



Tratamientos basados en la evidencia para el TRASTORNO BIPOLAR

Autoría:

*Antonio Olry de Labry Lima. Técnico. Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada
Carmen Díaz González. Psicóloga clínica. USMC Lucena, Córdoba*

Septiembre 2016. Boletín Psicoevidencias nº 45. ISSN 2254-4046

Contenido

A) Breve resumen de la evidencia	1
Ha demostrado claramente su eficacia	1
Intervenciones farmacológicas	1
Intervenciones psicoterapéuticas	5
Algunos estudios sugieren que es eficaz	7
Intervenciones farmacológicas	7
Intervenciones psicoterapéuticas	16
No ha demostrado su eficacia	21
B) Estrategia de búsqueda	23

A) Breve resumen de la evidencia

Ha demostrado claramente su eficacia

Intervenciones farmacológicas

Eficacia del tratamiento con cariprazina

Ensayo clínico aleatorizado en fase III doble ciego con grupo placebo investigó la eficacia y la tolerabilidad de cariprazina con dosis flexible en los pacientes con episodios agudos maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I.

Encuentran que el cambio desde el inicio hasta la semana 3 en la puntuación media total de la escala Young Mania (YMRS) fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron cariprazina 3-12mg/día frente a placebo ($p=0,0004$). Las diferencias significativas entre los grupos en el cambio de la puntuación medio total de YMRS fueron observados en el día 4 (primera evaluación posterior al inicio) y se mantuvieron durante todo el tratamiento a doble ciego (todas las evaluaciones, $p<0,01$). Cariprazina también demostró una superioridad estadísticamente significativa frente a placebo en la respuesta YMRS (mejoría $>50\%$: cariprazina, 58,9%; placebo, 44,1%; $p=0,0097$) y la remisión (puntuación total YMRS <12 : cariprazina, 51,9%; placebo, 34,9%; $p=0,0025$) y el cambio medio en la escala de Impresión Clínica Global de Severidad (CGI-S) ($p=0,0027$) y la puntuación total de la escala de puntuación de Síndrome positivo y negativo (PANSS) ($p=0,0035$). El de los eventos adversos emergentes (TEAEs) más frecuentes relacionados con tratamiento de cariprazina ($> 10\%$, doble que en placebo) fueron acatisia, trastorno extrapiramidal, temblor, dispepsia y vómitos. Los cambios medios desde el inicio en los parámetros metabólicos fueron generalmente pequeños y similares entre los grupos.

En este estudio, el tratamiento con cariprazina 3-12mg/día fue eficaz y generalmente bien tolerado para los episodios maníacos y mixtos asociados con el trastorno bipolar I.

Referencia: Sachs GS, Greenberg WM, Starace A, Lu K, Ruth A, Laszlovszky I et al. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Journal of affective disorders 2015; 174:296-302.

Revisión sistemática sobre el tratamiento con aripiprazol

Revisión sistemática sobre la eficacia con Aripiprazol selecciona 16 ECAs y 6 no ECAs cumplieron los criterios de inclusión; 2505 y 2932 pacientes se incluyeron en los análisis de fase aguda y la estabilización, respectivamente. En tanto en las fases agudas y de estabilización, la eficacia de la ARP fue superior al placebo y comparable a otras drogas. El perfil de seguridad fue similar a otros fármacos teniendo en cuenta la sedación, acatisia, aumento de peso, síntomas extra-piramidales y gastrointestinales, con un riesgo significativamente menor de hiperprolactinemia, particularmente a las 12 semanas.

Concluyen que el Aripiprazol es un tratamiento eficaz en niños y adultos con trastorno bipolar a las semanas 3 y 12 tanto en un entorno experimental controlado o en la práctica clínica en el mundo real. Se requieren estudios más amplios para confirmar estos resultados relacionados con las fases de mantenimiento y para la población pediátrica bipolar.

Referencia: Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V, Balestrieri M, Isola M, Brambilla P. A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. Journal of affective disorders 2016; 191:187-208.

Tratamiento con ketamina

Se realizó un metaanálisis para evaluar la eficacia de la ketamina, en comparación con el placebo, para la reducción de los síntomas depresivos en pacientes con trastorno depresivo mayor o depresión bipolar. Incluyen 5 estudios, y se excluyeron aquellos estudios donde los participantes recibieron terapia electroconvulsiva o los participantes eran adolescentes/niños.

El metaanálisis mostró que la ketamina redujo significativamente los síntomas depresivos. El tamaño del efecto general en el día 1 fue grande y estadísticamente significativo con una diferencia de medias estandarizada general de 1,01 (IC95% 0,69 a 1,34; $p<0,001$), con efectos sostenidos a los 7 días. La heterogeneidad de los estudios fue baja y no estadísticamente significativa, y el gráfico en embudo no mostró un sesgo de publicación.

Como conclusión señalan que el efecto grande y estadísticamente significativo de la ketamina en los síntomas depresivos es compatible con una farmacoterapia prometedora, nueva y eficaz de rápida aparición, con alta eficacia y buena tolerabilidad.

Referencia: Lee EE, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. General hospital psychiatry 2015; 37(2):178-184.

Comparación del tratamiento con quetiapina y litio

Revisión sobre los ensayos clínicos controlados y los estudios observacionales que incluyen quetiapina y litio como monoterapia o como terapia de combinación.

Los resultados de la revisión sugieren que la eficacia de la quetiapina y el litio en la manía aguda es comparable, posiblemente hay una mayor eficacia de la quetiapina en comparación con el litio en la depresión bipolar aguda y en la prevención de los episodios recurrentes (en particular depresivos). La terapia de combinación incluyendo quetiapina y litio fue generalmente más eficaz que cualquier agente solo en manía aguda y mantenimiento bipolar, aunque la adición de litio a la quetiapina no aumentó la eficacia en la depresión bipolar aguda. Los datos de seguridad de quetiapina y litio fueron consistentes con los perfiles establecidos para los dos tratamientos.

Se concluye que la quetiapina y el litio tienen superposición de funciones, pero distintivas en diferentes fases del trastorno bipolar. No obstante, son necesarios más estudios de estos agentes (en particular en combinación con otros).

Referencia: Ketter TA, Miller S, Dell'Osso B, Wang PW. Treatment of bipolar disorder: Review of evidence regarding quetiapine and lithium. Journal of affective disorders 2016; 191:256-273.

Eficacia del litio

Con dos recientes revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre la eficacia del litio en comparación con el placebo y otras opciones de tratamiento, se puede concluir que el litio es el único fármaco que ha demostrado ser eficaz en la prevención de los episodios de humor, episodios maníacos y episodios depresivos en los ensayos aleatorios no enriquecidos para la respuesta antes de la tolerancia y de litio. Se argumenta que el litio debe ser recomendado como el fármaco de primera línea única recomendada para el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar.

Referencia: Nolen WA. More robust evidence for the efficacy of lithium in the long-term treatment of bipolar disorder: should lithium (again) be recommended as the single preferred first-line treatment? International Journal of Bipolar Disorders 2015; 3(1).

Revisión sistemática sobre uso de antipsicóticos para controlar síntomas maníacos

Revisión sistemática de la literatura científica sobre el uso de antipsicóticos para controlar los síntomas maníacos en pacientes con trastorno bipolar.

De acuerdo con los datos evaluados, los antipsicóticos, especialmente aquellos de segunda generación, representan una herramienta de primera línea para el tratamiento de los síntomas maníacos, tanto en monoterapia como asociado con un estabilizador del humor, en caso de que sea necesario. La elección de uno u otro antipsicótico debe basarse en el perfil de efectos secundarios, la experiencia previa y las preferencias del paciente.

Referencia: González-Pinto A, Martínez-Cengotitabengoa M. Use of antipsychotics in mania: a systematic review. Psiquiatría Biológica 2015; 22(S1):3-9.

Eficacia del tratamiento con litio

Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con grupo placebo que incluyó a participantes pediátricos (edades 7-17 años) con trastorno bipolar I (BP-I) / maníaco o episodios mixtos en comparación litio (n = 53) frente a placebo (n = 28) para un máximo de 8 semanas.

Encuentran que el cambio en la escala YMRS fue significativamente mayor en aquellos participantes tratados con litio (5,51 [IC95%: 0,51 a 10,50]) tras ajustar por la puntuación basal de la escala Young de Manía (YMRS), grupo de edad, peso, sexo y lugar de estudio (p=0,03). La puntuación de Impresión Clínica Global de Mejora general favoreció al grupo tratado con litio (n = 25; 47% muy / muy mejorada) en comparación con el placebo (n = 6; 21% muy / muy mejorado) al final del estudio (semana 8/ET) (p=0,03). Un aumento estadísticamente significativo en la concentración de tirotrona fue observado en el grupo tratado con litio (3,0 +/- 3,1 mUI/L) en comparación con placebo (-0,1 +/- 0,9 mUI/L; p<0,001). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con respecto al aumento de peso.

El litio fue superior al placebo en la reducción de los síntomas maníacos en pacientes pediátricos tratados por BP-I en este ensayo clínico. El litio fue generalmente bien tolerado y no se asoció con el aumento de peso.

Referencia: Findling RL, Robb A, McNamara NK, Pavuluri MN, Kafantaris V, Scheffer R et al. Lithium in the Acute Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Pediatrics 2015; 136(5):885-894.

Comparación entre el tratamiento con venlafaxina o litio

Un estudio prospectivo compara la seguridad y eficacia de la continuación con antidepresivos frente a la monoterapia estabilizadora del humor para la prevención de la recaída depresiva del trastorno bipolar II.

Los sujetos >18 años de edad con depresión bipolar II (n=129) fueron aleatorizados a doble ciego a tratamiento con venlafaxina o litio en monoterapia, durante 12 semanas. Aquellos que respondieron con una reducción >50% en la puntuación de la depresión continuaron durante otros 6 meses de monoterapia de prevención de recaídas. La medida de resultado primaria fue la recaída depresiva durante la monoterapia de continuación. Los resultados secundarios fueron la tasa de respuesta sostenida desde el inicio del tratamiento hasta el final del estudio, el riesgo de recaída, tiempo hasta la recaída, el cambio en las calificaciones de manía, y la frecuencia de tratamiento emergente hipomanía sub-sindrómica y / o episodios depresivos.

Resultados: venlafaxina produjo una mayor tasa de respuesta sostenida frente a litio ($p < 0,0001$); sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de recaída entre aquellos tratados con venlafaxina (7,5%) y litio (26,7%) ($p = 0,079$); el riesgo de recidiva ($p = 0,073$), o el tiempo hasta la recaída ($p = 0,090$) entre las condiciones de tratamiento durante la continuación con monoterapia. No hubo diferencias entre los grupos en las puntuaciones de evaluación manía con el tiempo y no hay diferencia en la frecuencia o la duración de síndromes o en los episodios de hipomanía sub-síndrome. Hubo más episodios depresivos sub-sindrómicos durante la monoterapia con litio ($p = 0,03$).

Los resultados sugieren que la monoterapia continuación venlafaxina puede proporcionar similar eficacia profiláctica en relación con litio, sin diferencias en los episodios de hipomanía emergentes del tratamiento y sin la necesidad para el nivel de litio en suero frecuente y control metabólico. Se necesitan estudios prospectivos más grandes para confirmar estas observaciones.

Referencia: Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, De Rubeis RJ. Safety and effectiveness of continuation antidepressant versus mood stabilizer monotherapy for relapse-prevention of bipolar II depression: A randomized, double-blind, parallel-group, prospective study. Journal of affective disorders 2015; 185:31-37.

Intervenciones psicoterapéuticas

Intervención familiar

Revisión sistemática sobre la eficacia de la intervención familiar adyuvante en el trastorno bipolar. Basada en estudios publicados hasta marzo del 2015, muestra que no sólo las actitudes/interacciones específicas de la familia afectan al curso de este trastorno, igualmente la enfermedad en sí tiene un fuerte impacto sobre el funcionamiento familiar, la carga y la salud de los cuidadores.

En cuanto a la intervención familiar, hay diferencias metodológicas entre los estudios y la variabilidad en las características de la muestra y la intervención usada. La mayoría de los estudios basados en la evidencia apoyan la eficacia del tratamiento adyuvante en la familia los resultados de la enfermedad, tanto para población joven como adulta, así como los beneficios para los cuidadores. Los resultados ponen de relieve la necesidad de involucrar a los cuidadores en el manejo terapéutico del trastorno bipolar, a través de las intervenciones adaptadas en base a las características del paciente y las necesidades de la familia.

Referencia: Reinares M, Bonnín CM, Hidalgo-Mazzei D, Sánchez-Moreno J, Colom F, Vieta E. The role of family interventions in bipolar disorder: A systematic review. Clinical Psychology Review 2016; 43:47-57.

Eficacia de las intervenciones psicoterapéuticas

Revisión sistemática sobre las intervenciones y tratamiento psicosocial en los trastornos bipolares. Encuentra que la literatura apoya solo la utilidad de la psicoeducación para la prevención de la recaída de los episodios del estado de ánimo y sólo en un subgrupo seleccionado de pacientes en una etapa temprana de la enfermedad, si no hay remisión completa, del episodio agudo. La terapia cognitivo-conductual e interpersonal y del ritmo social podrían tener algún efecto beneficioso en la fase aguda, pero se necesitan más datos. Las intervenciones de atención plena sólo podían disminuir la ansiedad, mientras que las intervenciones para mejorar la neurocognición parecen ser bastante ineficaces. La intervención familiar parece tener beneficios sobre todo para los cuidadores, pero no está claro si tienen un efecto en los resultados del paciente.

Esta revisión sugiere que la literatura únicamente apoya la utilidad de las intervenciones psicosociales específicas dirigidas a aspectos específicos del trastorno bipolar en determinados subgrupos de pacientes.

Referencia: Miziou S, Tzitsipa E, Moysidou S, Karavelas V, Dimelis D, Polyzoidou V et al. Psychosocial treatment and interventions for bipolar disorder: A systematic review. Annals of General Psychiatry 2015; 14(1).

Intervenciones de psicoeducación

Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran la psicoeducación en participantes con trastorno bipolar, que no estuvieran en un episodio agudo de la enfermedad, en comparación con el tratamiento habitual, y placebo o intervenciones activas.

Encuentran que la intervención con psicoeducación parece ser eficaz en la prevención de cualquier recaída [N=7; OR: 1,98-2,75; número necesario a tratar (NNT): 5-7, dependiendo del método de análisis] y la recaída maníaca/hipomaniaco (N=8; OR: 1,68-2,52; NNT: 6-8), pero no la recaída depresiva. Por grupo, pero no individualmente, las intervenciones realizadas fueron eficaces contra los dos polos de la recaída;

la duración del seguimiento y las horas de terapia explicaron parte de la heterogeneidad. La psicoeducación mejora la adherencia a la medicación y el conocimiento a corto plazo de la medicación. No se encontraron efectos consistentes sobre los síntomas del estado de ánimo, calidad de vida, o el funcionamiento.

La psicoeducación parece ser eficaz en la prevención de la recaída en el trastorno bipolar, existe una menor evidencia de las intervenciones administradas individualmente. Se necesita una mejor comprensión de los mecanismos que median para optimizar la eficacia y personalizar el tratamiento.

Referencia: Bond K, Anderson IM. Psychoeducation for relapse prevention in bipolar disorder: A systematic review of efficacy in randomized controlled trials. Bipolar Disorders 2015; 17(4):349-362.

Algunos estudios sugieren que es eficaz

Intervenciones farmacológicas

Eficacia y seguridad de los anticonvulsivos, antidepresivos, litio y antipsicóticos

Se revisaron los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados con grupo placebo en relación con la eficacia y los efectos secundarios de los tratamientos para la depresión bipolar aguda.

Encuentran que los antidepresivos (especialmente los fármacos modernos) tenían la relación (el más alto) razón riesgo/beneficio más favorable (agrupados NND/NNT= 18,1). Los anticonvulsivantes fueron los agentes más efectivos (NNT agrupado= 5,06), pero la carbamazepina y valproato no estaban tan bien tolerados (NND <10), la lamotrigina tenían una agrupada desfavorable (NND/NNT= 3.75). Algunos antipsicóticos (lurasidona, olanzapina + fluoxetina, y la quetiapina (NNT todos <10) fueron efectivos, aunque aripiprazol y ziprasidona no lo fueran (NNT> 45); la olanzapina solo fue ligeramente efectiva (NNT= 11,3), y todos excepto lurasidona (NND= 20,2) no fueron bien tolerados (NND<4.18). El tratamiento con litio pareció ser poco efectivo, pero se toleró bien en un ensayo.

Como conclusión, indican que algunos anticonvulsivos y antipsicóticos parecían eficaces para la depresión bipolar aguda, pero la mayoría de los antipsicóticos no fueron bien tolerados. Los antidepresivos fueron efectivos y bien tolerados; el litio sigue estando insuficientemente probado.

Referencia: Vazquez GH, Holtzman JN, Tondo L, Baldessarini RJ. Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression. Journal of affective disorders 2015; 183:258-262.

Tratamiento con litio y ketamina

Estudio con 36 pacientes con depresión bipolar resistente al tratamiento mantuvieron en la dosis terapéutica de litio (n=23, 0.79 ± 0.15 mEq/L) y valproato (n=13, 12.4 ± 79.6 g/ml) recibieron la dosis de ketamina 0,5 mg/ kg en un ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego y con grupo placebo.

Se observó en los resultados una mejoría significativa en la depresión de litio ($F_{1, 118} = 152.08, p < 0.001, d=2.27$) y valproato ($F_{1, 128} = 20.12, p < 0.001, d=0.79$), pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estabilizadores del estado de ánimo ($F_{1,28} = 2.51, p = 0.12, d = 0.60$). Los niveles de litio y valproato no se correlacionaron con la eficacia antidepresiva de la ketamina.

El litio parece no potenciar la eficacia antidepresiva de la ketamina en la depresión bipolar resistente al tratamiento.

Referencia: Niciu MJ, Xu AJ, Lundin NB, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Richards EM et al. Lithium and valproate levels do not correlate with ketamine's antidepressant efficacy in treatment-resistant bipolar depression. Biological Psychiatry 2015; 77(9):130S.

Eficacia y seguridad del tratamiento con asenapina

Ensayo clínico aleatorizado internacional en fase IIIb doble ciego, con dosis fijas y grupos paralelos (placebo y asenapina 5 y 10 mg bid) en adultos con episodio de manía o mixto y una duración de 3 semanas. El resultado primario fue la diferencia entre el grupo con asenapina y placebo en el cambio desde el inicio al día 21 en la Escala de Manía de Young (YMRS). Otros resultados incluyeron la diferencia

entre el grupo con asenapina y placebo en la Escala de Impresión Clínica Global de Gravedad bipolar (CGI-BP-S) y la tasa de respondedores YMRS.

En los resultados, tanto asenapina 5 y 10 mg dos veces al día (bid) fueron superiores al placebo en la mejora de la manía, medida según el cambio medio desde el inicio hasta el día 21 en la puntuación en la Escala de Manía de Young (YMRS) (-10.9, -14.4, -14.9, para el placebo, asenapina 5 mg bid, 10 mg bid, respectivamente). Ambas dosis asenapina tuvieron una mejoría superior en la Escala de Impresión Clínica Global de Gravedad bipolar (CGI-BP-S) en las puntuaciones en el día 21 (-1.1, -1.6, -1.7, placebo, asenapina 5 mg bid, y 10 mg bid, respectivamente). Ninguna dosis de asenapina tuvo significativamente más respuestas en la YMRS que el placebo en el día 21. La hipoestesia oral, sedación, acatisia, somnolencia y dolor de cabeza fueron los eventos adversos más frecuentes.

La asenapina 5 y 10 mg bid fueron eficaces en el tratamiento de la manía asociada al trastorno bipolar I y fueron generalmente bien tolerados. Además, este estudio se caracteriza por un diseño de dosis fija, el perfil de eficacia y seguridad de la asenapina 5 mg dos veces al día frente a placebo en pacientes con trastorno bipolar I.

Referencia: McIntyre R, Landbloom R, Mackle M, Wu X, Kelly L, Snow-Adami L et al. Efficacy and safety of asenapine 5 mg bid and 10 mg bid in adults with a manic or mixed episode associated with bipolar I disorder. Bipolar Disorders 2015; 17:92.

Tratamiento con lisdexanfetamina

En este estudio se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de lisdexanfetamina (LDX) en el tratamiento de la depresión bipolar. Veinticinco pacientes ambulatorios con trastorno bipolar I o II y la depresión síndrómica a pesar del tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo y/o terapia antipsicótica durante al menos 4 semanas fueron aleatorizados para recibir LDX (n=11) o placebo (n = 14) en un estudio prospectivo de 8 semanas de duración doble ciego, con grupos paralelos. El análisis longitudinal primario, LDX y el placebo produjeron tasas similares en la mejoría en los síntomas depresivos evaluados mediante la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg. Sin embargo, el tratamiento con LDX se asoció con una estadística y significativamente mayor tasa de mejoría de los síntomas depresivos y la percepción subjetiva de la somnolencia diurna, y con mayores reducciones en los niveles de ayuno de lipoproteína de baja densidad y colesterol total. En el análisis secundario desde el inicio hasta el final, el tratamiento con LDX se asoció con mejorías estadísticamente significativas en las medidas de auto-reporte de la depresión, somnolencia diurna, fatiga y trastorno por atracón, así como con mejorías en los niveles de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad y colesterol total, en ayunas. LDX fue bien tolerado y no se asoció con un evento adverso grave, pero hubo un caso de sospecha de uso indebido. El pequeño tamaño de la muestra (a causa de la terminación prematura del estudio por parte del patrocinador) puede haber limitado la detección de importantes diferencias entre el tratamiento y el placebo. Estudios más amplios sobre el uso de psicoestimulantes para el tratamiento de la depresión bipolar parecen necesarios.

Referencia: McElroy SL, Martens BE, Mori N, Blom TJ, Casuto LS, Hawkins JM et al. Adjunctive lisdexamfetamine in bipolar depression: a preliminary randomized, placebo-controlled trial. International clinical psychopharmacology 2015; 30(1):6-13.

Revisión Cochrane sobre los moduladores de los receptores de glutamato

Revisión sistemática de cinco estudios (329 participantes), que se centra en el uso de moduladores de los receptores de glutamato para la depresión en el trastorno bipolar.

Entre todos los moduladores de los receptores del glutamato incluidos en esta revisión, el tratamiento con ketamina parece ser más eficaz que el placebo tras 24 horas de la infusión para el resultado primario, la tasa de respuesta (OR 11,61, IC95% 1,25 a 107.74, $p = 0,03$; $I^2 = 0\%$, 2 estudios, 33 participantes). Esta evidencia fue clasificada como de baja calidad. Esta diferencia estadísticamente significativa desapareció a los tres días, pero la estimación continuaba favoreciendo a la ketamina (OR 8.24, IC95%: 0,84 a 80,61; 2 estudios, 33 participantes; pruebas de muy baja calidad). No se encontraron diferencias en la respuesta entre la ketamina y el placebo a la semana (OR 4.00, IC95%: 0,33 a 48,66; $p = 0,28$, 1 estudio, 18 participantes; pruebas de muy baja calidad). No hubo diferencia significativa entre memantina y placebo en tasa de respuesta a la semana de tratamiento (OR 1,08; IC95%: 0,06 a 19.05; $p = 0,96$, 1 estudio, 29 participantes), dos semanas (OR 4,88; IC95%: 0,78 a 30.29; $p = 0,09$, 1 estudio, 29 participantes), cuatro semanas (OR 5.33, IC95%: 1,02 a 27,76; $p = 0,05$, 1 estudio, 29 participantes), o a los tres meses (OR = 1,66, IC95%: 0,69 a 4,03; $p = 0,26$; $I^2 = 36\%$, 2 estudios, 261 participantes).

Estos resultados se basaron en pruebas de muy baja calidad. No hubo diferencias significativas entre citidina y placebo en la tasa de respuesta a los tres meses (OR, 1,13; IC95%: 0,30 a 4,24; $p = 0,86$, 1 estudio, 35 participantes; evidencia de muy baja calidad). Para el resultado secundario sobre la remisión, no se encontraron diferencias significativas entre ketamina y placebo, ni entre memantina y placebo. Para el resultado secundario de las puntuaciones de cambio desde el inicio en las escalas de depresión, la ketamina fue más eficaz que el placebo a las 24 horas (MD -11,81; IC95%: -20,01 a -3,61; $p = 0,005$, 2 estudios, 32 participantes), pero no a la semana o dos semanas después del tratamiento. No hubo diferencias entre memantina y el placebo para este resultado. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los eventos adversos entre el placebo y la ketamina, memantina, o citidina. No hubo diferencias entre ketamina y placebo, la memantina y placebo, o citidina y placebo en abandonos totales. No se dispone de datos sobre los abandonos por efectos adversos de la ketamina o citidina; pero no se encontró ninguna diferencia entre memantina y placebo.

Las conclusiones, a partir de esta revisión, se ven seriamente limitadas por la pequeña cantidad de datos utilizados en los análisis.

Referencia: McCloud TL, Caddy C, Jochim J, Rendell JM, Diamond PR, Shuttleworth C et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2015; 9:CD011611.

Eficacia y seguridad de los anticonvulsivantes

Esta revisión resume el perfil de tolerabilidad y seguridad clínicamente relevantes de los anticonvulsivantes (AC) más utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar (TB), sobre la base de los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs).

Áreas cubiertas: la búsqueda sistemática de la literatura en inglés entre enero de 1991 y mayo de 2015 reveló un total de 9 ECAs que investigaron el valproato, 5 ECAs sobre carbamazepina y 8 sobre lamotrigina. Para estos AC, se encontró información sobre los perfiles de los eventos adversos para ECAs de fases agudas y de mantenimiento, aunque con calidad variable, mientras que para el topiramato (5 ECAs), gabapentina y acetato esclicarbazepine (1 ECA cada uno) solo se han publicado ECAs en fase aguda.

Considerando que ambos, valproato y carbamazepina, están asociados, en parte, a graves eventos adversos, lamotrigina surge como una opción de tratamiento relativamente segura y bien tolerada, sobre todo en el tratamiento de mantenimiento y prevención de la recaída depresiva en TB. La falta de eficacia y el perfil de eventos adversos probados de los otros, restringe su uso sólo para casos muy seleccionados de TB.

Referencia: Pichler EM, Hattwich G, Grunze H, Muehlbacher M. Safety and tolerability of anticonvulsant medication in bipolar disorder. Expert opinion on drug safety 2015; 14(11):1703-1724.

Tratamiento con lurasidona

Análisis post-hoc para evaluar la remisión sintomática y funcional y la recuperación de pacientes con depresión bipolar tratados con lurasidona.

Al final de la fase aguda de 6 semanas, una proporción significativamente mayor de sujetos cumplieron los criterios de remisión tanto sintomáticos (puntuación total en la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) ≤ 12) como funcionales (puntuación media funcional en la escala de discapacidad de Sheehan (SDS) total ≤ 3 y todos los dominios de SDS ≤ 3 de leve deterioro criterios de remisión) en el grupo lurasidona (33%, $n = 273$ puesta en común con lurasidona 20-60mg y 80-120mg) en comparación con el grupo placebo (15%, $n = 143$).

Estos resultados derivados de 6 semanas en fase aguda y de un período de extensión de 6 meses sugieren que lurasidona se asocia con tasas sustanciales de remisión y recuperación sintomática y funcional en pacientes con depresión bipolar.

Referencia: Loebel A, Siu C, Rajagopalan K, Pikalov A, Cucchiaro J, Ketter T. Remission and recovery in lurasidona-treated patients with bipolar depression: Post-hoc analysis of a 6-week, placebo-controlled trial followed by a 6-month extension. Bipolar Disorders 2015; 17:92.

Eficacia de Lurasidona en pacientes de 55 años o mayores

Evaluación de dos estudios sobre la eficacia de lurasidona en pacientes de 55 años o mayores con depresión bipolar.

Métodos: Los pacientes que cumplieron los criterios de depresión bipolar I según DSM-IV-TR con una puntuación >20 en la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) fueron asignados aleatoriamente a las 6 semanas de tratamiento una vez al día, tratamiento doble ciego con lurasidona 20-60 mg/día o 80-120 mg/día, o placebo en un estudio de monoterapia; o lurasidona 20-120 mg/día o placebo en un estudio de terapia adyuvante, ya sea con litio o valproato. La medida de resultado principal fue el cambio medio de lurasidona desde inicio hasta la semana 6 en la puntuación total de MADRS. El criterio de respuesta fue $>50\%$ de reducción en la puntuación MADRS en la última observación realizada (LOCF) al final.

Resultados: La proporción de adultos mayores fue 83/485 (17,1%) en el estudio de monoterapia, y 53/340 (15,6%) en el estudio de la terapia adyuvante. A la 6 semana en el estudio de monoterapia, el cambio medio en la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) fue significativamente mayor para el lurasidona 20-60 mg (-15,4; $p=0,054$; NNT=4). A la semana 6, en el estudio tratamiento adyuvante, el cambio medio fue numéricamente mayor para lurasidona frente a placebo en la MADRS (-13,9 vs -11,1; ns), y la puntuación CGI-BP-S (-1.4 vs -0.9; ns); las tasas de respuesta fueron numéricamente mayores para

lurasidona frente a placebo (46,2% frente a 37,0%; ns; NNT = 11). En el estudio de monoterapia, la interrupción debido a eventos adversos ocurrió en el 7,7% de los pacientes en lurasidona 20-60 mg, 6,7% en lurasidona 80-120 mg, y el 3,7% en el grupo placebo; y en el estudio de terapia adyuvante, la interrupción debido a eventos adversos ocurrió en el 3,8% de los pacientes en lurasidona, y el 7,4% en el grupo placebo.

La monoterapia con lurasidona tiene una eficacia significativamente mayor que el placebo en el tratamiento de adultos mayores con depresión bipolar; la eficacia fue numéricamente mayor en la terapia adyuvante con lurasidona. El tratamiento con lurasidona fue bien tolerado en el tratamiento a corto plazo de los adultos mayores con depresión bipolar.

Referencia: Sajatovic M, Foresterb B, Tsai J, Kroger H, Pikalov A, Cucchiariof J, et al. Efficacy and safety of lurasidona in older adults with bipolar depression: Analysis of two double-blind, placebo-controlled studies. Bipolar Disorders 2015; 17:133.

Eficacia de lurasidona en pacientes con episodio depresivo mayor previo

Se evalúa la seguridad y eficacia de lurasidona tras 2 años de tratamiento en pacientes con trastorno bipolar que inicialmente presentaron un episodio depresivo mayor.

Los pacientes con depresión bipolar I se inscribieron en ensayo controlado con placebo doble ciego, de 6 semanas (1 estudio con monoterapia con lurasidona, y 2 estudios con la terapia adyuvante con lurasidona y litio o valproato); seguido de un ensayo de 6 meses de continuación abierta con lurasidona en dosis diarias flexibles de 20-120 mg. Aquellos que completaron los 6 meses fueron tratados, durante 18 meses adicionales, con dosis flexibles de lurasidona 20-80 mg una vez al día. Se permitió el tratamiento concomitante con estabilizadores del ánimo y antidepresivos durante el estudio abierto. La escala de Impresión Clínica Global de Severidad (CGI-S) se incluyó como una medida de la eficacia del tratamiento.

Un total de 941/1199 (78,5%) pacientes completaron el estudio de 6 semanas de tratamiento agudo (lurasidona, 77,4%; placebo, 80,0%), de los cuales 817 entraron en el estudio de extensión de 6 meses, completándolo 559/817 (68,4%). Un total de 122 pacientes entró en el estudio de continuación de 18 meses (52,5% hombres; edad media: 41,3 años; 76,2% que recibe tratamiento adyuvante con litio o valproato). En general, el 19,7% de los pacientes interrumpió durante 18 meses el tratamiento, incluyendo el 6,6% debido a los eventos adversos y el 1,6%, debido a la insuficiente eficacia. Además, 58 pacientes (47,5%) estaban en curso cuando el estudio fue terminado por el patrocinador. Entre los pacientes que entraron en el estudio de continuación de 18 meses, la puntuación media de la escala CGI-S al inicio del estudio aguda fue de 4,3, y mejoró a 2,8 al inicio del estudio de extensión de 6 meses, y fue del 2,1 al inicio de los 18 meses estudio de continuación. A los 18 meses de punto final, la media de puntuación de CGI-S fue de 1,7 (análisis caso observado [OC]; LOCF, 1.9). El cambio medio en peso, desde el inicio de la fase aguda hasta los 18 meses de la continuación fue 0,10 kg (OC, n = 55); la mediana del cambio en el colesterol fue -3,0 mg/dl, y la mediana del cambio en los triglicéridos fue 26,0 mg/dl (OC, n = 54 para ambos).

Como conclusión, se señala que, a los 2 años, el tratamiento con lurasidona se muestra seguro y bien tolerado en esta población con depresión bipolar, con efectos mínimos sobre parámetros metabólicos y de peso. La eficacia se mantuvo durante el tratamiento prolongado con lurasidona.

Referencia: Pikalov A, Tsai J, Mao Y, Cucchiario J, Loebel A. Long-term use of lurasidona in patients with bipolar disorder: Safety and effectiveness over 2 years of treatment. Bipolar Disorders 2015; 17:88-89.

Eficacia de lurasidona en pacientes con depresión bipolar con características mixtas

El objetivo de este análisis post hoc fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con lurasidona en pacientes con depresión bipolar que presentan características mixtas, (hipomanía subsindrómica).

Los pacientes con diagnóstico DSM-IV-TR de episodio depresivo mayor asociado con el trastorno bipolar I, con o sin ciclos rápidos, y con una puntuación en la Escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) >20 y una puntuación en la Escala de Manía de Young (YMRS) <12 fueron asignados aleatoriamente a las 6 semanas de tratamiento, una vez al día con lurasidona 20-60 mg, lurasidona 80-120 mg, o placebo. La presencia de características mixtas se definió como una puntuación YMRS > 4 al inicio del estudio. Los análisis de eficacia incluyeron cambio en la puntuación total MADRS desde el inicio hasta la semana 6 (el resultado primario en el estudio original, llevada a cabo entre abril de 2009 y febrero de 2012).

Al inicio del estudio, las características mixtas estaban presentes en el 56% de los pacientes (lurasidona, n = 182/323; placebo, n = 90/162). El tratamiento con lurasidona (frente a placebo) se asoció con una reducción significativamente mayor de las puntuaciones MADRS en el grupo de características mixtas (-15,7 vs -10,9; p=0,001; 6 semanas; modelo mixto para medidas repetidas [MMRM]; tamaño del efecto, 0,48) y en el grupo sin características mixtas (-15,2 vs -10,8; p=0,002; 6 semanas; MMRM; tamaño del efecto, 0,48). Las tasas según protocolo definido por la hipomanía emergente del tratamiento o la manía fueron similares para los pacientes con características mixtas (lurasidona, 2,2%; placebo, 3,2%) y sin características mixtas (lurasidona, 3,4%; placebo, 0,0%).

En este análisis post hoc, el tratamiento con Lurasidona mostraba ser eficaz en el tratamiento de pacientes con depresión bipolar con características mixtas (evaluados en sección transversal en la línea base estudio).

Referencia: McIntyre RS, Cucchiaro J, Pikalov A, Kroger H, Loebel A. Lurasidona in the treatment of bipolar depression with mixed (subsyndromal hypomanic) features: post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. The Journal of clinical psychiatry 2015; 76(4):398-405.

Seguridad y tolerabilidad de lurasidona en pacientes con depresión bipolar

Un estudio evalúa la seguridad y tolerabilidad a los 6 meses de tratamiento con lurasidona en pacientes con un diagnóstico de la depresión bipolar, que completaron 6 semanas de tratamiento agudo.

Los pacientes completaron 6 semanas en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con placebo con cualquier monoterapia lurasidona (un estudio) o como terapia coadyuvante con litio o valproato (dos estudios). Los pacientes fueron tratados, durante 6 meses, con dosis flexibles de lurasidona, 20-120 mg/día, en una fase del estudio de extensión abierta, no controlado (N = 813; monoterapia, 38,9%; tratamiento adyuvante, 61,1%). Los cambios en los parámetros de seguridad se calcularon a partir del estudio doble ciego, en fase inicial aguda en una extensión de 6 meses, utilizando una última observación realizada (LOCF punto final) de análisis.

Un total de 559 pacientes de 817 (68,4%) completaron el estudio de extensión. En los grupos de monoterapia y terapia adyuvante, el 6,9 y 9% suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso respectivamente. Desde el inicio del estudio a los seis meses, para los grupos de monoterapia y terapia adyuvante, el cambio fueron de +0,8 +0,9 kg de peso (media), 0.0 y 2.0 mg/dL para el colesterol total (mediana), +5,0 y + 5,0 mg/dL para los triglicéridos (mediana), -1.0 y 0.0 mg/dL para glucosa (mediana) y -22.6 -21.7 en la puntuación de la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS; media);

considerando que el cambio desde la fase abierta del estudio a los 6 meses, los cambios fueron de +0,85 y +0,88 kg de peso (media) y -6.9 y -6.5 para la puntuación de la escala de depresión de Montgomery-Asberg MADRS (media).

A los 6 meses de tratamiento con lurasidona en la fase abierta, el tratamiento fue seguro y bien tolerado con mínimos efectos sobre el peso y los parámetros metabólicos. Se observó una mejora continua en los síntomas depresivos.

Referencia: Ketter TA, Sarma K, Silva R, Kroger H, Cucchiari J, Loebel A. Lurasidona in the long-term treatment of patients with bipolar disorder: A 24-week open-label extension study. Depression and Anxiety 2016.

Eficacia y seguridad de la clozapina

Revisión sistemática para evaluar la eficacia y seguridad de la clozapina para el trastorno bipolar resistente al tratamiento (TRBD).

Se llevó a cabo una revisión de estudios aleatorizados controlados, estudios prospectivos abiertos y estudios retrospectivos con pacientes con TRBD. Se incluyeron las intervenciones con clozapina en monoterapia o clozapina en combinación con otros medicamentos. Las medidas de resultado fueron la eficacia y las reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Resultados: Quince ensayos clínicos con una muestra total de 1.044 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. El tratamiento con clozapina en monoterapia o combinada con otros tratamientos para TRBD se asoció con una mejoría en: (i) los síntomas de la manía, la depresión, el ciclo rápido, y los síntomas psicóticos, con muchos pacientes con TRBD lograron remisión o respuesta; (ii) el número y la duración de las hospitalizaciones, el número de medicamentos psicotrópicos, y el número de visitas al hospital por razones somáticas de lesiones autoinfligidas/sobredosis; (iii) la ideación suicida y el comportamiento agresivo; y (iv) el funcionamiento social. Además, los pacientes con TRBD mostraron una gran mejoría clínica en el seguimiento a largo plazo, en comparación con los datos publicados sobre esquizofrenia. Las reacciones adversas más frecuentes fueron sedación (12%), estreñimiento (5,0%), sialorrea (5,2%), el aumento de peso (4%) y dolor de cuerpo/dolor (2%). Sin embargo, estos síntomas no suelen requerir la interrupción del tratamiento. El porcentaje de reacciones adversas graves como leucopenia (2%), agranulocitosis (0,3%) y convulsiones (0,5%), aparentemente fueron inferiores que aquellos recogidos en la literatura publicada sobre esquizofrenia.

La limitada evidencia actual apoya el concepto de que la clozapina puede ser un tratamiento eficaz y relativamente seguro para TRBD.

Referencia: Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: A systematic review. Bipolar Disorders 2015; 17(3):235-247.

Tratamiento con armodafinilo

Estudio multicéntrico, doble ciego con pacientes con un episodio depresivo mayor, a pesar de la terapia de mantenimiento del trastorno bipolar I, fueron asignados aleatoriamente a placebo adyuvante o armodafinilo adyuvante 150 o 200 mg/día durante 8 semanas; por razones logísticas, la asignación a armodafinilo 200 mg/día se suspendió antes de tiempo. La eficacia se midió a través del cambio desde el

inicio a la semana 8 en la puntuación de la escala de sintomatología clínica depresiva de 30 ítems (IDS-C30).

Resultados: Los pacientes fueron asignados al azar a placebo adyuvante (n = 230), adyuvante armodafinilo 150 mg/día (n = 232), o coadyuvante de armodafinilo 200 mg/día (n = 30; analizados para la seguridad solamente). El cambio medio, según mínimos cuadrados, de la puntuación total de IDS-C30 fue numéricamente superior para adyuvante armodafinilo 150 mg/día que para el grupo con placebo adyuvante, pero no fue estadísticamente significativa ($p = 0,13$). El tratamiento con armodafinilo fue bien tolerado. Los eventos adversos (AEs) observados en $>5\%$ en aquellos tratados con armodafinilo 150 mg/día y más frecuentemente en el grupo tratado con placebo adyuvante fueron cefalea (16% [38/231] frente al 13% [30/229]) y náuseas (7% [17/231] vs 2% [5/229]). Los acontecimientos adversos más comunes con adyuvante armodafinilo 200 mg/día fueron diarrea y sequedad de boca (17% [5/30] frente al 6% [13/229] y 1% [3/229], respectivamente, con el placebo adyuvante).

La interrupción temprana del estudio por razones logísticas por parte del patrocinador, limita la evaluación de adyuvante armodafinilo 200 mg/día. Los tratamientos para la depresión bipolar I aprobados por la FDA son escasos. El tratamiento adyuvante con armodafinilo 150 mg/día redujo los síntomas depresivos asociados al trastorno bipolar I en un grado mayor que el placebo adyuvante, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística. Los datos de seguridad indican que el tratamiento con armodafinilo adyuvante es bien tolerado.

Referencia: Ketter TA, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder. Journal of affective disorders 2015; 181:87-91.

Combinación de lamotrigina con quetiapina

CEQUEL era un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado con grupo control y grupos paralelos, ensayo clínico factorial 2A-2 realizado en el Reino Unido. Los pacientes con trastorno bipolar I o II que requerían nuevo tratamiento farmacológico para un episodio depresivo agudo fueron elegibles. Tras 14 días de tratamiento con quetiapina, los participantes fueron asignados aleatoriamente a lamotrigina (200 mg) o placebo durante 12 meses. El resultado primario fue la mejoría en los síntomas depresivos QIDS-SR16 a las 12 semanas. Los resultados secundarios incluyeron mejoría en los síntomas depresivos a las 52 semanas.

Fueron asignados aleatoriamente 202 pacientes (101 lamotrigina; 101 placebo). La dosis diaria de quetiapina fue de 300 mg. La diferencia media en QIDS-SR16 entre los grupos fue: tras 12 semanas, 1,6 puntos por debajo para lamotrigina versus placebo (-3,4 IC95% a 0,23; $p = 0,09$) y tras 52 semanas, 2,9 (95% -5,2 a -0,6; $p = 0,013$). El ácido fólico no fue superior al placebo y parece reducir la eficacia de la lamotrigina en las primeras 12 semanas. El efecto estimado de los pacientes con lamotrigina no asignados al azar a tomar ácido fólico fue de 4,1 puntos ($p = 0,0041$).

La adición de lamotrigina al tratamiento con quetiapina para el tratamiento de la depresión bipolar aguda mejoró sustancialmente los resultados. Quitando la interacción con el ácido fólico, demostró una clara superioridad a las 12 semanas. Los resultados de CEQUEL ponen de relieve los beneficios potenciales de la terapia combinada en la depresión bipolar.

Referencia: Geddes JR, Hinds C, Rendell J, Gardiner A, Voysey M, Attenburrow MJ et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine versus quetiapine monotherapy in people with bipolar depression: A randomized trial (CEQUEL). Bipolar Disorders 2015; 17:25.

Estabilizadores del humor en co-tratamiento con antipsicóticos

Se llevó a cabo una revisión sistemática para los ensayos aleatorios con adultos comparando los estabilizadores del humor (MS) o antipsicóticos (AP) en monoterapia o su combinación que indicaban datos cuantitativos de efectos adversos (EA). Agrupados juntos, MS+AP en comparación con la monoterapia MS (estudios = 18, n=4419) se asoció con una mayor carga significativa 21/53 (39,6%) en relación con reacciones adversas individuales, en particular el aumento de peso (5/5 = 100%) extrapiramidal (5/12 = 41,7%) y con lípidos/glucosa (3/8 = 37,5%). El tratamiento con AP + MS en comparación con la monoterapia con AP (estudios = 3, n = 397) se asoció con un número significativamente mayor carga 4/21 (19%) en efectos adversos individuales (>1 EA, temblor, sedación / somnolencia, vómitos).

Las ventajas en la eficacia del co-tratamiento de AP + MS frente a la monoterapia deben balancearse con su mayor carga de EA. El riesgo de EA es mayor cuando se añade AP a los EM (17 EA adicional) que la adición de MS a un AP, incluyendo los eventos adversos cardiovasculares y metabólicos.

Referencia: Galling B, Garcia MA, Osuchukwu U, Hagi K, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic-mood stabilizer co-treatment in the management of acute bipolar disorder: results from a systematic review and exploratory meta-analysis. Expert opinion on drug safety 2015; 14(8):1181-1199.

Intervenciones psicoterapéuticas

Eficacia de las intervenciones psicológicas

Se llevó a cabo una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios para evaluar la eficacia de las intervenciones psicológicas en el trastorno bipolar. Los resultados fueron sintetizados mediante un metaanálisis utilizando RevMan y la confianza se evaluó mediante el método GRADE.

Se incluyeron 55 ensayos con 6010 participantes. Se encontró evidencia moderada para las intervenciones psicológicas individuales con una reducción en las recaídas después del tratamiento (riesgo relativo (RR) = 0,66; IC del 95%: 0,48 a 0,92) y seguimiento (RR = 0,74, IC95% 0,63 a 0,87), y cuidado colaborativo con una reducción de los ingresos hospitalarios (RR = 0,68, IC 95% 0,49-0,94). Se encontró evidencia de baja calidad para las intervenciones de grupos, con menos recaídas por depresión en el postratamiento y seguimiento, y la psicoeducación familiar con reducción de los síntomas de depresión y manía.

Existe evidencia de que las intervenciones psicológicas son eficaces para las personas con trastorno bipolar. Mucha de la evidencia fue de baja o muy baja calidad, lo que limita las conclusiones. Las investigaciones futuras deberían identificar las intervenciones más eficaces (y rentables) para cada fase de este trastorno.

Referencia: Oud M, Mayo-Wilson E, Braidwood R, Schulte P, Jones SH, Morriss R et al. Psychological interventions for adults with bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. British Journal of Psychiatry 2016; 208(3):213-222.

Eficacia de la terapia conductual dialéctica en adolescentes

Ensayo clínico aleatorio piloto de la terapia conductual dialéctica (DBT) versus tratamiento psicosocial habitual (TAU) para adolescentes con diagnóstico de trastorno bipolar (BP).

Los adolescentes que recibieron DBT asistieron a muchas más sesiones de terapia al año que aquellos adolescentes que recibieron TAU, posiblemente como consecuencia de un mayor compromiso y retención; ambos tratamientos fueron calificados como muy aceptables por los adolescentes y los padres. En comparación con los adolescentes que recibieron TAU, los adolescentes que reciben DBT manifestaron síntomas depresivos mucho menos severos con el seguimiento y fueron casi tres veces más propensos a demostrar una mejora en la ideación suicida. Los modelos indicaron un gran tamaño del efecto, por más semanas siendo eutímico, sobre el seguimiento de los adolescentes que reciben DBT. Aunque no hubo diferencias entre los grupos en los síntomas maníacos o desregulación emocional con el tratamiento, los adolescentes que recibieron DBT, pero no los que recibieron TAU, se evidencia una mejoría desde el pre-tratamiento al post-tratamiento en los síntomas maníacos y la desregulación emocional.

DBT pueden ser un prometedor complemento de la farmacoterapia en el tratamiento de los síntomas de depresión y pensamientos suicidas en los adolescentes con trastorno bipolar. Se necesitan ensayos controlados más grandes para establecer la eficacia de este enfoque, examinar el impacto sobre la conducta suicida, y demostrar su rentabilidad.

Referencia: Goldstein TR, Fersch-Podrat RK, Rivera M, Axelson DA, Merranko J, Yu H et al. Dialectical behavior therapy for adolescents with bipolar disorder: results from a pilot randomized trial. Journal of child and adolescent psychopharmacology 2015; 25(2):140-149.

Eficacia de la terapia cognitivo-conductual

Estudio cuasi-experimental con pre-test, post-test y el grupo control, 30 pacientes (10 hombres y 20 mujeres) seleccionados mediante muestreo por conveniencia de las clínicas psiquiátricas en Isfahan, Irán. Los pacientes recibieron tratamiento médico estándar con estabilizadores del estado de ánimo y fueron asignados aleatoriamente a los dos grupos. El grupo de intervención recibió tratamiento médico junto con la terapia cognitivo-conductual (10 sesiones individuales) y el grupo control recibió sólo el tratamiento médico. La escala de calificación de la manía de Young (YMRS), escala de calificación de la depresión bipolar (BDRS) y las actitudes disfuncionales escala (DAS) se utilizaron antes y justo después de la terminación del tratamiento. Los datos fueron analizados mediante el análisis multivariante de la varianza y prueba de covarianza.

Los resultados controlados por las variables de covarianza, las diferencias entre las medias de los grupos de intervención y control para las tres variables de síntomas de la manía, la depresión y el ajuste de las actitudes disfuncionales fueron significativas ($p < 0,01$ para todos).

La terapia cognitivo-conductual como tratamiento adyuvante psicológica puede ser eficaz en la reducción de los síntomas y el ajuste de las actitudes disfuncionales en pacientes con trastorno bipolar. Por lo tanto, el suministro de protocolos regulares de la terapia cognitiva conductual, agregarlos al tratamiento médico de estos pacientes y también comparar el efecto de esta terapia y otros tratamientos psicológicos se sugieren para futuros estudios.

Referencia: Ghaderi D, Maroufi M, Ebrahimi A. Effect of cognitive behavioral therapy on reducing symptoms and modifying dysfunctional attitudes in patients with type I and II bipolar disorder. Journal of Isfahan Medical School 2016; 33(358):1936-1942.

Eficacia de la intervención TCC enfocada en la recuperación

Estudio piloto para evaluar la viabilidad y la eficacia de una nueva intervención, enfocada en la recuperación basada en la terapia cognitivo-conductual (TCC), diseñado en colaboración con personas con trastorno bipolar de inicio reciente destinada a mejorar los resultados clínicos y de recuperación personal.

Ensayo clínico aleatorizado ciego comparó el tratamiento habitual (TAU) con una intervención TCC enfocada en la recuperación más TAU ($n = 67$). Se lograron tasas de reclutamiento y de seguimiento dentro del 10% de los objetivos planificados a los 12 meses de seguimiento. Un promedio de 14.15 h (S.D. = 4,21) de la TCC-centrada en la recuperación fueron atendidos con un máximo de 18 h. En comparación con TAU, la intervención TCC enfocada en la recuperación mejoró significativamente la recuperación personal hasta los 12 meses de seguimiento (puntuación media del Cuestionario de recuperación bipolar 310,87 IC 95% 75,00 -546,74, (SE = 120.34, $p = 0,010$, $d = 0,62$) y aumentó el tiempo de recaída del estado de ánimo durante un máximo de 15 meses de seguimiento ($x_2 = 7,64$, $p < 0,006$, la relación estimada de riesgo (HR) = 0,38; IC95%: 0,18-0,78). Los grupos no difirieron con respecto al cumplimiento de la medicación.

La intervención TCC enfocada en la recuperación parece prometedora con respecto a la viabilidad y la efectividad clínica. Se necesitan estimar la efectividad clínica y coste-efectividad en un ensayo definitivo.

Referencia: Jones SH, Smith G, Mulligan LD, Lobban F, Law H, Dunn G et al. Recovery-focused cognitive-behavioural therapy for recent-onset bipolar disorder: randomised controlled pilot trial. The British journal of psychiatry: the journal of mental science 2015; 206(1):58-66.

Eficacia de la terapia interpersonal y de ritmo social

Revisión sistemática sobre la eficacia de la terapia interpersonal y de ritmo social (IPSRT) para la que fueron seleccionadas para su análisis 3 ensayos clínicos aleatorizados y 2 pruebas individuales pre-post. La calidad de la investigación se evaluó mediante la Escala Modificada de Jadad (MJS) y el Centro de Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia (OCEBM).

Los niveles de calidad de la evidencia fueron entre mediana y alta puntuando 4-7 (MJS) y 1b-2b (OCEBM). Los resultados mostraron que IPSRT: se utiliza principalmente en formatos individualizados en un período de tiempo que oscila entre 6 y 24 meses; consistió en la gestión de los síntomas y la estabilización de los ritmos biológicos y sociales; y se ocupó de los conflictos interpersonales o la pérdida. Los indicadores de resultados se evaluaron utilizando la evaluación de los síntomas y las recaídas, de ritmo social, la evaluación global de la función, adherencia a la medicación, y los criterios de satisfacción del paciente. La evidencia apoya el uso de la IPSRT en pacientes con trastorno bipolar, ya que mejora los síntomas clínicos y estabiliza el ritmo social.

Los estudios de esta revisión apoyan la IPSRT, ya que beneficia a los pacientes con trastorno bipolar mediante la estabilización de los síntomas del estado de ánimo y los ritmos sociales. Sin embargo, la evidencia publicada relacionada con IPSRT es rara y limitada en pacientes de los EE.UU. Futuros estudios deben utilizar diseños de investigación más rigurosos y explorar la eficacia de esta intervención en diferentes contextos nacionales / étnicos.

Referencia: Hsu PC, Lee MF, Lu RB, Lin ECL. Effectiveness of the interpersonal and social rhythm therapy for bipolar disorder: A systemic review. Journal of Nursing and Healthcare Research 2015; 11(3):234-241.

Intervenciones realizadas a través de internet

Revisión sistemática que incluye 29 publicaciones relativas a 12 proyectos diferentes, centrándose específicamente en las intervenciones psicológicas para los pacientes con trastorno bipolar a través de diversos métodos basados en Internet.

Teniendo en cuenta las altas tasas de retención y cumplimiento informadas, esto representa un potencial método muy viable y aceptable de la realización de este tipo de intervenciones con pacientes bipolares. No obstante, debido a la diversidad de las iniciativas y que los principales resultados no son concluyentes, aún queda limitada evidencia disponible para establecer conclusiones firmes acerca de la eficacia de las intervenciones que utilizan tecnologías basadas en Internet para el trastorno bipolar.

Referencia: Hidalgo-Mazzei D, Mateu A, Reinares M, Matic A, Vieta E, Colom F. Internet-based psychological interventions for bipolar disorder: Review of the present and insights into the future. Journal of affective disorders 2015; 188:1-13.

Intervención psicológica por internet en etapa tardía del trastorno bipolar

Estudio piloto abierto ORBIT (online, centrado en la recuperación, terapia individual bipolar) sobre una intervención psicológica basada en atención plena en la etapa tardía del trastorno bipolar por internet.

Veintiséis personas dieron su consentimiento para participar (Edad M = 46,6 años, DE=12,9, y el 75% mujeres). Diez participantes se perdieron durante el seguimiento (38,5%). Una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida se encontró para los participantes que finalizaron, $t(15) = 2,88$, IC95%: 0,89 a 5,98, $p=0,011$, (Cohen $d_z = 0,72$, parcial $n(2) = 0,36$), y la muestra por intención de tratar, $t(25)$

=2,65, IC95%: 0,47 a 3,76, (Cohen d_z = 0,52; parcial $n(2)$ =0,22). Una tendencia no significativa hacia la mejoría se encontró en la escala de ansiedad DASS ($p=0,06$), pero el cambio en la depresión y el estrés no alcanzó significación.

La administración a través de internet de la intervención psicológica basada en la conciencia de la etapa tardía del trastorno bipolar parece viable y eficaz. Las modificaciones sugeridas a partir del estudio piloto incluyen el aumento de la duración de la intervención, añaden advertencias sobre el impacto de meditaciones añadidas, y la adición de apoyo de entrenamiento / supervisión para optimizar el mantenimiento. No obstante, este estudio presenta limitaciones por no disponer de grupo de comparación, y las pérdidas durante el estudio.

Referencia: Murray G, Leitan ND, Berk M, Thomas N, Michalak E, Berk L et al. Online mindfulness-based intervention for late-stage bipolar disorder: pilot evidence for feasibility and effectiveness. Journal of affective disorders 2015; 178:46-51.

Eficacia de un tratamiento mediante telemedicina

El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia de un innovador tratamiento psicoeducacional mediante telemedicina (TPT), basado en una intervención psicoeducativa (21 sesiones) con un soporte adicional, el tratamiento tiene 12 videos y se compara con el tratamiento habitual (TH) basado en la revisión regular de la psiquiatría (21 sesiones). En concreto, el objetivo fue evaluar la eficacia del tratamiento psicoeducacional mediante telemedicina (TPT) a pacientes en funcionalidad, síntomas depresivos y síntomas maníacos.

Se incluyeron 38 pacientes con trastorno bipolar, 20 en el grupo experimental con tratamiento psicoeducacional mediante telemedicina (TPT) y 18 en el grupo de control (TAU). Se incluyeron en el estudio y fueron distribuidos aleatoriamente a los dos grupos.

Los grupos experimentales y control fueron similares con respecto a las características sociodemográficas y sin diferencias significativas en el uso de drogas. Los pacientes del grupo TPT tuvieron una peor funcionalidad general diaria al inicio del estudio en comparación con el grupo TAU ($t= -2,876$; $p=0,008$). Las cuestiones más afectadas fueron: área cognitiva interpersonal ($t= -2,611$; $p=0,014$) y el área interpersonal ($t= -2,617$; $p=0,014$). Tras la intervención se produjo una mejora en la puntuación general en la escala de funcionalidad FAST ($z= -2,74$; $p=0,006$) en el grupo TPT a los 6 meses. Esta mejoría se produjo principalmente en el área cognitiva ($z= -3,24$; $p<0,001$), zona de ocio ($z= -1,85$; $p=0,065$) y el área interpersonal ($z= -1,72$; $p=0,086$). No se observaron mejorías significativas en el grupo TAU. Sin embargo, los grupos experimentales y de control no presentaron diferencias significativas en la gran variedad de síntomas clínicos antes y después de la intervención.

El Programa psicoeducativo en combinación con programas de apoyo a la telemedicina parecen ser más eficaces que el TAU en la mejora de funcionamiento del paciente con trastorno bipolar. En contraste con la funcionalidad, la intervención mediante telemedicina combinada con sesiones psicoeducativas no obtuvo diferencias significativas respecto al tratamiento habitual en la gran variedad de síntomas clínicos.

Referencia: García-Alocén A, Martínez-Cengotitabengoa M, Ortega I, Ruiz De Azua S, Fernandez M, Vega P et al. Telemedicine in bipolar disorder. European Neuropsychopharmacology 2015; 25: S430-S431.

La actividad física

Revisión sistemática sobre el ejercicio, seleccionó 31 estudios que incluyeron a 15.587 pacientes con trastorno bipolar. El estilo de vida sedentario varió del 40% al 64,9%. La actividad física se asoció con menos síntomas depresivos, una mejor calidad de vida y el aumento de funcionamiento. Alguna evidencia indica una relación entre los ejercicios vigorosos y manía. Se identificaron 3 estudios de cohortes prospectivas y ningún ensayo clínico aleatorizado. Tres estudios se centraron en los biomarcadores en pacientes bipolares; y uno informó la relación entre el ejercicio y el sueño en este grupo. Dos estudios evaluaron el ejercicio físico en los adolescentes.

En general, el ejercicio se asoció con una mejora de las medidas de salud, incluyendo los síntomas depresivos, funcionamiento y calidad de vida. La evidencia fue insuficiente para establecer una relación de causa-efecto entre el estado de ánimo y el ejercicio físico. Se requiere investigación adicional, incluyendo los ensayos clínico aleatorizado, para aclarar el papel de la actividad física en pacientes bipolares.

Referencia: Melo MCA, Daher EDF, Albuquerque SGC, De Bruin VMS. Exercise in bipolar patients: A systematic review. Journal of affective disorders 2016; 198:32-38.

Eficacia de las intervenciones sobre el estilo de vida

Esta revisión sistemática examinó la literatura actual sobre las intervenciones terapéuticas sobre nutrición, actividad física y bienestar en trastorno bipolar y muestra una recolección de medidas relacionadas con la salud, tales como el estado de ánimo y el curso de la enfermedad.

Los resultados generales apuntan a un papel beneficioso de las intervenciones de estilo de vida en el estado de ánimo, peso, presión arterial, perfil lipídico, la actividad física y el bienestar general. Las limitaciones metodológicas incluyen el pequeño tamaño de la muestra, el desequilibrio de género, las inconsistencias en términos de medidas de laboratorio, y la falta de ensayos clínicos aleatorizados y ausencia de seguimiento y estudios longitudinales para determinar los beneficios de estos factores sobre los resultados clínicos y funcionales en el tiempo.

Las intervenciones de estilo de vida sobre BD basadas en nutrición, ejercicio, bienestar junto con las creencias, las estrategias de afrontamiento y actitudes hacia la salud muestran resultados prometedores en la reducción del riesgo de enfermedades comórbidas en trastorno bipolar.

Referencia: Bauer IE, Gálvez JF, Hamilton JE, Balanzá-Martínez V, Zunta-Soares GB, Soares JC et al. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: A systematic review. Journal of Psychiatric Research 2016; 74:1-7.

No ha demostrado su eficacia

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y la memantina

Revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los IACE y memantina. Se incluyeron 12 estudios (ECA= 5, otros diseños= 7, total n = 422). El donepezilo (estudios = 5; tratados = 102 versus placebo = 21): hubo una fuerte evidencia de ningún efecto sobre la manía y síntomas psicóticos; baja evidencia indica que no hay efecto sobre la depresión. La galantamina (estudios = 3; tratados = 21 controles vs = 20) (placebo = 10 sujetos sanos, = 10): hubo una fuerte evidencia de ningún efecto sobre la manía; pruebas moderadas para no efecto sobre la depresión; pruebas de baja a ningún efecto sobre el funcionamiento global. La memantina (estudios = 4; tratada = 152 versus placebo = 88): no había pruebas contradictorias sobre la eficacia de la manía, la depresión y el funcionamiento global.

Hay evidencia limitada, pero convergente de ningún efecto de los IACE en el trastorno bipolar y pruebas contradictorias sobre la memantina.

Referencia: Veronese N, Solmi M, Luchini C, Lu RB, Stubbs B, Zaninotto L et al. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine in bipolar disorder: A systematic review and best evidence synthesis of the efficacy and safety for multiple disease dimensions. Journal of affective disorders 2016; 197:268-280.

Eficacia del tratamiento con ziprasidona

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, prospectivo cruzado de 13 semanas con ziprasidona.

Hubo un pequeño beneficio, estadísticamente no significativo, con la ziprasidona en comparación con placebo en la escala de depresión de Montgomery-Åsberg [-1,5 (p=0,48)]. No se observaron efectos estadísticos de arrastre.

La ziprasidona, sola o añadida a los antidepresivos, no fue más eficaz que el placebo en esta población.

Referencia: Patkar AA, Pae CU, Vöhringer PA, Mauer S, Narasimhan M, Dalley S et al. A 13-week, randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over trial of ziprasidone in bipolar spectrum disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 2015; 35(3):319-323.

El uso de antidepresivos según la velocidad del ciclo

Ensayo clínico aleatorizado con antidepresivos con 68 pacientes asignados aleatoriamente para continuar con el tratamiento con antidepresivos frente a interrumpir, después de la respuesta inicial de un episodio depresivo mayor agudo. Todos los pacientes recibieron estabilizadores estándar del estado de ánimo.

Entre aquellos que continuaron con los antidepresivos (AD), los sujetos con un ciclo rápido (RC) experimentaron 268% (3,14/1,17) más episodios del estado de ánimo al año y un 293% (1,29/0,44) más de episodios depresivos al año, en comparación con aquellos sujetos sin ciclo rápido (NRC) (diferencia media en los episodios depresivos por año RC vs. NRC fue de 0,85 +/- 0,37 (SE), df = 28, p = 0,03). En el grupo de continuación con AD, los pacientes tuvieron un 28,8% menos de tiempo en la remisión que los pacientes NRC (IC95% 9,9%-46,5%), p = 0,004). No se observaron tales diferencias entre los sujetos de RC y de la NRC en el grupo que interrumpió el tratamiento con antidepresivos. Los análisis dentro del subgrupo de ciclos rápidos solos fueron consistentes con las comparaciones anteriores entre los sujetos de RC y de la NRC, estratificados por tratamiento antidepresivo de mantenimiento, aunque limitado por el tamaño de la muestra.

En un análisis a priori, a pesar de preselección por una buena respuesta al tratamiento antidepresivo y el tratamiento concurrente con el estabilizador del humor, la continuación con antidepresivos en el ciclo rápido se asoció con resultados de empeoramiento en mantenimiento, especialmente para la morbilidad depresiva, frente antidepresivo en discontinuación.

Referencia: El Mallakh RS, Vohringer PA, Ostacher MM, Baldassano CF, Holtzman NS, Whitham EA, et al. Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: A STEP-BD randomized clinical trial. Journal of affective disorders 2015; 184:318-321.

Revisión sobre las aplicaciones para móviles

Revisión sistemática para identificar los tipos de aplicaciones actualmente disponibles para trastorno bipolar en Google Play y tiendas de iOS y para evaluar sus características y la calidad de su contenido.

De las 571 aplicaciones identificadas, 82 fueron incluidas en la revisión. De éstos, 32 aplicaciones proporcionaban información y las 50 restantes fueron herramientas de gestión, incluyendo la detección y evaluación (n = 10), monitorización de síntomas (n = 35), el apoyo de la comunidad (n = 4), y el tratamiento (n = 1).

En general, el contenido de las aplicaciones disponibles para el TB no está en consonancia con las pautas o principios de autogestión establecidos. Las aplicaciones tampoco proporcionan información importante para ayudar a los usuarios a evaluar su calidad, la mayoría falla en citar la fuente y carecen de una política de privacidad. Por lo tanto, los consumidores y médicos deben tener cuidado con la selección de aplicación. Mientras que la salud móvil ofrece grandes oportunidades para el desarrollo de intervenciones móviles basadas en la evidencia de calidad, se necesitan nuevos marcos para la investigación en salud mental móvil para asegurar la disponibilidad oportuna de aplicaciones basadas en la evidencia para el público.

Referencia: Nicholas J, Larsen ME, Proudfoot J, Christensen H. Mobile Apps for Bipolar Disorder: A Systematic Review of Features and Content Quality. Journal of medical Internet research 2015; 17(8): e198.

Eficacia de un tratamiento on-line

Ensayo clínico aleatorizado de 12 meses de seguimiento, que examina la eficacia de un programa de prevención basado en Internet para el trastorno bipolar, coadyuvante a tratamiento farmacológico habitual.

El tratamiento fue predominantemente psicoeducativo con elementos de terapia cognitivo conductual opcionales. 233 sujetos fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento activo o de control. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento activo y de control en cualquiera de las definiciones de recurrencia. La dependencia de una herramienta de auto-informe on-line para confirmar el diagnóstico y las tasas de hospitalización podrían potencialmente haber permitido la inclusión de personas con otros diagnósticos como trastorno límite de la personalidad.

Referencia: Barnes CW, Hadzi-Pavlovic D, Wilhelm K, Mitchell PB. A web-based preventive intervention program for bipolar disorder: outcome of a 12-months randomized controlled trial. Journal of affective disorders 2015; 174:485-492.

B) Estrategia de búsqueda

Estrategia adaptada a las bases de datos Embase, Scopus y Cochrane Library.

1. Randomized Controlled Trials as Topic/
2. randomized controlled trial/
3. Random Allocation/
4. Double Blind Method/
5. Single Blind Method/
6. clinical trial/
7. clinical trial, phase i.pt.
8. clinical trial, phase ii.pt.
9. clinical trial, phase iii.pt.
10. clinical trial, phase iv.pt.
11. controlled clinical trial.pt.
12. randomized controlled trial.pt.
13. multicenter study.pt.
14. clinical trial.pt.
15. exp Clinical Trials as topic/
16. or/1-15
17. (clinical adj trial\$).tw.
18. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
19. PLACEBOS/
20. placebo\$.tw.
21. randomly allocated.tw.
22. (allocated adj2 random\$).tw.
23. or/17-22
24. 16 or 23
25. case report.tw.
26. letter/
27. historical article/
28. or/25-27
29. 24 not 28
30. Meta-Analysis as Topic/
31. meta analy\$.tw.
32. metaanaly\$.tw.
33. Meta-Analysis/
34. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.
35. exp Review Literature as Topic/
36. or/30-35
37. cochrane.ab.
38. embase.ab.
39. (psychlit or psyclit).ab.
40. (psychinfo or psycinfo).ab.
41. (cinahl or cinhal).ab.
42. science citation index.ab.
43. bids.ab.
44. cancerlit.ab.
45. or/37-44
46. reference list\$.ab.
47. bibliograph\$.ab.
48. hand-search\$.ab.
49. relevant journals.ab.
50. manual search\$.ab.
51. or/46-50

52. selection criteria.ab.
53. data extraction.ab.
54. 52 or 53
55. Review/
56. 54 and 55
57. Comment/
58. Letter/
59. Editorial/
60. animal/
61. human/
62. 60 not (60 and 61)
63. or/57-59,62
64. 36 or 45 or 51 or 56
65. 64 not 63
66. 29 or 65
67. Bipolar Disorder/
68. 66 and 67
69. limit 68 to yr="2015 - 2016"