Acute Mania. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials” *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:442-455.
- Shukla, 2001 – Shukla, V.K.; McAuley, L. “Novel antipsychotics in patients with bipolar disorder: a systematic review?” Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2001. Technology report no 16.
- Smith, 2007 – Smith L.A.; Cornelius, V.; Warnock, A.; Bell, A.; Young A.H. “Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials” *Bipolar Disorders*. 2007; 9: 394–412.

Ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas e informes de evaluación

- Amsterdam, 1998 - Amsterdam J. “Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode” *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18: 414–417.
- Barnini, 1997 – Barbini, B.; Scherillo, P.; Benedetti, F.; Crespi, G.; Colombo, C.; Smeraldi, E. “Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine” *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(2):109–112.
- Berk, 1999 – Berk, M.; Ichim, L.; Brook, S. “Olanzapine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial” *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:339–343.
- Bocchetta, 1993 – Bocchetta, A.; Bernardi, F.; Burrelli, C.; Pedditzi, M.; DelZompo, M. “A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives” *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:434–439.
- Bowden, 1994 – Datos disponibles a partir de 4 publicaciones:
 - Bowden, C.L.; Brugger, A.M.; Swann, A.C.; Calabrese, J.R.; Janicak, P.G., Petty, F *et al.* “Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in

the treatment of mania? The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994;271:918–24.

- Swann, A.C.; Bowden, C.L.; Morris, D.; Calabrese, J.R.; Petty, F.; Small, J. *et al.* “Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex.” *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:37–42.
- Swann, A.C.; Bowden, C.L.; Calabrese, J.R.; Dilsaver, S.C.; Morris, D.D. “Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania.” *Am J Psychiatry* 1999;156:1264–6.
- Bowden, C.L.; Davis, J.; Morris, D.; Swann, A.; Calabrese, J.; Lambert, M. *et al.* “Effect size of efficacy measures comparing divalproex, lithium and placebo in acute mania.” *Depress Anxiety* 1997;6:26–30.
- Bowden, 2000 – Bowden, C.L.; Calabrese, J.R.; McElroy, S.L.; Gyulai, L.; Wassef, A.; Petty, F.; Pope, H.G. Jr; Chou, J.C.; Keck, P.E. Jr; Rhodes, L.J.; Swann, A.C.; Hirschfeld, R.M.; Wozniak, P.J. (Divalproex Maintenance Study Group). “A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder.” *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:481–489.
- Bowden, 2002 – Bowden, C.L.; Ghaemi, N.; Gyulai, L.; Huey, L.; Khan, A.; Montgomery, P.; Ascher, J.A. “Lamotrigine delays mood episodes in recently depressed bipolar I patients, in 2002 Annual Meeting New Research Program and Abstracts.” Washington, DC, American Psychiatric Association, 2002, p 81.
- Bowden, 2003 – Bowden, C.L.; Calabrese, J.R.; Sachs, G.; Yatham, L.N.; Asghar, S.; Hompland, M.; Montgomery, P.; Earl, N.; Smoot, T.M.; DeVeugh-Greiss, J. (Lamictal 606 Study Group). “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.
- Bowden, 2005 – Bowden, C.L.; Grunze, H.; Mullen, J.; Brecher, M.; Paulsson B; Jones, M.; Vagero, M.; Svensson, K. “A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder.” *J Clin Psychiatry* 2005;66:111-121.
- Bradwejn, 1990 – Bradwejn, J.; Shriqui, C.; Koszycki, D.; Meterissian, G. “Double-blind comparison of the effects of clonazepam and lorazepam in acute mania.” *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 403–408.
- Brecher, 2003 – Brecher, M.; Huizar, K. “Quetiapine monotherapy for acute mania associated with bipolar disorder.” In Fifth International Conference on Bipolar Disorder, 12–14 June 2003, Pittsburgh, Pa.
- Calabrese, 2000 – Calabrese, J.R.; Suppes, T.; Bowden C.L. *et al.* “A Double-Blind, Placebo-Controlled, Prophylaxis Study of Lamotrigine in Rapid Cycling Bipolar Disorder.” *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 841–850.

- Calabrese, 2003 – Calabrese, J.R.; Bowden, C.L.; Sachs, G. *et al.* “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: 1013–1024.
- Calabrese, 2005 – Calabrese, J.R.; Shelton, M.D.; Rapport, D.J. *et al.* “A double blind 20-month, maintenance study of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder”. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2152–2161.
- Chou, 1999 – Chou, J.C.Y.; Czobor, P.; Charles, O.; Tuma, I.; Winsberg, B.; Allen, M.H.; Trujillo, M.; Volavka, J. “Acute mania: haloperidol dose and augmentation with lithium and lorazepam”. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:500– 505.
- Chouinard, 1983 – Chouinard G.; Young S.N.; Annable L. “Antimanic effect of clonazepam”. *Biol Psychiatry* 1983;18: 451– 466.
- Chouinard, 1993 – Chouinard, G.; Annable, L.; Turnier, L.; Holobow, N.; Szkrumelak, N. “A double-blind randomized clinical trial of rapid tranquilization with IM clonazepam and IM haloperidol in agitated psychotic patients with manic symptoms”. *Can J Psychiatry* 1993;38 (Suppl.4): 114– 121.
- Clark, 1997 – Clark, H.M.; Berk, M.; Brook S. “A randomized controlled single blind study of the efficacy of clonazepam and lithium in the treatment of acute mania”. *Hum Psychopharmacol* 1997; 12: 325– 328.
- Cohn, 1989 – Cohn, J.B.; Collins, G.; Ashbrook, E.; Wernicke JF. “A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder”. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4:313–322.
- Coxhead, 1992 – Coxhead, N.; Silverstone, T.; Cookson, J. “Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder”. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 114–118.
- De Wilde, 1982 – De Wilde, J.E. ; Doogan, D.P. “Fluvoxamine and chlorimipramine in endogenous depression”. *J Affect Disord* 1982; 4:249–259.
- Ebert, 1995 – Ebert, D.; Jaspert, A.; Murata H. *et al.* “Initial lithium augmentation improves the antidepressant effects of standard TCA treatment in non-resistant depressed patients”. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;118(2):223-225.
- Edwards, 1991 – Edwards, R.; Stephenson, U.; Flewett, T. “Clonazepam in acute mania: a double blind trial”. *Aust NZ J Psychiatry* 1991; 25: 238–242.
- Freeman, 1992 – Freeman, T.W.; Clothier, J.L.; Pazzaglia, P. *et al.* “A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania”. *American Journal of Psychiatry* 1992;149(1):108-111.

- Garza-Treviño, 1992 – Garza-Treviño, E.S.; Overall, J.E.; Hollister, L.E. “Verapamil versus lithium in acute mania” *American Journal of Psychiatry* 1992;149:121-122.
- Greil, 1997 – Greil, W.; Ludwig-Mayerhofer, W.; Erazo, N. *et al.* “Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders a randomised study” *J Affect Disord* 1997; 43: 151–161.
- Greil, 1999 – Greil, W.; Kleindienst N. “Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified” *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 283–285.
- Grossman, 1999 – Grossman, F.; Potter, W.Z.; Brown, E.A.; Maislin, G. “A double-blind study comparing idazoxan and bupropion in bipolar depressed patients” *J Affect Disord* 1999; 56:237–243.
- Himmelhoch, 1982 – Himmelhoch, J.M.; Fuchs, C.Z.; Symons, B.J. “A doubleblind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression” *J Nerv Ment Dis* 1982; 170:628–634.
- Himmelhoch, 1991 – Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. “Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression” *Am J Psychiatry* 1991; 148:910–916.
- Hirschfeld, 1999 – Hirschfeld, R.M.; Allen, M.H.; McEvoy, J.P.; Keck, P.E., Jr.; Russell, J.M. “Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients” *J Clin Psychiatry* 1999;60(12):815–18.
- Hirschfeld, 2004 – Hirschfeld, R.; Keck, P.; Kramer, M.; Karcher, K.; Canuso, C.; Eerdeken, M. *et al.* “Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial” *American Journal of Psychiatry* 2004;161(6):1057–65.
- Johnson, 1968 – Johnson, G.; Gershon, S.; Hekimian, L.J. “Controlled evaluation of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states:an interim report” *Comprehensive Psychiatry* 1968 ;9:563-572.
- Jones, 2003 – Jones, M.; Huizar, K. “Quetiapine monotherapy for mania associated with bipolar disorder” In *Fifth International Conference on Bipolar Disorder*, 12–14 June 2003, Pittsburgh, PA.
- Kane, 1982 – Kane, J.M.; Quitkin, F.M.; Rifkin, A.; Ramos, L. Jr.; Nayak, D.D.; Howard, A. “Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison” *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:1065–1069.
- Keck, 2003-Aripiprazol – Keck, P.E. Jr.; Marcus, R.; Tourkodimitris, S. *et al.* “A Placebo-Controlled, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Aripiprazole in Patients With Acute Bipolar Mania” *Am J Psychiatry* 2003;160(9):1651–1658.

- Keck, 2003-Ziprasidona – Keck, P.E. Jr.; Versiano, M.; Potkin, S.; West, S.A.; Giller, E.; Ice, K. “Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial” *Am J Psychiatry* 2003;160(4):741–748.
- Khanna, 2005 – Datos disponibles a partir de 2 publicaciones:
 - Khanna, S.; Vieta, E.; Lyons, B. *et al.* “Risperidone in the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled study” *Br J Psychiatry* 2005;187:229-234.
 - Vieta, E.; Khanna, S.; Lyons, B.; Grossman, F.; Van Kammen, D.; Kramer, M. “Risperidone in the treatment of manic or mixed episodes of bipolar disorders” American College of Neuropsychopharmacology 41st Annual Meeting, San Juan, Puerto Rico. 2002.
- Lenox, 1992 – Lenox, R.H.; Newhouse, P.A.; Creelman, W.L.; Whitaker, T.M. “Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double blind study” *J Clin Psychiatry* 1992;53:47– 52.
- Lerer, 1987 – Lerer, B.; Moore, N.; Meyendorff, E. *et al.* “Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study” *Journal of Clinical Psychiatry* 1987;48:89-93.
- McElroy, 1996 – McElroy, S.L.; Keck, P.E.; Stanton, S.P.; Tugrul, K.C., Bennett, J.A.; Strakowski, S.M. “A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania” *J Clin Psychiatry* 1996;57:142–6.
- McIntyre, 2005 – McIntyre, R.S.; Brecher, M.; Paulsson, B.; Huizar, K.; Mullen, J. “Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: a 12-week double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial” *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:573-585.
- McQuade, 2003 – McQuade, R.D. ; Marcus, R. ; Sanchez, R. *et al.* “Aripiprazole vs placebo in acute mania: safety and tolerability pooled analysis” [poster]. Presented at the 5th International Conference on Bipolar Disorder; June 12-14, 2003; Pittsburgh, Pa.
- Meehan, 2001 – Meehan, K.; Zhang, F.; David, S.; Tohen, M.; Janicak, P.; Small, J. *et al.* “A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania” *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:389–97.
- Mendlewicz, 1980 – Mendlewicz, J.; Youdim, M.B. “Antidepressant potentiation of 5-hydroxytryptophan by L-deprenyl in affective illness” *J Affect Disord* 1980; 2:137–146.
- Mullen, 2003 – Mullen, J.; Devine, N.; Sweitzer, D. “Quetiapine adjunctive therapy for acute mania associated with bipolar disorder (SIAM)” [poster]. In: New Research Abstracts of the 156th Annual

Meeting of the American Psychiatric Association; May 17-22, 2003; San Francisco, Calif. Abstract NR482:180.

- Muller, 1999 – Muller-Oerlinghausen, B.; Retzow, A.; Henn, F.A.; Giedke, H.; Walden, J. “Valproate add-on therapy in acute manic episodes. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled multi centre study”. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2000;20(2):195–203.
- Nemeroff, 2001 – Nemeroff, C.B.; Evans, D.L.; Gyulai, L.; Sachs, G.S.; Bowden, C.L.; Gergel, I.P.; Oakes, R.; Pitts, C.D. “Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression”. *Am J Psychiatry* 2001; 158:906–912.
- Okuma, 1981 – Okuma, T.; Inanaga, K.; Otsuki, S. *et al.* “A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness”. *Psychopharmacology (Berl)* 1981; 73: 95–96.
- Okuma, 1990 – Okuma, T.; Yamashita, I.; Takahashi, R. *et al.* “Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study”. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:143-150.
- Paulsson, 2003 – Paulsson, B.; Huizar, K. “Quetiapine monotherapy for the treatment of bipolar mania”. In *Fifth Annual International Conference on Bipolar Disorder*, 12–14 June 2003, Pittsburgh, Pa.
- Pope, 1991 – Pope, H.G. Jr.; McElroy, S.L.; Keck, P.E. Jr.; Hudson, J.I. “Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study”. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62–8.
- Potkin, 2005 – Potkin, S.G.; Keck, P.E. Jr; Segal, S.; Ice, K.; English, P. “Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial.” *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:301-310.
- Prien, 1973 – Prien, R.F.; Caffey, E.M. Jr.; Klett, C.J. “Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness: report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group”. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28:337–341.
- Sachs, 1994 – Sachs, G.S.; Lafer, B.; Stoll, A.L.; Banov, M.; Thibault, A.B.; Tohen, M.; Rosenbaum, J.F. “A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression”. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:391–393.
- Sachs, 2002 – Sachs, G.; Grossman, F.; Ghaemi, S.N.; Okamoto, A.; Bowden, C.L. “Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety”. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1146–1154.

- Sachs, 2003 – Sachs, G.; Sanchez, R.; Marcus, R. *et al.* “Aripiprazole vs. placebo in acute mania: results from a second study” [poster]. Presented at the American Psychiatric Association 55th Institute on Psychiatric Services; October 29-November 2, 2003; Boston, Mass. Abstract 196.
- Sachs, 2004 – Datos disponibles a partir de 2 publicaciones:
 - Sachs, G.; Chengappa, K.N.; Suppes, T. *et al.* “Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study” *Bipolar Disord* 2004;6:213-223.
 - Sachs, G.; Mullen, J.A.; Devine, N.A.; Sweitzer, D.E. “Quetiapine vs. placebo as adjunct to mood stabilizer in the treatment of acute mania” [meetingabstract]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12 (Suppl 3):S235.
- Sanger, 2003 – Sanger, T.M.; Tohen, M.; Vieta, E. *et al.* “Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling” *J Affect Disord* 2003;73:155-161.
- Segal, 1998 – Segal, J.; Berk, M.; Brook, S. “Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial” *Clin Neuropharmacol* 1998;21(3):176-180.
- Segal, 2003 – Segal, S.; Riesenber, R.A.; Ice, K. *et al.* “Ziprasidone in mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo controlled trial” [abstract]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13(4,suppl):S345.
- Shopsin, 1975 – Shopsin, B.; Gershon, S.; Thompson, H. *et al.* “A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine and haloperidol” *Archives of General Psychiatry* 1975;32:34-42.
- Silverstone, 2001 – Silverstone T. “Moclobemide vs imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial” *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104:104-109.
- Small, 1991 – Small, J.G.; Klapper, M.H.; Milstein, V. *et al.* “Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania” *Archives of General Psychiatry* 1991;48:915-921.
- Smulevich, 2005 – Smulevich, A.B.; Khanna, S.; Eerdekens, M.; Karcher, K.; Kramer, M.; Grossman, F. “Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol” *European Neuropsychopharmacology* 2005;15(1):75-84.
- Solomon, 1997 – Solomon, D.A., Ryan, C.E., Keitner, G.I.; Miller, I.W. “A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder” *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 95-99.
- Spring, 1970 – Spring, G.; Schweid, D.; Gray, C. *et al.* “A doubleblind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic state” *American Journal of Psychiatry* 1970;126:1306-1310.

- Suppes, 1999 – Suppes, T.; Webb, A.; Paul, B.; Carmody, T.; Kraemer, H.; Rush, A.J. “Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment resistant illness and a history of mania”. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1164-9.
- Takahashi, 1975 – Takahashi, R.; Sakuma, A.; Itoh, K. *et al.* “Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania”. *Archives of General Psychiatry* 1975;32:1310-1318.
- Tohen, 1999 – Tohen, M.; Sanger, T.M.; McElroy, S.L. *et al.* “Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania”. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999;156(5):702–709.
- Tohen, 2000 – Tohen, M.; Jacobs, T.G.; Grundy, S.L. *et al.* “Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania : a double-blind, placebo-controlled study”. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(9):841–849.
- Tohen, 2002-C – Tohen, M. ; Chengappa, K.N. ; Suppes, T. *et al.* “Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy”. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62–69.
- Tohen, 2002-M – Tohen, M.F.; Baker, R.W.; Altshuler, L. *et al.* “Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania”. *Am J Psychiatry* 2002;159:1011–1017.
- Tohen, 2003–Haloperidol – Datos disponibles a partir de 2 publicaciones:
 - Tohen, M.; Goldberg, J.F.; Gonzalez-Pinto Arrillaga, A.M.; Azorin, J.M.; Vieta, E.; Hardy-Bayle, M.C.; Lawson, W.B.; Emsley, R.A.; Zhang, F.; Baker, R.W.; Risser, R.C.; Namjoshi, M.A.; Evans, A.R.; Breier, A. “A 12-week, doubleblind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania”. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1218-1226.
 - Shi, L.; Namjoshi, M.A.; Zhang, F. *et al.* “Olanzapine versus haloperidol in the treatment of acute mania: clinical outcomes, health-related quality of life and work status”. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:227–237.
- Tohen, 2003-Valproato – Tohen, M.F.; Ketter, T.A.; Zarate, C.A. *et al.* “Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study”. *Am J Psychiatry* 2003;160:1263–1271.
- Tohen, 2004 – Tohen, M.; Chengappa, K.N. ; Suppes, T. *et al.* “Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser vs. mood stabiliser alone”. *Br J Psychiatry* 2004; 184:337–345.

- Tohen, 2004-Depresión – Tohen, M.; Vieta, E.; Calabrese, J.; Ketter, T.A.; Sachs, G.; Bowden, C.; Mitchell, P.B.; Centorrino, F.; Risser, R.; Baker, R.W.; Evans, A.R.; Beymer, K.; Dube, S.; Tollefson, G.D.; Breier, A. “Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression?” *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:1079–1088; correction, 2004; 61:176.
- Tohen, 2005 – Tohen, M.; Greil, W.; Calabrese, J. *et al.* “Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomised double-blind controlled clinical trial?” *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281–1290.
- Tohen, 2006 – Tohen, M.; Calabrese, J.R.; Sachs, G.S. *et al.* “Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine?” *Am J Psychiatry* 2006; 163: 247–256.
- Vasudev, 2000 – Vasudev, K.; Goswami, U.; Kohli, K. “Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder?” *Psychopharmacology* 2000; 150:15–23.
- Vieta, 2005 – Vieta, E.; Bourin, M.; Sanchez, R.; Marcus, R.; Stock, E.; Mc-Quade, R.; Carson, W.; AbouGharbia, N.; Swanink, R.; Iwamoto T; Aripoprazole Study Group. “Effectiveness of aripiprazole vs. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial?” *Br J Psychiatry* 2005; 187:235-242.
- Walton, 1996 – Walton, S.A.; Berk, M.; Brook, S. “Superiority of lithium over verapamil in mania: a randomized, controlled, single-blind trial?” *Journal of Clinical Psychiatry* 1996; 57:543-546.
- Weisler, 2003 – Weisler, R.H.; Dunn, J.; English, P. “Ziprasidone in adjunctive treatment of acute bipolar mania: a randomized, placebo-controlled trial” [poster]. Presented at the 16th congress of the European College of Neuropsychopharmacology; September 20-24, 2003; Prague, Czech Republic.
- Yatham, 2003 – Yatham L.N.; Grossman, F.; Augustyns, I.; Vieta, E.; Ravindran, A. “Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania: international, double-blind, randomised controlled trial?” *Br J Psychiatry* 2003; 182:141–147.
- Yatham, 2004 – Yatham, L.N.; Paulsson, B.; Mullen, J.; Vagero, A.M. “Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania?” *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:599-606.
- Young, 2000 – Young, L.T.; Joffe, R.T.; Robb, J.C.; MacQueen, G.M.; 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; 157:124–126.

- Zajecka, 2002 – Zajecka, J.M.; Weisler, R.; Sachs, G.; Swann, A.C.; Worniak, P.; Sommerville, K.W. "A comparison of the efficacy, safety and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder?" *J Clin Psychiatry* 2002;63:1148–1155.

Bibliografía

1. Cerecedo Pérez, M.J.; Combarro Mato, J.; Muñiz Fontaiña, S. y Rodríguez-Arias Palomo, J.L. *Trastorno bipolar*. Guías Clínicas 2006; 6 (3). Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/bipolar.asp> [último acceso: 06/11/08]
2. *DSM IV*: American Psychiatric Association . D.S.M.-IV-TR. Barcelona: Masson; 1994
3. Royal College of Psychiatrists' Research and Training Unit, National Collaborating Centre for Mental Health; National Institute for Health and Clinical Excellence. *Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care*. National Clinical Practice Guideline Number 38. London (United Kingdom): The British Psychological Society and Gaskell; 2006.
4. World Health Organization. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva, World Health Organization, 2008. Available at <http://www.who.int/evidence/bod> [último acceso: 06/11/08]
5. Osby U.; Brandt, L.; Correia, N.; Ekblom, A.; Sparen, P. "Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden." *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:844-850.
6. Angst, F.; Stassen, H.H.; Clayton, P.J.; Angst J. "Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years." *J Affect Disord*. 2002;68:167-181.
7. Oxman, A.D.; Guyatt, G.H. *et al.* "User's guide to the medical literature VI. How to use an overview." *JAMA* 1994; 272 (17): 1367-1371
8. Ghaemi, S.N., Pardo, T.B, Hsu, D.J. "Strategies for preventing the recurrence of bipolar disorder." *J Clin Psychiatry* 2004;65(Suppl 10):16-23.



P.V.P.: 6 euros