



**Lexotan<sup>®</sup>**  
bromazepam  
Reg. No. 80663 SSA



VIVIR es  
**EMOCIONANTE**

Con **Lexotan<sup>®</sup>** vivir es emocionante por su **EFFECTO ANSIOLÍTICO** con menor sedación<sup>1</sup>

**CONTROL** de las alteraciones somáticas por ansiedad como:<sup>2,3</sup>

-  Cansancio
-  Fatiga
-  Dificultad para la concentración
-  Irritabilidad
-  Tensión Muscular
-  Trastornos gastrointestinales



**REFERENCIAS:**

1. Abstract de: Busto UE, Kaplan HL, Wright CE, et al. A comparative pharmacokinetic and dynamic evaluation of alprazolam sustained-release, bromazepam, and lorazepam. J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 628-35. • 2. Hoen-Saric R. Treatment of somatic symptoms in generalized anxiety disorder. Phych Time 2007, 24; 1-4. • 3. Información para prescribir vigente.

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA

Reporte sobre el Uso de Antidepresivos en los Trastornos Bipolares del Grupo de Trabajo de la Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares (ISBD)  
Isabella Pacchiarotti, M.D., Ph.D. *et al.* 6

Reducción en la Integridad de la Sustancia Blanca en Pares de Hermanos Discordantes para Trastorno Bipolar  
Emma Sprooten, Ph.D. *et al.* 18

Dosificación de Lamotrigina para Pacientes Embarazadas con Trastorno Bipolar  
Crystal T. Clark, M.D., M.Sc. *et al.* 27

Febrero 2014  
Volumen 2 • Número 4

Official Journal of the  
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

[ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)



# RIVOTRIL®

Clonazepam

Regs. Nums. 81988 SSA y 82115 SSA

LUNES MARTES MIÉRCOLES JUEVES VIERNES SÁBADO DOMINGO



## EL ANSIOLÍTICO QUE **N** **GENERA ANSIEDAD**

### Le ofrece a su paciente:

- Menor riesgo de ansiedad entre dosis<sup>1</sup>
- Una de las benzodiacepinas más seguras<sup>2</sup>
- Una mejor opción que alprazolam por su menor riesgo de generar dependencia, rebote y síntomas de abstinencia<sup>2,3</sup>
- Versatilidad de presentaciones para adecuar mejor la dosis a cada paciente<sup>4</sup>



REFERENCIAS:  
1. Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I. Comparative Single-Dose Pharmacokinetics of Clonazepam following Intravenous, Intramuscular and Oral Administration to Healthy Volunteers. Department of Clinical Pharmacology, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Clinical Pharmacology Services, Dornach and Institution of Lavigny, Neurological and Educational Center, Lavigny, Switzerland. • 2. Guy Chouinard, M.D., M.Sc. Issues in the Clinical Use of Benzodiazepines: Potency, Withdrawal, and Rebound. J Clin Psychiatry 2004; 65 (suppl 5): 7-12. • 3. Charles P. O'Brien, M.D., Ph.D. Benzodiazepine Use, Abuse, and Dependence. J Clin Psychiatry 2005; 66 (suppl 2):26-33. • 4. Información para prescribir.

© Primera publicación en los Estados Unidos de América por la American Psychiatric Association, Arlington, Virginia.

Derechos de Autor 2013. Todos los derechos reservados. Usado con permiso de APA. APA no es responsable por cualquier error, omisión o cualquier otro posible defecto en la reproducción. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna manera ni por ningún medio sin el permiso escrito del Editor, American Psychiatric Association (www.appi.org)

Esta edición es una licencia para distribuir como un obsequio farmacéutico, su venta está prohibida en el mercado lucrativo. Prohibida su reventa.

Los productos o servicios anunciados en esta publicación de Selección de Artículos de la American Journal of Psychiatry, Edición Mexicana, no cuentan con el aval o la garantía de la American Psychiatric Association o APP sobre las afirmaciones del anunciante.

Content Ed Net, S.A. de C.V. mantendrá seguros a APA, sus directores, representantes, agentes y empleados, de cualquier daño, muerte, pérdida, perjuicio, responsabilidad, reclamaciones o causas que generaran una acción de y contra cualquier tipo resultado de los actos, traducciones, errores u omisiones de la Edición Mexicana, de sus directores, representantes, agentes y empleados relacionados o involucrados de cualquier manera con la traducción o distribución de la Edición Mexicana.

Correo electrónico: [adminmexico@contentednet.com](mailto:adminmexico@contentednet.com)

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios del autor del presente documento. En esta publicación podrían citarse medicamentos en indicaciones y esquemas posológicos distintos a los indicados en la información para prescribir.

Alguna de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o prescripción de los fármacos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

La responsabilidad final del uso y dosis de los medicamentos mencionados en este documento así como la interpretación del material publicado recae en los médicos; ni los autores ni los editores de la publicación pueden aceptar responsabilidad alguna por demandas generadas por mal uso o una mala interpretación.

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

---

## Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

Director Médico - CAIYRAD

Representante Regional - AMESAD

---

## Artículos

- 6 **Reporte sobre el Uso de Antidepresivos en los Trastornos Bipolares del Grupo de Trabajo de la Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares (ISBD). *The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders.***  
Isabella Pacchiarotti, David J. Bond, Ross J. Baldessarini, Willem A. Nolen, Heinz Grunze, Rasmus W. Licht, Robert M. Post, Michael Berk, Guy M. Goodwin, Gary S. Sachs, Leonardo Tondo, Robert L. Findling, Eric A. Youngstrom, Mauricio Tohen, Juan Undurraga, Ana González-Pinto, Joseph F. Goldberg, Aysegül Yildiz, Lori L. Altshuler, Joseph R. Calabrese, Philip B. Mitchell, Michael E. Thase, Athanasios Koukopoulos, Francesc Colom, Mark A. Frye, Gin S. Malhi, Konstantinos N. Fountoulakis, Gustavo Vázquez, Roy H. Perlis, Terence A. Ketter, Frederick Cassidy, Hagop Akiskal, Jean-Michel Azorin, Marc Valentí, Diego Hidalgo Mazzei, Beny Lafer, Tadafumi Kato,

Lorenzo Mazzarini, Anabel Martínez-Aran, Gordon Parker, Daniel Souery, Aysegül Özerdem, Susan L. McElroy, Paolo Girardi, Michael Bauer, Lakshmi N. Yatham, Carlos A. Zarate, Andrew A. Nierenberg, Boris Birmaher, Shigenobu Kanba, Rif S. El-Mallakh, Alessandro Serretti, Zoltan Rihmer, Allan H. Young, Georgios D. Kotzalidis, Glenda M. MacQueen, Charles L. Bowden, S. Nassir Ghaemi, Carlos Lopez-Jaramillo, Janusz Rybakowski, Kyooseob Ha, Giulio Perugi, Siegfried Kasper, Jay D. Amsterdam, Robert M. Hirschfeld, Flávio Kapczinski, Eduard Vieta.

- 18 **Reducción en la Integridad de la Sustancia Blanca en Pares de Hermanos Discordantes para Trastorno Bipolar. *Reduced White Matter Integrity in Sibling Pairs Discordant for Bipolar Disorder.***  
Emma Sprooten, Margaret S. Brumbaugh, Emma E.M. Knowles, D. Reese McKay, John Lewis, Jennifer Barrett, Stefanie Landau, Lindsay Cyr, Peter Kochunov, Anderson M. Winkler, Godfrey D. Pearlson, David C. Glahn.
- 27 **Dosificación de Lamotrigina para Pacientes Embarazadas Con Trastorno Bipolar. *Lamotrigine Dosing for Pregnant Patients With Bipolar Disorder.***  
Crystal T. Clark, Autumn M. Klein, James M. Perel, Joseph Helsel, Katherine L. Wisner.
-

# Lexotan®

Reg. No. 80663 SSA bromazepam

## 1. NOMBRE COMERCIAL

Lexotan®

## 2. NOMBRE GENÉRICO

Bromazepam

## 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

Bromazepam	3 y 6 mg
Excipiente cbp	1 tableta

## 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ansiedad, tensión y otras alteraciones somáticas o psiquiátricas asociadas con el síndrome de ansiedad.

Adyuvante en el tratamiento de la ansiedad o excitación asociados con las alteraciones psicológicas, tales como alteraciones en el estado de ánimo o la esquizofrenia.

Las benzodiazepinas únicamente están indicadas cuando una alteración es severa, incapacitante o que someta al individuo a una ansiedad extrema.

## 5. CONTRAINDICACIONES

Lexotan® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria severa, insuficiencia hepática severa (las benzodiazepinas no están indicadas en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática severa ya que pueden producir encefalopatía) o síndrome de apnea durante el sueño.

## 6. PRECAUCIONES GENERALES

### Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. La amnesia anterógrada puede presentarse utilizando dosis terapéuticas elevadas (documentadas de 6 mg), incrementándose el riesgo con dosis más elevadas.

### Duración del Tratamiento

Puede ser útil el informar al paciente, cuando se inicia el tratamiento, que éste será de duración limitada y debe explicársele en forma precisa la forma en que la dosis se disminuirá progresivamente. Es importante que el paciente esté consciente de la posibilidad de que pueda presentarse el fenómeno de rebote mientras se está suspendiendo el fármaco.

### Precauciones Generales

Uso concomitante de alcohol/Depresivos SNC: Se debe evitar el uso concomitante de Lexotan® con alcohol y/o Depresivos del SNC. El uso concomitante de esos medicamentos tiene el potencial de incrementar los efectos clínicos de Lexotan que podrían incluir sedación aguda, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (Ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

### Historia Médica de abuso de alcohol o drogas:

Se debe extremar precauciones con el uso de Lexotan en pacientes con historia médica de abuso de alcohol o drogas. El paciente debe ser revisado en forma regular al inicio del tratamiento con el objeto de minimizar la dosis y/o la frecuencia de la administración y para prevenir la sobredosis debido a la acumulación. Cuando se utilizan benzodiazepinas, pueden desarrollarse los síntomas de abstinencia al cambiar a las benzodiazepinas con una vida media de eliminación considerablemente más corta (ver abuso y dependencia).

### Tolerancia:

Se puede desarrollar alguna pérdida de respuesta a los efectos de Lexotan® después de su uso continuo por periodos prolongados. Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas para tratar la depresión o la ansiedad asociada con la depresión (en tales pacientes puede precipitarse el suicidio).

No se recomienda la administración de benzodiazepinas para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica. Los pacientes con una sospecha o conocida dependencia al alcohol, a medicamentos o a drogas no deben tomar benzodiazepinas, excepto en raras situaciones bajo supervisión médica.

No se deberán utilizar benzodiazepinas como único tratamiento de la depresión o ansiedad asociada con depresión (se podría precipitar un suicidio en esos pacientes)

No es recomendable el uso de benzodiazepinas para el tratamiento primario de enfermedad psicótica.

### Grupos de Pacientes específicos

En los pacientes con miastenia gravis a quienes se les prescribe Lexotan®, se debe tener cuidado debido a la debilidad muscular pre-existente. Se requiere de atención particular a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica debido al riesgo de que presenten depresión respiratoria. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento ya que contiene lactosa.

### Dependencia

El uso de benzodiazepinas y de agentes similares a las benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física o psíquica a estos productos (ver Efectos Indeseables). El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en los pacientes con historia médica de alcoholismo y/o abuso de drogas.

### Abstinencia

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en cefalea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos severos, se pueden presentar los siguientes síntomas: alejamiento de la realidad, despersonalización, hiperacusias, adormecimiento/hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas (Ver Efectos Indeseables). Puede presentarse un efecto de rebote de la ansiedad, consistente en un síndrome transitorio en el que los síntomas que requirieron del tratamiento con Lexotan® recuren en forma intensa, y pueden presentarse al suspender el tratamiento. Se puede acompañar por otras reacciones, incluyendo cambios en el estado de ánimo, ansiedad o alteraciones del sueño e inquietud. En vista de que el fenómeno de abstinencia y el fenómeno de rebote es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda que la dosis se disminuya en forma gradual.

Efectos sobre la capacidad para manejar o el uso de maquinaria

La sedación, la amnesia, y las alteraciones en la función muscular pueden afectar en forma adversa la capacidad para manejar o utilizar maquinaria. Este efecto se incrementa si el paciente ha ingerido alcohol.

## 7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de bromazepam en el embarazo humano. Una revisión de los eventos adversos producidos por fármacos, reportados espontáneamente, no muestra una incidencia mayor que la que podría anticiparse en una población similar no tratada. En varios estudios se ha sugerido un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de tranquilizantes menores (diazepam, meprobamato y clordiazepóxido), durante el primer trimestre del embarazo. Debe evitarse la administración de bromazepam durante el embarazo, a menos que no exista otra alternativa más segura.

Si el producto se prescribe a una mujer con potencial para concebir, se le debe advertir que debe contactar a su médico con respecto a la suspensión del medicamento si intenta embarazarse o si se sospecha que está embarazada.

Se permite la administración de bromazepam durante los últimos tres meses del embarazo o durante el trabajo de parto, únicamente en caso de una estricta indicación médica, ya que en el neonato pueden presentarse, debido a la acción farmacológica del medicamento, efectos tales como hipotermia, hipotonia y depresión respiratoria moderada.

Asimismo, los infantes nacidos de madres quienes tomaron benzodiazepinas en forma crónica durante las últimas etapas del embarazo, pueden desarrollar una dependencia física y pueden estar en cierto riesgo de desarrollar los síntomas de abstinencia en el periodo postnatal. Las madres que están amamantando no deben tomar Lexotan®, ya que las benzodiazepinas pasan a la leche materna.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Lexotan® es bien tolerado en dosis terapéuticas. Se pueden presentar los siguientes efectos no deseados:

**Disórdenes Psiquiátricos:** Estado de Confusión, desorden emocional. Estos fenómenos se presentan principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparecen con la administración prolongada. Se han reportado ocasionalmente cambios en la libido.

**Depresión:** Se podría desmascarar una depresión pre existente durante el uso de benzodiazepinas

Reacciones paradójicas tales como agitación, irritabilidad, agresividad, falsas percepciones, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos sobre el comportamiento se pueden presentar con el uso de benzodiazepinas o agentes similares a las benzodiazepinas (Ver Abuso de drogas y dependencia). En caso de presentarse, se deberá discontinuar el uso del fármaco. La probabilidad de que se presenten en niños y pacientes ancianos es mayor que en otros pacientes.

**Dependencia e uso crónico (aún a dosis terapéuticas)** puede llevar al desarrollo de dependencia física y psíquica. La suspensión de la terapia puede producir en fenómeno de abstinencia o rebote (Ver Precauciones y Abuso de droga y dependencia). Se ha reportado el abuso de benzodiazepinas.

**Alteraciones del Sistema Nervioso:** se ha reportado que estos fenómenos pueden presentarse generalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparecen con la administración continua; somnolencia, mareo, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta y ataxia. La amnesia anterógrada puede presentarse utilizando dosis terapéuticas, incrementándose el riesgo con dosis más elevadas. Los efectos de amnesia pueden asociarse con una conducta impropia.

**Alteraciones visuales:** visión doble, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.

**Alteraciones Gastrointestinales:** ocasionalmente se han reportado alteraciones gastrointestinales.

**Alteraciones Piel y Tejido subcutáneo:** ocasionalmente se han reportado alteraciones en piel y tejido subcutáneo.

**Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo:** Debilidad muscular, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.

**Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración:** Fatiga, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.

**Heridas, Ervenenamiento y procedimientos para complicaciones:** Se ha reportado un incremento en caídas y fracturas en los ancianos que utilizan benzodiazepinas.

**Alteraciones respiratorias:** Depresión respiratoria

**Alteraciones cardíacas:** Falla cardíaca incluyendo paro cardíaco

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

### Interacción Farmacocinética medicamentosa (FM)

Existe la posibilidad de que los compuestos que inhiben algunas enzimas hepáticas, pueden tener influencia en la actividad de aquellas benzodiazepinas que son metabolizadas por estas enzimas. La administración concomitante de cimetidina puede prolongar la vida-media de eliminación de Bromazepam.

### Interacciones farmacodinámicas medicamentosas (IFM)

Si Lexotan® se administra de manera concomitante con otros fármacos que actúen a nivel central, incluyendo alcohol, su efecto sedante, respiratorio y hemodinámico puede intensificarse. Los pacientes que estén recibiendo Lexotan deberán evitar el uso de alcohol (Ver precauciones Generales)

Consultar la sección de sobredosis sobre precauciones con otros fármacos del sistema nervioso central incluyendo alcohol.

En el caso de los analgésicos narcóticos, también se puede presentar una intensificación de la euforia, conduciendo a un incremento en la dependencia del medicamento psiquiátrico.

## 10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTÁGENÉISIS, TERATOGÉNEISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En estudios de carcinogenicidad en ratas no se encontró ninguna evidencia del potencial carcinogénico del bromazepam.

Bromazepam no fue genotóxico en pruebas in vitro e in vivo.

La administración oral diaria de bromazepam en ratas no tuvo ningún efecto en la fertilidad y el funcionamiento reproductivo general.

Se observaron incrementos de mortalidad fetal, incremento en la tasa de mortalidad y reducción en la sobrevivencia de crías cuando se administró bromazepam a ratas embarazadas. En estudios de embriotoxicidad/teratogenicidad no se detectó efecto teratogénico en dosis superiores a los 125 mg/kg/día. Después de la administración de dosis superiores a los 50 mg/kg/día a conejas embarazadas se observó reducción en el aumento del peso de la madre, reducción en el peso del feto e incremento en la incidencia de resorción.

### Toxicidad crónica

No se observaron desviaciones de lo normal en estudios de toxicidad a largo plazo excepto por un incremento en el peso del hígado. Una observación histopatológica mostró hipertrofia centrolobular hepatocelular, lo cual fue considerado como indicativo de inducción enzimática por el bromazepam. Los efectos adversos observados con dosis elevadas y considerados como leves a moderados fueron: sedación, ataxia, ataques convulsivos breves aislados, elevación de la fosfatasa alcalina sérica e incremento limfotrofe en el SGT.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### Vía de Administración:

Oral

### Dosis Estándar

Dosis promedio para la terapia ambulatoria: 1.5-3 mg hasta tres veces al día.

Casos severos, especialmente en el hospital: 6-12 mg dos o tres veces al día.

Estas cantidades son recomendaciones generales y la dosis debe ser determinada individualmente. El tratamiento de los pacientes externos debe comenzar con dosis bajas, e incrementarse gradualmente hasta un nivel óptimo. La duración del tratamiento debe ser lo más corto posible. El paciente debe ser re-evaluado en forma regular y debe considerarse la necesidad de un tratamiento continuado, especialmente en el caso de que el paciente no tenga síntomas. El tratamiento en términos generales, no debe ser mayor de 8-12 semanas, incluyendo un período de disminución de dosis. En ciertos casos puede ser necesario extender el tratamiento más allá del período máximo, si es el caso, no debe realizarse sin la re-evaluación del estado del paciente con procedimientos especializados.

### Instrucciones Especiales de Dosificación

Lexotan® generalmente no está indicado en niños, pero si el médico considera que el tratamiento con Lexotan® es apropiado, entonces la dosis debe ajustarse de acuerdo a su bajo peso corporal (aproximadamente 0.1- 0.3 mg/kg peso corporal).

Los pacientes ancianos (ver Farmacocinética en Poblaciones Especiales) y aquellos con insuficiencia hepática requieren dosis bajas debido a variaciones individuales en la sensibilidad y la farmacocinética.

## 12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

### Síntomas

Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis con Lexotan® rara vez pone en riesgo la vida si se toma solo pero podría favorecer areflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorespiratoria y coma. En caso de presentarse un Coma, generalmente dura unas cuantas horas pero puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios son más serios en pacientes con enfermedad respiratoria. Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

### Tratamiento

Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes que necesiten tratamiento sintomático por efectos cardiorespiratorios o efectos del SNC. La absorción posterior debe prevenirse usando un método adecuado p. ej, tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes somnolientos es obligatoria la protección de las vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo no como una medida rutinaria. Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil (Lexanex®), un antagonista benzodiazepínicos. Sólo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (como una hora), por lo tanto a los pacientes a los que se les administre flumazenil requerirán monitoreo después de que los efectos desaparezcan. El flumazenil deberá ser utilizado con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej, antidepresivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lexanex®).

## 13. PRESENTACIONES

Caja con 30 y 100 tabletas de 3 ó 6 mg en envase de burbuja.

## 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el primer trimestre del embarazo y la lactancia

## 15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:  
Productos Roche, S.A. de C.V.  
Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B  
Col. Parque Industrial  
C.P. 50030, Toluca, México

Según fórmula de:  
F. Hoffmann-La Roche, S.A.

Para información adicional sobre este medicamento comuníquese a nuestro Centro de Información Médica, Tel. (01) (55) 52585099 y 01-800-0076243, 6 mexico.info@roche.com

## 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Número de Registro  
80663 SSA II

®Marca Registrada



# VIVIR es EMOCIONANTE

Una de las actividades más importantes que se han promovido dentro del gremio de la Asociación Psiquiátrica Americana, es la que tiene que ver con la conformación de grupos de psiquiatras con reconocido prestigio quienes, reunidos en grupos de trabajo, desarrollan un análisis minucioso y actualizado sobre una psicopatología en particular; en este contexto, la creación del grupo de trabajo de la Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares (ISBD) ha generado múltiples estudios que permiten ubicar, dentro de la nosología psiquiátrica, un avance sustentado respecto a este trastorno que cada vez es más frecuente.

En esta edición revisaremos los resultados obtenidos por la ISBD en la reunión efectuada en la ciudad de Estambul durante el año 2012. En dicho evento, coordinado por el doctor Vieta, se evaluó el uso de antidepresivos (AD) en el trastorno bipolar (TB) y se encontró una marcada incongruencia en cuanto al uso de antidepresivos, ya que los resultados de su empleo en combinación con estabilizadores del estado de ánimo tiene pobres resultados inconstantes en cuanto a su eficacia y seguridad; algunos reportes del grupo hacen mención al riesgo de generar cuadros hipomaniacos ante la correlación del TB en su fase depresiva y TB maniaca.

Algunos de los expertos mencionaron que este hecho es menos frecuente cuando se usan ISRS y bupropion como antidepresivos y, por el contrario, aumenta cuando se utilizan antidepresivos duales o tricíclicos. Un tema discutido en forma amplia fue el relacionado con el aumento de la ideación y actuación suicida por el uso de AD y otros tratamientos para el TB conjuntamente, aceptando que este proceso, aun cuando estadísticamente no es grave, sí es frecuente, si se compara con el uso de estabilizadores; se hace una mención especial a la combinación olanzapina-fluoxetina y se sugiere finalmente no utilizar medicamentos como litio, lamotricina, olanzapina o quetiapina como se contempla en la hipomanía y, de hacerlo, se ha de llevar a cabo con un AD más un neuroestabilizador.

Con respecto a la causalidad o etiología del trastorno bipolar se han hecho múltiples estudios; en este fascículo se presentan también los resultados que la doctora Emma Sprooten y cols. encontraron al hacer un estudio por medio de resonancia magnética nuclear acerca de la reducción de la sustancia blanca en pares de hermanos discordantes para el trastorno bipolar y concluyeron que la participación de la sustancia blanca en áreas cerebrales específicas es fundamental para el entendimiento de la neuropatología del trastorno bipolar. Al final del estudio se subraya la importancia de los marcadores de la integridad de la sustancia blanca como endofenotipos en los estudios genéticos.

Un punto de análisis y discusión frecuente entre el medio psiquiátrico es el correspondiente a la utilización de medicamentos durante el embarazo. En el estudio de Clark se evaluó, no sólo la conveniencia de su empleo sino que también se analizó la dosificación de lamotrigina en pacientes con trastorno bipolar que cursaban un embarazo y se encontró una correlación importante en cuanto a la literatura revisada específicamente sobre la epilepsia. A pesar de lo antes dicho, una de las conclusiones de este estudio es la necesidad de efectuar un estudio farmacocinético formal para confirmar la variabilidad en la eliminación de lamotrigina en este tipo de pacientes.

Confiamos en que la selección de los artículos incluidos en este número sea de su interés y contribuya a una mejor atención de los pacientes.

ATTE.

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez  
Director Médico - CAIYRAD  
Representante Regional - AMESAD

# THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

**EDITOR RESPONSABLE**  
Robert Freedman, M.D.

## COEDITORES

David A. Lewis, M.D.

Robert Michels, M.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Susan K. Schultz, M.D.

Carol A. Tamminga, M.D.

## REDACCION

### Editor Ejecutivo

Michael D. Roy

### Editora Principal/ Articulista

Jane Weaver, E.L.S.

### Editor Principal

John J. Guardiano, Ph.D.

### Gerente de Producción

Susan Westrate

### Editores Auxiliares

Katie Duffy  
Angela Moore

### Gerente de Servicios de Apoyo Editorial

Nicole Gray

### Asistente Editorial

Linda LaCour

### Asistente Editorial/ Coordinadora de Permisos

Heidi Koch

### Asistentes de los Editores

Lois Lilienthal  
Laura English  
Rachel Hogg  
Russell A. Scholl

## CONSEJO EDITORIAL

Alan Brown, M.D., M.P.H.

Linda Brzustowicz, M.D.

Tyrone Cannon, Ph.D.

Benjamin G. Druss, M.D., M.P.H.

Graham J. Emslie, M.D.

Daniel C. Javitt, M.D.

Bankole Johnson, M.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Douglas F. Levinson, M.D.

Constantine G. Lyketsos,  
M.D., M.H.S.

Barbara Milrod, M.D.

Jerrold F. Rosenbaum, M.D.

A. John Rush, M.D.

Patricia Suppes, M.D., Ph.D.

Anita Thapar, M.B.B.Ch.,  
F.R.C.Psych., Ph.D., F.Med.Sci.

Mauricio Tohen, M.D.,  
Dr.PH., M.B.A.

Eduard Vieta, M.D., Ph.D.

## EDITORA EMÉRITA

Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.

## EXDIRECTORES

Amariah Brigham, M.D.  
1844-1849

T. Romeyn Beck, M.D.  
1849-1854

John P. Gray, M.D.  
1854-1886

G. Alder Blumer, M.D.  
1886-1894

Richard Dewey, M.D.  
1894-1897

Henry M. Hurd, M.D.  
1897-1904

Edward N. Brush, M.D.  
1904-1931

Clarence B. Farrar, M.D.  
1931-1965

Francis J. Braceland, M.D.  
1965-1978

John C. Nemiah, M.D.  
1978-1993

# THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

1000 Wilson Blvd., Suite 1825, Arlington, VA 22209-3901  
(888) 357-7924 (llamada sin costo desde el interior de EUA y Canadá) / (703) 907-7300  
Sitio Internet: [www.psychiatry.org](http://www.psychiatry.org) • correo electrónico: [apa@psych.org](mailto:apa@psych.org)



## MESA DIRECTIVA 2013 - 2014 OFFICERS

<b>Presidente</b>	Jeffrey A. Lieberman, M.D.
<b>Presidente Electo</b>	Paul Summergrad, M.D.
<b>Tesorero</b>	David Fassler, M.D.
<b>Secretario</b>	Maria A. Oquendo, M.D.

## ASAMBLEA

<b>Vocal</b>	Melinda L. Young, M.D.
<b>Vocal Electo</b>	Jenny L. Boyer, M.D.
<b>Secretario</b>	Glenn A. Martin, M.D.

## OFICINA DEL DIRECTOR MÉDICO

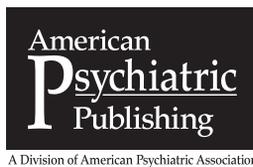
**Director Médico y Director Ejecutivo** James H. Scully, Jr., M.D.

## CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

Jeffrey Akaka, M.D.	Jeffrey Geller, M.D.	Phillip M. Murray, M.D.
Christina J. Arredondo, M.D.	Marc David Graff, M.D.	James E. Ninger, M.D.
Carol A. Bernstein, M.D.	James A. Greene, M.D.	John M. Oldham, M.D.
Lara J. Cox, M.D., M.S.	Dilip V. Jeste, M.D.	Uyen-Khanh Quang-Dang, M.D.
Brian Crowley, M.D.	Judith F. Kashtan, M.D.	Gail E. Robinson, M.D.
Anita S. Everett, M.D.	Molly K. McVoy, M.D.	Erik R. Vanderlip, M.D.

## EDITORA

Rebecca D. Rinehart



La Revista Americana de Psiquiatría se encuentra en internet en: [ajp.psychiatryonline.org](http://ajp.psychiatryonline.org)

## Reporte sobre el Uso de Antidepresivos en los Trastornos Bipolares del Grupo de Trabajo de la Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares (ISBD)

Isabella Pacchiarotti, M.D., Ph.D.

David J. Bond, M.D., Ph.D.

Ross J. Baldessarini, M.D.

Willem A. Nolen, M.D., Ph.D.

Heinz Grunze, M.D.

Rasmus W. Licht, M.D., Ph.D.

Robert M. Post, M.D.

Michael Berk, M.D., Ph.D.

Guy M. Goodwin, F.Med.Sci.

Gary S. Sachs, M.D.

Leonardo Tondo, M.D.

Robert L. Findling, M.D.

Eric A. Youngstrom, Psy.D., Ph.D.

Mauricio Tohen, M.D., Dr.P.H.

Juan Undurraga, M.D.

Ana González-Pinto, M.D., Ph.D.

Joseph F. Goldberg, M.D.

Ayşegül Yildiz, M.D.

Lori L. Altshuler, M.D.

Joseph R. Calabrese, M.D.

Philip B. Mitchell, M.B.B.S., M.D.

Michael E. Thase, M.D.

Athanasios Koukopoulos, M.D.

Francesc Colom, Psy.D., Ph.D.

Mark A. Frye, M.D.

Gin S. Malhi, M.D.

Konstantinos N. Fountoulakis, M.D., Ph.D.

Gustavo Vázquez, M.D., Ph.D.

Roy H. Perlis, M.D.

Terence A. Ketter, M.D.

Frederick Cassidy, M.D.

Hagop Akiskal, M.D.

Jean-Michel Azorin, M.D.

Marc Valentí, M.D., Ph.D.

Diego Hidalgo Mazzei, M.D.

Beny Lafer, M.D.

Tadafumi Kato, M.D., Ph.D.

Lorenzo Mazzarini, M.D.

Anabel Martínez-Aran, Psy.D., Ph.D.

Gordon Parker, M.D., Ph.D.

Daniel Souery, M.D., Ph.D.

Ayşegül Özerdem, M.D., Ph.D.

Susan L. McElroy, M.D.

Paolo Girardi, M.D.

Michael Bauer, M.D., Ph.D.

Lakshmi N. Yatham, M.D.

Carlos A. Zarate, M.D.

Andrew A. Nierenberg, M.D.

Boris Birmaher, M.D.

**Objetivo:** El perfil riesgo-beneficio de los medicamentos antidepresivos en el trastorno bipolar es controvertido. Cuando falta evidencia concluyente, el consenso de los expertos puede guiar las decisiones terapéuticas. La Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares (ISBD - *International Society for Bipolar Disorders*) convocó a un grupo de trabajo para buscar recomendaciones consensuadas sobre el uso de antidepresivos en los trastornos bipolares.

**Método:** Un grupo de trabajo de expertos desarrolló iterativamente un consenso a través de revisiones seriales basadas en consensos utilizando el método Delphi. Los rubros de la encuesta inicial se basaron en una revisión sistemática de la literatura. Las encuestas posteriores incluyeron rubros nuevos o con una redacción revisada y rubros que necesitaban reevaluarse. Este proceso generó las

Shigenobu Kanba, M.D., Ph.D.

Rif S. El-Mallakh, M.D.

Alessandro Serretti, M.D., Ph.D.

Zoltan Rihmer, M.D., Ph.D.

Allan H. Young, M.D., Ph.D.

Georgios D. Kotzalidis, M.D.

Glenda M. MacQueen, M.D., Ph.D.N.

Charles L. Bowden, M.D.

S. Nassir Ghaemi, M.D., M.P.H.

Carlos Lopez-Jaramillo, M.D., Ph.D.

Janusz Rybakowski, M.D., Ph.D.

Kyooseob Ha, M.D.

Giulio Perugi, M.D.

Siegfried Kasper, M.D.

Jay D. Amsterdam, M.D.

Robert M. Hirschfeld, M.D.

Flávio Kapczinski, M.D., Ph.D.

Eduard Vieta, M.D., Ph.D.

recomendaciones clínicas finales del Grupo de Trabajo de la ISBD sobre el uso de antidepresivos en el trastorno bipolar.

**Resultados:** Existe una marcada incongruencia entre la amplia utilización de medicamentos antidepresivos en el trastorno bipolar y la débil base de evidencia sobre su eficacia y seguridad. Se han llevado a cabo pocos estudios bien diseñados y de largo plazo dedicados a los beneficios profilácticos y hay pruebas insuficientes de las ventajas del tratamiento con antidepresivos combinados con estabilizadores del estado de ánimo. Una preocupación importante es el riesgo de que el estado de ánimo cambie a hipomanía, manía y estados mixtos. Al integrar la evidencia y la experiencia de los miembros del grupo de trabajo se llegó a un consenso en torno a 12 declaraciones acerca del empleo de antidepresivos en el trastorno bipolar.

**Conclusiones:** Debido a lo escaso de los datos, el grupo de trabajo no pudo emitir declaraciones generales que respalden el uso de los antidepresivos, pero se reconoció que pacientes bipolares específicos pueden beneficiarse de los antidepresivos. En cuanto a la seguridad, los inhibidores de la recaptura de serotonina y bupropión pueden tener tasas más bajas de cambio a manía que los antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos y que los inhibidores

de la recaptura de serotonina-noradrenalina. La frecuencia y severidad de las elevaciones del estado de ánimo asociadas a los antidepresivos parecen ser mayores en el trastorno bipolar I que en el trastorno bipolar II. Por tanto, en los pacientes con trastorno bipolar I, los antidepresivos deben prescribirse únicamente como un complemento de los medicamentos estabilizadores del estado de ánimo.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:1249–1262)

La eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar con antidepresivos es objeto de permanente debate en razón de que la literatura científica es escasa e inconsistente (1-6). La parquedad de la investigación clínica de calidad dificulta la formulación de recomendaciones clínicas sólidas sobre el uso de antidepresivos en la terapéutica del trastorno bipolar (7-12). Proponemos que un consenso conformado con la experiencia y juicio de médicos y académicos expertos en trastorno bipolar, guiados por los hallazgos de las investigaciones disponibles, puede contribuir al desarrollo de recomendaciones terapéuticas, al menos provisionales, mientras se esperan investigaciones adicionales. En consecuencia, la Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares (ISBD) designó al Dr. Vieta para integrar un grupo de trabajo de expertos internacionales con el propósito de revisar la base de evidencia de los beneficios y riesgos del tratamiento con antidepresivos del trastorno bipolar y para formular recomendaciones clínicas basadas en el proceso de desarrollo de consenso. Este informe representa una declaración consensuada de este esfuerzo.

## Método

### Métodos de Consenso

El Grupo de Trabajo de la ISBD se conformó mediante un panel internacional de expertos en trastorno bipolar seleccionados según un procedimiento objetivo basado en una búsqueda en Scopus de citas en torno al tema específico del uso de antidepresivos para el trastorno bipolar (número de citas por candidato durante los últimos tres años). Los autores más citados (entre ellos varios que no son miembros del ISBD) y algunos autores adicionales procedentes de zonas geográficas clave fueron identificados e invitados vía correo electrónico para participar; el 76% aceptó participar. Se verificó una reunión introductoria durante el congreso bienal de la ISBD (Estambul, marzo de 2012), donde se revisaron y acordaron los procedimientos del grupo de trabajo. Estos procedimientos se centraron en la discusión e integración de los hallazgos de la investigación en torno al tema en publicaciones arbitradas; se incluyeron revisiones y metanálisis, así como informes de estudios clínicos. Se designó a un coautor experto (I.P.) a fin de desarrollar un primer borrador de una revisión sistemática con el objeto de que se distribuyera después de una revisión preliminar por parte del autor principal (E.V.). Los objetivos del grupo de trabajo fueron realizar una revisión exhaustiva y equilibrada de los resultados de la investigación e integrarlos en un consenso de expertos, con base en la experiencia y el juicio clínicos, así como en la evidencia experimental, y proporcionar una suma del conocimiento

actual que fundamente las recomendaciones clínicas para este importante y oportuno tema. La sección final de este reporte que resume las declaraciones consensuadas se logró a través de una reunión presencial, de correspondencia por vía de correos electrónicos personales y grupales, así como revisiones seriadas iterativas del reporte a fin de proporcionar una guía definitiva sobre el uso de antidepresivos en el trastorno bipolar. El financiamiento de este proyecto internacional fue suministrado exclusivamente por el gobierno español.

### Estrategia de Búsqueda

Se realizó una extensa búsqueda de la bibliográfica en PubMed, utilizando los siguientes términos de búsqueda, limitados a estudios en humanos: antidepressant\* AND (mania[ti] OR manic[ti]) (antidepresivo y manía o maniaco); antidepressant\* AND (bipolar[ti] AND depressi\*[ti]) (antidepresivo y bipolar y depresivo); antidepressant\* AND (mixed[ti] AND state\*[ti]) (antidepresivo y mixto y estado); antidepressant\* AND bipolar disorder AND maintenance[ti] (antidepresivo y trastorno bipolar y mantenimiento); antidepressant\* AND bipolar disorder AND comorbid\*[ti] (antidepresivo y trastorno bipolar y comórbido); antidepressant\* AND switch AND (maniac OR mania o hipomanía) (antidepresivo y cambio y maniaco o manía o hipomanía); antidepressant\* AND (cycle acceleration OR phase shift OR cycle frequen\*) (antidepresivo y aceleración del ciclo o cambio de fase o frecuencia del ciclo); así como antidepressant\* AND (suicid\*[ti] OR self-kill\*[ti] OR self-harm\* [ti]) (antidepresivo y suicidio o autoeliminación o autolesión).

Se consideraron los inhibidores de la recaptura de serotonina-noradrenalina (IRSN) de primera generación, incluyendo antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos; inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) y antidepresivos modernos; entre ellos el inhibidor de la recaptura de dopamina norepinefrina bupropión, inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS), IRSN modernos, los antagonistas específicos del autoreceptor de norepinefrina-serotonina mianserina y mirtazapina; los antidepresivos atípicos mixtos inhibidores del transportador de monoamina trazodona y nefazodona; así como el agonista del receptor de los receptores M1 y M2 de melatonina y el antagonista del receptor de 5-HT<sub>2C</sub> agomelatina.

Aquí abordamos exclusivamente los fármacos antidepresivos y no el tratamiento de la depresión bipolar en general. Por tanto, no se consideraron los agentes alternativos o experimentales como sulfoadenosina-L-metionina; *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), varios estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos con alguna evidencia de eficacia antidepresiva (por ejemplo, litio, lamotrigina, quetiapina, olanzapina, lurasidona); moduladores glutamatérgicos como la glicina y sus análogos; quetamina, memantina y otros inhibidores de N-metil-D-aspartato (NMDA); el ansiolítico azapirona (buspirona, gepirona); estimulantes (por ejemplo, anfetaminas, metilfenidato); los agentes antinarcóticos modafinilo y armodafinilo y los agentes anti-parkinsonianos que son agonistas directos de receptores dopaminérgicos como pramipexol. Tampoco se incluyeron los tratamientos no farmacológicos, como la terapia electroconvulsiva (TEC), la estimulación magnética

transcraneal, la estimulación del nervio vago, la estimulación cerebral profunda, la terapia de luz intensa o las intervenciones psicológicas.

**Métodos de Revisión Sistemáticos**

Cada reporte considerado fue calificado respecto a la calidad metodológica según la escala de Jadad (13) como pobre (puntajes de 0 a 2) o aceptable-bueno (puntajes de 3 - 5, ver el suplemento de datos que acompaña la edición en línea de este artículo). Cada reporte fue calificado como A, B, C o D en cuanto a la calidad general, según lo recomendado por el Consejo Nacional Australiano para la Salud e Investigación Médica (*Australian National Health and Medical Research Council*) (14), excepto en lo que atañe al criterio de aplicabilidad (ver el suplemento de datos y la Tabla 1). Las referencias incluidas pueden contener informes adicionales correspondientes a preguntas y declaraciones específicas. Los metanálisis y las revisiones fueron utilizadas como evidencia para apoyar la información que no se pudo extraer de los estudios individuales. La figura 1 muestra cómo fueron seleccionados los reportes.

**Método Delphi**

Para agregar una tabla de recomendaciones al final de la revisión sistemática, se realizó una encuesta con el método Delphi (15-17). Las declaraciones sobre el uso de antidepresivos en el trastorno bipolar que podrían ser útiles a los médicos se obtuvieron a partir del contenido de la búsqueda en la literatura y se clasificaron en seis rubros comunes: tratamiento agudo, tratamiento de mantenimiento; monoterapia; cambio a manía, hipomanía o estados mixtos y ciclo rápido; uso en estados mixtos y clase farmacológica. Se llevaron a cabo tres rondas de encuestas para construir el consenso. La primera encuesta incluyó preguntas abiertas al final de cada sección e invitaba a los participantes a agregar comentarios y sugerencias por correo electrónico. Las rondas subsiguientes se llevaron a cabo en línea usando el sitio eSurveysPro.com. La encuesta se envió a los miembros del grupo de trabajo para mantener las respuestas anónimas. Los miembros del panel calificaron los rubros de la encuesta en un rango que iba desde “esencial” hasta “no debe incluirse.” Se calculó la proporción de encuestados que calificaron cada elemento. Los rubros de la encuesta se clasificaron como aprobado, reevaluado o rechazado.

**TABLA 1. Resumen de la Calidad Promedio y del Nivel de Evidencia de los Estudios para Cada Tema Abordado en una Revisión del Uso de Antidepresivos en el Trastorno Bipolar<sup>a</sup>**

Tema	Puntaje en la Escala de Jadad	Nivel de Evidencia
Monoterapia antidepresiva	3	D
Antidepresivos adyuvantes: eficacia a corto plazo en la depresión aguda	4	B
Factores de predicción de la respuesta inicial a los antidepresivos adyuvantes	3	D
Antidepresivos adyuvantes: estudios de mantenimiento	3.5	C
Factores de predicción de respuesta al tratamiento antidepresivo adyuvante a largo plazo	3	D
Uso de antidepresivos en la manía y estados mixtos	3	D
Antidepresivos y cambio afectivo (manía, hipomanía o mixto)	4	C
¿Son los estados subclínicos mixtos de irritabilidad y agitación crecientes o de nueva aparición durante el tratamiento antidepresivo una forma de cambio del estado de ánimo?	3.5	D
Antidepresivos y aceleración del ciclo	3.5	D
Antidepresivos y tendencias suicidas	3	D

<sup>a</sup> El puntaje en la escala de Jadad es un indicador de la calidad metodológica del estudio (oscila entre 0 y 5; los puntajes más altos indican una mayor calidad). Los grados del nivel de la evidencia, que también reflejan la calidad del estudio, van de A (excelente) a D (pobre). Consultar el suplemento de datos en línea.

**Elementos aprobados.** Los rubros calificados al menos por un 80% de los expertos del ISBD como esenciales o importantes se incluyeron en las recomendaciones de la ISBD.

**Rubros reevaluados.** Los elementos calificados como esenciales o importantes por un 65% - 79% de los expertos del panel fueron incluidos en la siguiente encuesta para ser reexaminados después de considerar la retroalimentación de los resultados de la primera ronda. Los miembros del panel podían decidir si querían mantener o cambiar su calificación previa sobre estos rubros relativamente controvertidos. Los rubros se reevaluaron sólo una vez y cuando no alcanzaron el criterio correspondiente a la aprobación, se rechazaron.

**Rubros rechazados.** Los rubros que no fueron incluidos por al menos 65% de los panelistas en la primera ronda fueron rechazados y excluidos.

La encuesta inicial abarcó 25 rubros. La segunda encuesta incluyó 23 puntos. La tercera encuesta, más breve, consistió de cinco elementos que necesitaban ser reevaluados.

Doce de los 25 rubros iniciales fueron aprobados e integraron la sección de recomendaciones clínicas de la ISBD para el uso de antidepresivos en el trastorno bipolar (Tabla 2).

**Resultados**

**Resultados de la Búsqueda**

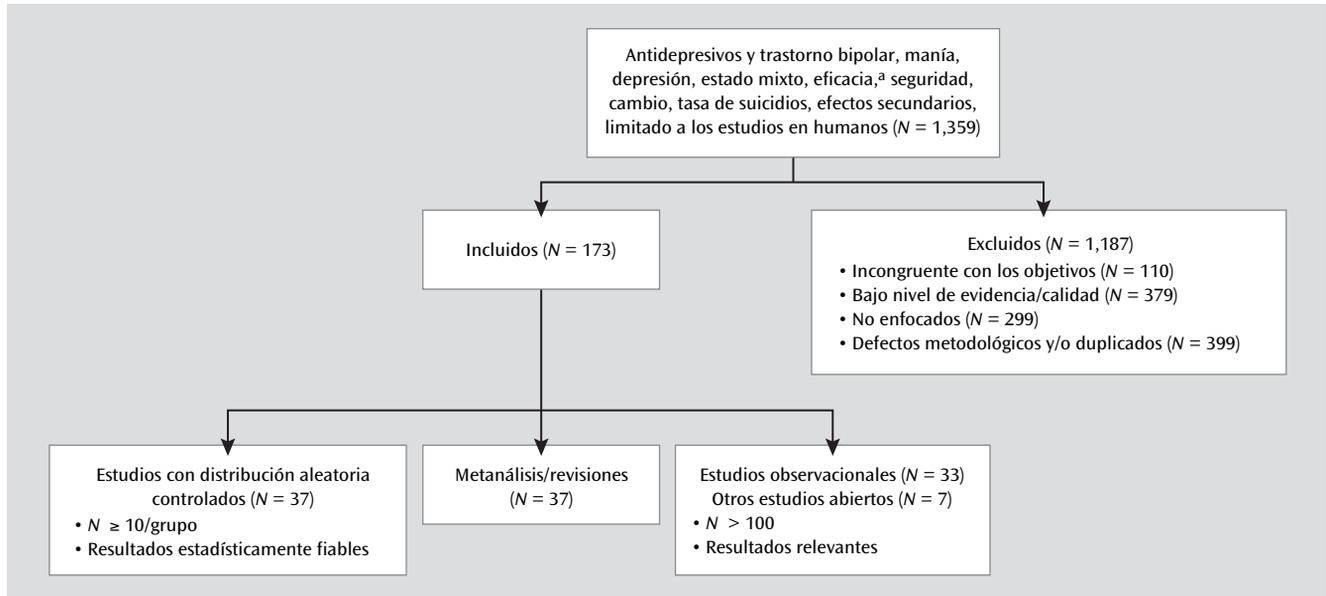
La Figura 1 presenta un resumen de la búsqueda bibliográfica y de la revisión.

**Eficacia**

**Monoterapia antidepresiva.** Muchos consideran que la monoterapia antidepresiva está contraindicada en los pacientes con trastorno bipolar a causa de la débil evidencia de eficacia y del potencial riesgo de una elevación excesiva del estado anímico (cambios). Se observó primero un riesgo elevado de cambio del estado de ánimo en los primeros estudios que compararon la monoterapia con imipramina, la monoterapia con litio, litio más imipramina y placebo (18,19). A la monoterapia con imipramina le siguieron más episodios maniacos que al tratamiento combinado de imipramina y litio y no fue superior a litio en la prevención de episodios depresivos.

Hasta la fecha, el estudio más grande con distribución aleatoria y controlado con placebo para evaluar la monoterapia antidepresiva en la depresión bipolar ha sido el estudio Eficacia de la monoterapia con Seroquel en la depresión bipolar (*EMBOLDEN II – Efficacy of Monotherapy Seroquel in Bipolar Depression*) (20), en el que paroxetina se incluyó como comparador activo contra quetiapina y placebo en 740 pacientes con trastorno bipolar I ó II y depresión aguda. En comparación con placebo, paroxetina no generó una mejora sintomática significativa según la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (*MADRS – Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) en cualquiera de los tipos de bipolaridad, mientras que quetiapina (a 300 y 600 mg/día) se separó de placebo sin evidencia de un efecto de dosis. El estudio está limitado por el uso de una dosis moderada y fija de paroxetina (20 mg/día). Un pequeño estudio controlado y con distribución aleatoria de escitalopram como monoterapia (21), un ensayo no controlado de fluoxetina (22), y una prueba controlada con asignación al azar de fluoxetina o litio como monoterapia y placebo (23) encontraron cierto fundamento para la eficacia de estos agentes en pacientes deprimidos con bipolaridad II y no hubo evidencia de un cambio en el estado de ánimo.

FIGURA 1. Diagrama de Flujo del Diseño del Estudio y Resultados en una Revisión del Uso de Antidepresivos en Trastornos Bipolares.



<sup>a</sup> Los criterios de la respuesta clínica o la remisión se basaron en las normas internacionales, por lo general implican una disminución de  $\geq 50\%$  desde el puntaje basal hasta el puntaje final en una escala convencional de calificación de síntomas (respuesta) y una puntuación final de depresión  $\leq 7$  (utilizando habitualmente la escala de Calificación de la Depresión de Hamilton de 17 puntos).

**Conclusiones.** En general, los estudios clínicos disponibles no proporcionan fundamentos adecuados para la eficacia de la monoterapia con antidepresivos en la depresión bipolar aguda, además la base de evidencia es pobre (D) y no concluyente (Tabla 1). Aunque la evidencia podría calificarse con una C en lo que toca a la depresión en pacientes bipolares II, los ensayos centrados en este tipo de casos están viciados por deficiencias metodológicas y selectividad en los reportes.

**Antidepresivos adyuvantes: eficacia a corto plazo en la depresión aguda.** Los estudios del tratamiento antidepresivo adyuvante a corto plazo han obtenido resultados mixtos, lo cual quizás se ejemplifica mejor por los hallazgos contrastantes de las dos más grandes pruebas controladas con placebo llevadas a cabo hasta la fecha. La primera (24) comparó la eficacia y seguridad de olanzapina como monoterapia (5 - 20 mg/día,  $N = 370$ ) contra placebo ( $N = 377$ ) en pacientes con depresión bipolar I en un estudio de ocho semanas con distribución aleatoria, doble ciego y con un pequeño brazo de exploración con varias combinaciones posológicas de olanzapina con fluoxetina. Las combinaciones de olanzapina con fluoxetina fueron más eficaces que olanzapina sola o placebo a fin de mejorar los puntajes de depresión en MADRS a las semanas 4 - 8. Las limitaciones del estudio incluyen la falta de un brazo de fluoxetina como monoterapia y un considerable índice de abandonos (38.5%).

En la segunda prueba, los pacientes (25), con depresión bipolar I ó II ( $N = 366$ ) que recibieron tratamiento con un estabilizador del estado de ánimo (litio, valproato, carbamazepina u otros agentes antimaniacos aprobados por la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos [Food and Drug Administration] de EUA, solos o en combinación) fueron asignados al azar para recibir antidepresivos adyuvantes (bupropión o paroxetina) o placebo hasta por 26 semanas. Los antidepresivos adyuvantes no fueron más efectivos que

placebo en ningún momento y, en general, el 23.5% de los pacientes que recibieron un antidepresivo y el 27.3% al que se le administró placebo cumplió con los criterios correspondientes a una recuperación duradera. Las limitaciones del estudio incluyeron el uso de pacientes que ya se encontraban adecuadamente tratados, la prolongada duración y el requerimiento del estudio referente a una mejoría sostenida.

Un estudio más pequeño y controlado con placebo (26), tampoco encontró diferencias significativas de eficacia entre paroxetina, imipramina o placebo como adyuvantes de los estabilizadores del estado de ánimo. Por el contrario, un ensayo con distribución aleatoria y a ciego simple (27) de corta duración y que carecía de un control, encontró una mejoría significativa después de seis semanas en pacientes con depresión bipolar I y II medicados con estabilizadores del estado de ánimo, además de paroxetina o venlafaxina (28).

Varios metanálisis han combinado estadísticamente los datos de todos o algunos de estos estudios con antidepresivos. Uno de estos ensayos (29) encontró mayores tasas de respuesta con un antidepresivo en comparación con placebo sin ningún aumento en el riesgo de cambio hacia la manía (29), pero se sesgó fuertemente por un gran estudio de olanzapina con fluoxetina (24). Una revisión metanalítica posterior (30) encontró diferencias no significativas entre los antidepresivos y placebo en las tasas de respuesta y remisión ( $p = 0.06$ ), lo que habría sido aún menos favorable si el análisis hubiera utilizado un modelo de efectos aleatorios en lugar de un modelo de efectos fijos (31). Otro metanálisis reciente de efectos aleatorios (32) encontró una superioridad de los antidepresivos sobre placebo (riesgo relativo = 1.43, IC del 95% = 1.11 - 1.84;  $z = 2.76$ ,  $p = 0.006$ ).

Finalmente, un estudio clínico naturalista a gran escala (33) encontró que el tratamiento con antidepresivos a corto plazo (con

**TABLA 2. Recomendaciones Clínicas de la Sociedad Internacional para los Trastornos Bipolares (ISBD) Sobre el Uso de Antidepresivos en el Trastorno Bipolar<sup>a</sup>**

Rubro	Recomendación
Tratamiento agudo	1. Los antidepresivos adyuvantes pueden ser usados para un episodio depresivo agudo del trastorno bipolar I ó II cuando haya antecedentes de una respuesta positiva previa a los antidepresivos.
Tratamiento de mantenimiento	2. Los antidepresivos adyuvantes deben evitarse en un episodio depresivo bipolar I ó II agudo con dos o más síntomas maníacos centrales concomitantes en presencia de agitación psicomotora o ciclo rápido.
Monoterapia	3. El tratamiento de mantenimiento con antidepresivos adyuvantes puede considerarse si el paciente recae en un episodio depresivo después de interrumpir el tratamiento con antidepresivos.
Cambio a manía, hipomanía, o estados mixtos y ciclo rápido.	4. La monoterapia con antidepresivos debe evitarse en el trastorno bipolar I. 5. La monoterapia con antidepresivos debe evitarse en el trastorno bipolar I y II con depresión y dos o más síntomas maníacos centrales concomitantes.
Uso en estados mixtos	6. Los pacientes bipolares que inician la administración de antidepresivos deben ser estrechamente vigilados en busca de signos de manía o hipomanía y aumento de la agitación psicomotora, en cuyo caso los antidepresivos deben ser interrumpidos. 7. El uso de antidepresivos debe desalentarse si hay antecedentes de manía, hipomanía o episodios mixtos que surgen durante el tratamiento antidepresivo. 8. El uso de antidepresivos se debe evitar en los pacientes bipolares con una alta inestabilidad del estado de ánimo (por ejemplo, un elevado número de episodios) o con antecedentes de ciclos rápidos.
Clase farmacológica	9. Los antidepresivos se deben evitar durante los episodios maníacos y depresivos con características mixtas. 10. Los antidepresivos se deben evitar en pacientes bipolares con estados predominantemente mixtos. 11. Los antidepresivos prescritos con anterioridad deben suspenderse en los pacientes que actualmente experimentan estados mixtos. 12. El tratamiento adyuvante con inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina o tri y tetracíclicos deben ser considerados sólo después de haber probado otros antidepresivos y deben vigilarse estrechamente a causa de un aumento en el riesgo de cambio del estado de ánimo o desestabilización.

<sup>a</sup> A partir de los 25 puntos iniciales en seis rubros, los 12 presentados aquí fueron calificados por al menos el 80% de los expertos de la ISBD como esenciales o importantes y fueron incluidos en las recomendaciones de la ISBD.

o sin estabilizadores del estado de ánimo) en los episodios depresivos mayores agudos tuvo una eficacia similar en un total de 1,036 pacientes con trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y depresión unipolar.

En cuanto a posibles factores de predicción de una respuesta a corto plazo frente a los antidepresivos en pacientes bipolares deprimidos, dos estudios naturalistas en pacientes bipolares I y II con depresión aguda (34,35) encontraron que los factores predictivos más significativos de respuestas benéficas fueron la respuesta previa a los antidepresivos y un curso menos severo de la enfermedad. En un estudio naturalista de seguimiento (36), la recuperación a corto plazo de la depresión en el trastorno bipolar I ó II no se aceleró ni se demoró cuando se agregaban antidepresivos a los estabilizadores del estado de ánimo en presencia de síntomas hipomaniacos sindrómicos o subsindrómicos.

**Conclusiones.** En general, la evidencia disponible (categoría B) fundamenta la eficacia de la combinación de olanzapina con fluoxetina en la depresión bipolar, indica una falta de efectos positivos de paroxetina o bupropión agregados a los estabilizadores del estado de ánimo y es por lo demás inconsistente. La calidad general de la evidencia en torno a los factores predictivos de respuesta a los antidepresivos está calificada como D porque no es concluyente y por el posible sesgo de los hallazgos (Tabla 1).

**Antidepresivos adyuvantes: estudios de mantenimiento a largo plazo.** Para los antidepresivos modernos, sólo dos estudios controlados con distribución aleatoria que carecen de control con placebo han examinado los efectos de continuar con el tratamiento antidepresivo después de las respuestas favorables de corto plazo en la depresión bipolar I (37,38); cabe subrayar que los dos ensayos incluyeron pacientes que mostraron respuestas favorables a corto plazo para

el tratamiento antidepresivo. En una prueba, los pacientes bipolares I ó II deprimidos que respondieron al tratamiento inicial con venlafaxina, bupropión o sertralina agregados a los estabilizadores convencionales del estado de ánimo después de dos meses (50% - 60% de cada grupo) continuó estos tratamientos hasta por un año y exclusivamente el 15% - 25% no exhibió más episodios (37,39). En el segundo estudio (38), entre 70 pacientes con trastorno bipolar I ó II deprimidos que habían remitido por  $\geq 8$  semanas durante el tratamiento con un estabilizador convencional del estado de ánimo más un antidepresivo (normalmente un ISRS, venlafaxina o bupropión), la continuación del antidepresivo mostró síntomas depresivos menos severos no significativos, pero sí hubo un retraso significativo en la recurrencia de nuevos episodios depresivos; no obstante, los pacientes con ciclos rápidos presentaron recidivas más depresivas con un antidepresivo.

Un estudio no controlado y sin distribución aleatoria (40), nuevamente con pacientes que mostraban respuestas favorables a corto plazo, examinó el efecto de continuar o interrumpir el tratamiento con antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar I y II que habían remitido de un episodio depresivo por  $\geq 6$  semanas tras la adición de un antidepresivo a un estabilizador del estado anímico. A más de un año de seguimiento, los pacientes que suspendieron el tratamiento con antidepresivos experimentaron un periodo de latencia inferior ante la recaída depresiva ( $\chi^2 = 9.63, p = 0.002$ ) y fueron más propensos a la recaída (70% en comparación con 36%).

Por contraste con estos resultados, un metanálisis de la eficacia antidepresiva a largo plazo en la depresión bipolar (41) encontró que en comparación con el tratamiento con estabilizadores del ánimo por sí solos, los antidepresivos adyuvantes proporcionaron poca protección ante la depresión y tendían a incrementar la manía e hipomanía, lo que tuvo como resultado una relación riesgo-beneficio

desfavorable para el uso a largo plazo de antidepresivos en el trastorno bipolar I.

Examinando los posibles factores de predicción de la respuesta ante los antidepresivos adyuvantes a largo plazo en el estudio de la Red Bipolar de la Fundación Stanley (42), el equipo de investigación encontró que los pacientes con bipolaridad deprimidos que lograron una respuesta inicial durante 10 semanas de tratamiento adyuvante con antidepresivos (bupropión, sertralina o venlafaxina) eran más propensos a mantener la respuesta al continuar con el mismo régimen. Del mismo modo, en un estudio de sustitución de placebo, doble ciego y con distribución aleatoria que recurrió a fluoxetina como monoterapia en la depresión bipolar II (23), la respuesta inicial al tratamiento con antidepresivos se asoció con un menor número de recaídas si se continuaba con el tratamiento antidepresivo hasta por 50 semanas.

**Conclusiones.** Son escasos los ensayos a largo plazo que involucran la adición de antidepresivos a los tratamientos en curso con estabilizadores del estado de ánimo y han arrojado resultados ambiguos, no concluyentes, a pesar del puntaje moderadamente favorable de la calidad (C) de la evidencia y a pesar de recurrir a muestras enriquecidas para la probable respuesta a los antidepresivos en el corto plazo. Para los factores de predicción de la respuesta, la falta de controles adecuados y la dependencia de muestras enriquecidas de pacientes condujo a que se calificara con una D a la evidencia disponible (Tabla 1).

**Uso de antidepresivos en la manía y los estados mixtos.** A pesar de la falta de estudios controlados de antidepresivos adyuvantes durante los episodios maníacos, hipomaniacos o mixtos, la mayoría de los médicos evitan utilizarlos durante los episodios mixtos por temor a empeorar la manía y tampoco mejorar los síntomas depresivos en el estado mixto (36,43-46). Ciertamente no hay evidencia disponible de la eficacia de los antidepresivos en la manía o en los estados mixtos.

Sin embargo, en un estudio observacional, el 21.9% de los 2,416 pacientes maníacos estaba tomando antidepresivos en la basal. Los factores de predicción de la continuación de antidepresivos hasta por 24 meses de seguimiento fueron: los estados mixtos, más episodios depresivos previos, ciclos rápidos y tasas más altas de síntomas depresivos y de ansiedad en la basal (47,48).

Del igual manera, dos ensayos observacionales retrospectivos (49,50) encontraron que los antecedentes de episodios mixtos estaban asociados con el uso de antidepresivos, especialmente los IRSN e ISRS, tanto a lo largo de la vida como durante los seis meses anteriores a un episodio mixto índice. Por otra parte, en un estudio de una gran base de datos de reclamaciones de seguros de EUA (51), el tratamiento con antidepresivos fue identificado en el 32% de los 2,126 pacientes con trastorno bipolar I, seguido de un episodio maniaco o mixto reciente, con más nuevas hospitalizaciones en 12 meses con un antidepresivo que sin este.

**Conclusiones.** En general, la falta de estudios controlados sobre el uso de antidepresivos en la manía y estados mixtos apunta a una calificación D de la calidad de la evidencia disponible (Tabla 1).

### Seguridad

**Los antidepresivos y el cambio del estado de ánimo.** La evaluación del cambio del estado de ánimo hacia la manía, la hipomanía o estados mixtos asociado con los antidepresivos es un tema particularmente controvertido. La principal dificultad reside en la

atribución de la causalidad, ya que las elevaciones del estado de ánimo y los cambios en la frecuencia del ciclo ocurren de manera impredecible en el curso natural del trastorno bipolar, por lo que es difícil distinguir el cambio espontáneo del inducido por los antidepresivos (52). Ensayos con distribución aleatoria que evalúan el riesgo de cambio con el tratamiento antidepresivo con y sin un estabilizador del estado de ánimo son pocos y difíciles de interpretar en razón de las limitaciones metodológicas (53-57). Además, la definición de cambio del estado de ánimo carece de consenso entre los expertos (58). En un intento por esclarecer la terminología de las elevaciones del estado de ánimo vinculadas con los antidepresivos, la ISBD llegó a un consenso para recomendar el uso del término "cambio afectivo emergente en el tratamiento" en lugar de cambio inducido por antidepresivos (59) con el propósito de enfatizar la asociación sin implicar causalidad. La definición de la ISBD del cambio afectivo emergente en el tratamiento proporciona criterios operativos que consideran factores como la ventana temporal, la duración y la gravedad de los cambios de humor en la atribución de una probable causalidad al tratamiento con antidepresivos. Obviamente, dado que estos criterios son muy recientes, aún no han sido ampliamente probados o adoptados.

A pesar de estas carencias en la definición, un hallazgo consistente de las pruebas controladas con distribución aleatoria de antidepresivos en pacientes bipolares son las diferencias entre los tipos de antidepresivos en lo que toca a su relación con los cambios en el estado de ánimo (54). Por ejemplo, un pequeño estudio prospectivo, doble ciego y de ocho semanas de duración que comparó bupropión o desipramina adyuvantes en la depresión bipolar (60) encontró hipomanía o manía en cinco de 10 pacientes medicados con desipramina, pero sólo ocurrió en uno de los nueve pacientes con bupropión. No obstante, varios estudios controlados con placebo y con distribución aleatoria no encontraron tasas elevadas de cambio con ISRS o bupropión, ya fuesen adyuvantes de los estabilizadores del estado de ánimo o como monoterapia (54). En un estudio controlado con placebo y doble ciego de seis meses de duración descrito previamente (25), las tasas de elevaciones del estado anímico fueron indistinguibles (10.1% en comparación con 10.7%) entre los sujetos que recibieron un estabilizador del estado de ánimo más un antidepresivo (bupropión o paroxetina,  $N = 179$ ) y los que recibieron un estabilizador del estado de ánimo más placebo ( $N = 197$ ).

Incluso como monoterapia, no está claro si los ISRS aumentan el riesgo de cambio del estado de ánimo. En una prueba controlada y con distribución al azar (20), paroxetina (20 mg/día) no se asoció con mayor cambio en el estado de ánimo que placebo. En un estudio de 12 meses (37), el riesgo de cambio asociado con el antidepresivo fue del 9% para sertralina, 10% para bupropión y 29% para venlafaxina. Un estudio a corto plazo (seis semanas) (27) también encontró más cambio en el estado de ánimo con venlafaxina que con paroxetina en los pacientes con depresión bipolar I y II. Estos hallazgos sugieren que el cambio del estado de ánimo puede estar limitado a ciertas clases de antidepresivos, como los tri y tetracíclicos, y venlafaxina, y que las posologías, los tratamientos concomitantes, los tiempos de exposición, el tipo de paciente bipolar y los criterios para "cambiar" pueden desempeñar un papel en lo individual. Varios metanálisis han evaluado el riesgo de cambio asociado con un antidepresivo. En uno de los metanálisis iniciales (61), la tasa de cambio emergente en el tratamiento se produjo sustancialmente más a menudo con los tri y tetracíclicos (11.2%) que con los ISRS

(3.7%) o placebo (4.2%). Un metanálisis posterior (29) encontró que, con excepción de los tri y tetracíclicos, y venlafaxina, el cambio era poco común. Otra revisión (54) encontró que el tratamiento con o sin antidepresivos no aumentó el riesgo de cambio en los pacientes bipolares (tipos I ó II) en comparación con las tasas de cambio espontáneo (15.3% y 13.8%, respectivamente). No obstante, los tri y tetracíclicos conllevan un mayor riesgo de nueva manía-hipomanía que los ISRS o los inhibidores de la MAO. Otra revisión (30) encontró que los ISRS y bupropión no se relacionaron con más cambios en el estado de ánimo que placebo durante el tratamiento a corto plazo, pero señaló que los estudios que emplean criterios sensibles para definir el cambio en el estado de ánimo reportaron mayores tasas de cambio para los tri y tetracíclicos, y venlafaxina, que para los ISRS y bupropión.

Con respecto a la cuestión de si los estabilizadores del ánimo protegen contra el cambio de estado de ánimo asociado con el tratamiento antidepresivo, una revisión integral (54) encontró que no hay evidencia de que el tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo protege contra la elevación del estado de ánimo en los pacientes bipolares, con o sin tratamiento concomitante con antidepresivos, pero señaló la falta de controles adecuados o distribución aleatoria a tratamiento con los cuales hacer una evaluación adecuada. No obstante, un estudio (62) encontró un mayor riesgo de cambio del estado de ánimo en el trastorno bipolar que en la depresión unipolar (2.50%/semana en comparación con 0.275%/semana), incluso cuando el 70% de los pacientes bipolares recibía combinaciones de estabilizadores del estado de ánimo/antidepresivo, mientras que la mayoría de los pacientes unipolares recibió un antidepresivo solo. Las preguntas sobre el cambio del estado de ánimo vinculado con antidepresivos incluye aquella sobre los riesgos asociados con muchos antidepresivos en lo específico y los efectos de la dosis, para lo cual no hay evidencia suficiente. Por ejemplo, la mayoría de los estudios con ISRS ha involucrado sertralina o paroxetina, y los efectos de los inhibidores de la MAO son prácticamente desconocidos (54,63-65).

Además del efecto del tipo de antidepresivo, el riesgo de cambio del estado de ánimo también puede variar según el tipo bipolar. Un estudio anterior (63) sugirió que los pacientes con trastorno bipolar I se encuentran en mayor riesgo de cambio que las personas con trastorno bipolar II, un hallazgo que fue apoyado en un análisis *post hoc* del estudio de la Red Bipolar de la Fundación Stanley (66). Cuatro ensayos previamente analizados también sugirieron un bajo riesgo de cambio para los pacientes con trastorno bipolar II, aun cuando sean tratados con monoterapia antidepresiva (21-23, 67).

Una revisión sistemática metanalítica de 13 pruebas prospectivas (68) apoyó la impresión de que los pacientes con trastorno bipolar I presentan una mayor tasa de cambio asociado con antidepresivos que los sujetos con trastorno bipolar II (riesgo relativo = 1.78,  $p=0.002$ ), aunque los casos de trastorno bipolar I involucraron manía, así como la hipomanía encontrada con el trastorno bipolar II. Estos hallazgos sugieren que hay mayor seguridad clínica en el uso de los antidepresivos en pacientes con trastorno bipolar II (69), aunque incluso la hipomanía puede representar un problema.

La mayor parte de la información sobre los correlatos clínicos de riesgo de cambio durante el tratamiento antidepresivo proviene de análisis retrospectivos o *post hoc*. Los resultados de dos de estos ensayos (36,45) sugieren que incluso los síntomas maníacos subsindrómicos al inicio del tratamiento antidepresivo como un complemento del tratamiento estabilizador del estado anímico se

relacionaron con un posterior aumento en el riesgo de cambio hacia episodios maníacos o hipomaniacos, en el deterioro de los síntomas maníacos y en mayores tasas de respuesta insatisfactoria a los antidepresivos.

Por el contrario, otro estudio (70) encontró que los antecedentes de intento de suicidio y puntajes elevados en el elemento del comportamiento agresivo-antisocial de la Escala de Calificación de la Manía de Young, pero no la presencia de síntomas hipomaniacos subsindrómicos, al momento de incorporarse al estudio, se asociaron con un superior riesgo de cambio entre los pacientes con depresión bipolar tratados con antidepresivos.

Un amplio estudio a largo plazo (71) encontró que entre los pacientes con un episodio depresivo mayor, aquellos que cumplen con los criterios correspondientes a las características bipolares (72,73) mostraron un mayor riesgo de episodios posteriores de manía o hipomanía y mayor labilidad del estado de ánimo durante el tratamiento con antidepresivos. Por último, los antecedentes de cambios asociados a antidepresivos, índices menores de beneficio clínico previo con el tratamiento antidepresivo y varios estudios precedentes con antidepresivos se han asociado con cambios posteriores del estado de ánimo, enfermedad generalmente más severa y peores resultados a largo plazo (74-76).

Con respecto a la monoterapia con antidepresivos y el riesgo de cambio afectivo emergente en el tratamiento, un ensayo (77) encontró que los pacientes con depresión bipolar expuestos en primer término a monoterapia antidepresiva mostraban superiores tasas de cambio y más intentos de suicidio que aquellos medicados con combinaciones de antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo. Finalmente, todavía no está claro el panorama en cuanto a las características genéticas como factores de predicción del cambio en pacientes bipolares tratados con antidepresivos (78-80).

**Conclusiones.** El riesgo de cambio se considera superior y más grave en el trastorno bipolar I que en los pacientes con trastorno bipolar II y un tanto mayor con tri y tetracíclicos (y tal vez algunos IRSN) que con la mayoría de los antidepresivos modernos. La calidad de la evidencia disponible sobre estos temas tiene una clasificación C (Tabla 1).

**¿La irritabilidad y agitación en ascenso o de nueva aparición durante el tratamiento antidepresivo representan una forma de cambio del estado de ánimo?** El tratamiento antidepresivo en el trastorno bipolar a veces se asocia con el deterioro o la aparición inicial de irritabilidad o agitación que pueden o no estar relacionados con el cambio del estado de ánimo plenamente expresado (58). Dichas respuestas se han denominado "disforia irritable crónica asociada al antidepresivo" y pueden resultar más probables en pacientes bipolares con antecedentes de cambios relacionados con el antidepresivo (81). Además, muchos casos de depresión agitada en pacientes bipolares, a menudo con insomnio de nuevo inicio, impulsividad y preocupaciones suicidas, se han relacionado con el nuevo tratamiento antidepresivo (44). Estos estados pueden atenderse eficazmente interrumpiendo los antidepresivos y utilizando estabilizadores del ánimo u otros agentes antimaniacos (36,82,83). Otras asociaciones incluyen un aumento en el riesgo de hipomanía vinculada al antidepresivo con episodios previos con características mixtas (definidos como tres o más síntomas hipomaniacos) durante el tratamiento antidepresivo (84).

**Conclusiones.** A pesar de las interesantes propuestas, la cuestión de si el deterioro de la depresión, incluyendo la aparición o

agravamiento de la irritabilidad o agitación con los antidepresivos, se relaciona con el fenómeno del cambio asociado al antidepresivo, sigue sin resolverse. El nivel general de la evidencia en este tema es D (Tabla 1).

**Los antidepresivos y la aceleración del ciclo.** Otra cuestión controvertida estriba en si los antidepresivos pueden acelerar la frecuencia de los episodios o inducir ciclos rápidos en los pacientes bipolares (52). Varias series de casos anecdóticos sugieren que el tratamiento antidepresivo puede inducir o prolongar el ciclado rápido en los pacientes bipolares inicialmente deprimidos (85-88). En un estudio longitudinal prospectivo que comparó la frecuencia y el patrón de los cambios entre los pacientes bipolares ambulatorios tratados o no con antidepresivos (89), los individuos medicados con antidepresivos estaban deprimidos el doble de días que los no tratados así (29.0% comparado con 14.8%).

En un amplio estudio abierto, pero con asignación aleatoria, de los efectos de recibir o no tratamiento continuo con antidepresivos después de la recuperación de la depresión aguda (38), un curso previo de ciclo rápido predijo 3.1 veces más recurrencias depresivas con el tratamiento antidepresivo continuado (1.29 comparado con 0.42 episodios por año;  $p = 0.04$ ).

Un estudio sin distribución aleatoria (90) encontró que la exposición relativamente más prolongada a los antidepresivos que a los estabilizadores del estado de ánimo se asoció con un menor número de semanas en eutimia, más síntomas mixtos en las recurrencias y más cambios de polaridad, pero con relaciones causa-efecto inciertas. Por el contrario, un estudio de un año con distribución aleatoria, controlado en pacientes bipolares II que respondieron inicialmente a fluoxetina (91) no encontró diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de recaída depresiva o de manía o hipomanía síndrómica o subsindrómica, o en las calificaciones de la manía, con respecto al ciclado rápido previo o a la continuación del tratamiento con un ISRS, litio o placebo. Sin embargo, el estudio ha sido criticado por la selección de pacientes bipolares con un bajo riesgo aparente de elevación excesiva del estado de ánimo con el tratamiento mediante antidepresivos y por el uso de criterios cuestionables para los ciclos rápidos (92).

**Conclusiones.** La calificación global de la calidad de la evidencia sobre este tema es D. Las limitaciones incluyen la frecuente exclusión de pacientes bipolares con ciclos rápidos de estudios terapéuticos controlados, la falta de control de las tasas de ciclado y los posibles factores de confusión por la falta de asignación aleatoria con el tratamiento basado en la necesidad clínica (Tabla 1).

**Antidepresivos y conducta suicida.** La cuestión de si los antidepresivos pueden alterar el riesgo de comportamiento suicida en los pacientes bipolares sigue siendo particularmente incierta, ya que la evidencia relativa a la promoción del suicidio o de los efectos preventivos de los antidepresivos en el trastorno bipolar es limitada e inconsistente (93). Dos estudios clínicos retrospectivos (77,94) encontraron más comportamientos suicidas en pacientes medicados con antidepresivos que en quienes recibieron estabilizadores del estado de ánimo con o sin antidepresivos. Un estudio prospectivo (95) de 425 pacientes bipolares tratados con antidepresivos por un nuevo episodio depresivo mayor no encontró evidencia de un mayor número de nuevas ideaciones o conductas suicidas con la exposición al antidepresivo. Del mismo modo, en 789 pacientes con trastorno del estado de ánimo (depresión mayor unipolar,  $N = 605$ ; trastorno bipolar,  $N = 184$ ), el tratamiento con antidepresivos no se asoció

con una alteración del riesgo de los pensamientos o actos suicidas, con base en los cambios en el rubro relacionado con el suicidio de la Escala de Hamilton para la Calificación de la Depresión en el inicio y tras 3.6 meses de tratamiento antidepresivo sostenido (96).

Sin embargo, en 757 pacientes con depresión unipolar o bipolar, durante los periodos en que los pacientes fueron expuestos a los antidepresivos, las tasas de comportamientos suicidas mostraron ser de 35% - 54% más bajas (más en el trastorno bipolar I) que sin el tratamiento con antidepresivos (97,98). Estas observaciones no coinciden con la hipótesis de que el tratamiento con antidepresivos puede aumentar el riesgo de suicidio en algunos pacientes jóvenes con depresión unipolar o trastornos de ansiedad, posiblemente induciendo estados disfórico-agitados en las personas con trastorno bipolar no reconocido o como un efecto tóxico directo del tratamiento (33,44,57,99).

En 1,380 pacientes con depresión bipolar I ó II (83), la presencia de síntomas hipomaniacos subsindrómicos se asoció con más intentos previos de suicidio y se encontraron resultados similares en otro estudio a gran escala (84). Tres estudios recientes han encontrado una asociación entre los episodios mixtos de por vida y tasas más elevadas de uso de antidepresivos con aumento del riesgo de comportamientos suicidas (49,50,100). En un estudio de 290 pacientes con trastorno bipolar I ó II (101), se encontró que la ideación o actos suicidas se asociaban con más cursos previos de antidepresivos (o más morbilidad depresiva). Asimismo, en un estudio de 138 niños y adolescentes diagnosticados con trastorno bipolar (102), la ideación e intentos suicidas fueron más probables en los episodios de depresión agitada mixta.

**Conclusiones.** En general, la evidencia de una asociación del riesgo de una disminución o aumento del suicidio con el tratamiento antidepresivo en pacientes bipolares tiene una calificación D (Tabla 1), en gran parte porque los diseños adecuados son inviábiles debido a la relativa rareza del suicidio, incluso entre pacientes afectados por trastornos de estado de ánimo con pensamientos suicidas, y por el desafío que implica diseñar estudios éticos de los efectos del tratamiento sobre el riesgo de suicidio. Actualmente, no está claro si los antidepresivos pueden disminuir o aumentar el riesgo de suicidio.

## Declaraciones de Consenso

Con base en los hallazgos de los estudios clínicos considerados anteriormente, la evidencia disponible sobre el valor y los riesgos del tratamiento con antidepresivos en el trastorno bipolar es extremadamente limitada y gran parte de ella es metodológicamente débil. Por tanto, actualmente no es posible emitir recomendaciones clínicas firmes que estén sólidamente basadas en la evidencia. Hubo consenso en este Grupo de Trabajo de la ISBD acerca de que los tratamientos no antidepresivos –entre ellos litio, lamotrigina, olanzapina, quetiapina y lurasidona–, deben considerarse como monoterapia antes de recurrir a los antidepresivos en la depresión bipolar. Si se utilizan antidepresivos en el trastorno bipolar I, deben ser prescritos en conjunción con un tratamiento mediante un estabilizador del estado de ánimo, a pesar de que la evidencia de cambio anímico asociado a los antidepresivos sea ambivalente y que no esté probada la capacidad de los estabilizadores del estado de ánimo para evitar tales respuestas ante el tratamiento antidepresivo. Los antidepresivos en el tratamiento de la depresión aguda

en el trastorno bipolar II parecen tolerarse relativamente bien, pero pueden o no ser eficaces. La evidencia respecto al valor profiláctico a largo plazo del tratamiento antidepressivo para pacientes con trastorno bipolar I ó II sigue siendo poco estudiada, a pesar del uso clínico común de los antidepressivos, idealmente en combinación con un estabilizador del estado de ánimo. Existe poca evidencia que apoye la hipótesis de que un tipo de antidepressivo, a dosis clínicamente equivalente, es más o menos eficaz o peligroso que otro. Las excepciones son los tri y tetracíclicos y venlafaxina, que parecen implicar un riesgo particularmente alto de inducir estados de ánimo y comportamiento patológicamente elevados.

En resumen, se concluye que el uso de antidepressivos para tratar fases depresivas o componentes del trastorno bipolar no puede ni reprobarse ni respaldarse sin antes evaluar cuidadosamente los casos y las circunstancias clínicas individuales. Por tales razones, la intención de este consenso del Grupo de Trabajo de la ISBD radica en determinar, en la medida de lo posible, la mejor manera de utilizar los antidepressivos para tratar a los pacientes con trastorno bipolar. No se pueden proporcionar lineamientos sencillos en este momento, pero se recomienda a los médicos consultar nuestras recomendaciones consensuadas (Tabla 2). Recomendamos realizar más investigaciones para aclarar las múltiples cuestiones clínicas relevantes y urgentes restantes en lo que concierne al tratamiento óptimamente efectivo y seguro de los componentes depresivos del trastorno bipolar.

---

Recibido el 11 de febrero de 2013, revisión recibida el 24 de mayo de 2013; aceptado el 3 de junio de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13020185). Del Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clinic Barcelona, IDIBAPS (Institut D'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental), Universidad de Barcelona, Barcelona, España; Mood Disorders Centre, Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, Canadá; Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; Department of Psychiatry, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, Países Bajos; Institute of Neuroscience, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, R.U.; Mood Disorders Research Unit, Aarhus University Hospital, Risskov, Dinamarca; Bipolar Collaborative Network, Bethesda, Md.; School of Medicine, Deakin University, Geelong, Australia; University Department of Psychiatry, Warneford Hospital, Oxford, R.U.; Bipolar Clinic and Research Program, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts, EUA; Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; Lucio Bini Mood Disorder Center, Cagliari, Italia; Division of Child and Adolescent Psychiatry, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Massachusetts, EUA; Johns Hopkins Children's Center, Baltimore, Maryland, EUA; Department of Psychology, University of North Carolina, Chapel Hill; Department of Psychiatry, School of Medicine, University of New Mexico, Albuquerque, EUA; Unidad de Psiquiatría, Hospital Santiago Apóstol, Universidad del País Vasco, CIBERSAM, Vitoria, España; Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, EUA; Department of Psychiatry and Department of Neurosciences, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir, Turquía; Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, EUA; University of New South Wales School of Psychiatry and Black Dog Institute, Prince of Wales Hospital, Randwick, New South Wales, Australia; Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia; Filadelfia, EUA, Veterans Affairs Medical Center, Filadelfia, EUA; Centro Lucio Bini, Roma, Italia; Departments of Psychiatry and Psychology, Integrated Mood Group, Mayo Clinic, Rochester, Minn., EUA; CADE Clinic, Discipline of Psychiatry, University of Sydney, Sydney, Australia; 3rd Department of Psychiatry, School of Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia; Departamento de Neurociencias, Universidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina; Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford; Duke University Medical Center, Durham, N.C., EUA; International Mood Center, University of California at San Diego, La Jolla, Calif., EUA; Hôpital Sainte Marguerite, Marsella, Francia; Bipolar Research Program, Department and Institute of Psychiatry, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brasil; Laboratory for Molecular Dynamics of Mental Disorders, RIKEN Brain Science Institute, Saitama, Japón; Sapienza University-Rome, School of Medicine and Psychology, NESMOS Department, Sant'Andrea Hospital, Roma, Italia; Laboratory of Medical Psychology, Free University of Brussels and "Psy Pluriel," European Center for Medical Psychology, Bruselas, Bélgica; University of Cincinnati College of Medicine, Psychiatry and

Behavioral Neuroscience, Cincinnati, EUA; Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Alemania; NIMH, Bethesda, Md.; Department of Psychiatry, Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, EUA; Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japón; University of Louisville, Louisville, Ky., EUA; Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italia; Department of Clinical and Theoretical Mental Health, Semmelweis University, Budapest, Hungría; Imperial College, Londres, R.U.; Department of Psychiatry, University of Calgary, Calgary, Canadá; Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center at San Antonio, EUA; Mood Disorders Program, Department of Psychiatry, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, EUA; Programa de Trastornos del Ánimo, Fundación San Vicente de Paul, Departamento de Psiquiatría Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; Department of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Polonia; Mood Disorders Clinic and Clinical Affective Neuroscience Laboratory, Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Bundang, República de Corea; Department of Psychiatry, University of Pisa, Pisa, Italia; Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Viena, Austria; Depression Research Unit, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, EUA; Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Texas Medical Branch, Galveston, EUA; and Laboratory of Molecular Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. Dirigir la correspondencia al Dr. Vieta (vieta@clinic.uib.es).

El Dr. Bond ha recibido honorarios de Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, la Canadian Psychiatric Association, Pfizer, Sunovion, Bristol-Myers Squibb, Otsuka, AstraZeneca y Janssen-Ortho; y ha recibido subvenciones para la investigación de los Canadian Institutes of Health Research, el UBC Institute of Mental Health/Coast Capital Depression Research Fund y Pfizer. El Dr. Nolen ha recibido subvenciones para la investigación de la Netherlands Organization for Health Research and Development, Unión Europea, el Stanley Medical Research Institute, AstraZeneca, GlaxoSmithKline y Wyeth y honorarios o emolumentos por conferencias de AstraZeneca y Lundbeck. El Dr. Grunze ha recibido apoyo para la investigación, emolumentos por consultoría u honorarios de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Desitin, Eli Lilly, Gedeon Richter, Hoffmann-La Roche, Janssen-Cilag, Lundbeck, Merck, Otsuka, Sanofi-Aventis, Servier, Sepracor y UBC. El Dr. Licht ha sido miembro de juntas de consejo de Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca y MSD y ha percibido honorarios de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck y Pfizer. El Dr. Post se ha desempeñado como consultor o conferenciante en AstraZeneca, Sunovion, Teva y Validas. El Dr. Berk ha recibido apoyo para la investigación o funge como consultor o conferenciante de AstraZeneca, Beyond Blue, Bristol-Myers Squibb, Cancer Council of Victoria, Cooperative Research Centre, Eli Lilly, Geelong Medical Research Foundation, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Lundbeck, Mayne Pharma, MBF, Meat and Livestock Board, Merck, National Health y Medical Research Council (Australia), NIH, Novartis, Organon, Pfizer, Rotary Health, Sanofi Synthelabo, Servier, Simons Autism Foundation, Stanley Medical Research Foundation, Solvay, Woolworths y Wyeth y es coinventor en dos patentes provisionales sobre el uso de N-acetilcisteína y compuestos relacionados para indicaciones psiquiátricas. El Dr. Goodwin ha recibido subvenciones de Bailly Thomas, Medical Research Council, National Institute for Health Research (R.U.) y Servier, ha fungido como consultor, asesor o conferenciante de educación médica continua para AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Cephalon/Teva Janssen-Cilag, Eli Lilly, Lundbeck, Otsuka, P1Vital, Roche, Servier, Schering-Plough, Shire, Sunovion y Takeda y posee acciones en P1Vital. El Dr. Sachs ha sido miembro de juntas de consejo de Elan, Janssen, Merck, Otsuka, Roche, Sunovion y Takeda. El Dr. Findling ha recibido apoyo para la investigación o ha fungido como consultor o conferenciante de Alexza Pharmaceuticals, American Psychiatric Publishing, AstraZeneca, Bracket, Bristol-Myers Squibb, Clinsys, Cognition Group, Forest, GlaxoSmithKline, Guilford Press, Johns Hopkins University Press, Johnson & Johnson, KemPharm, Lilly, Lundbeck, Merck, NIH, Novartis, Noven, Otsuka, Oxford University Press, Pfizer, Physicians Postgraduate Press, Rhodes Pharmaceuticals, Roche, Sage, Seaside Pharmaceuticals, Shire, Stanley Medical Research Institute, Sunovion, Supernus Pharmaceuticals, Transcript Pharmaceuticals, Validus y WebMD. El Dr. Youngstrom se ha desempeñado como consultor de Lundbeck. El Dr. Tohen ha recibido honorarios de o se ha desempeñado como consultor para AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Elan, Eli Lilly, Forest, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Otsuka, PamLab, Roche, Sunovion, Teva, Wyeth, y Wiley Publishing, su esposa es empleada y accionista de Eli Lilly. El Dr. González-Pinto ha recibido subvenciones de o ha fungido como consultor, asesor o conferenciante de educación médica continua para Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Jazz, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Servier, Schering-Plough, Solvay, el Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Ministry of Science (Carlos III Institute), el Gobierno Vasco, Stanley Medical Research Institute y Wyeth. El Dr. Goldberg se ha desempeñado como consultor o conferenciante de AstraZeneca, Grünenthal Group, Medscape, Merck, Mylan Pharmaceuticals, Novartis, Sunovion y WebMD y recibe regalías de la American Psychiatric Publishing. El Dr. Yildiz ha recibido subvenciones para la investigación o se ha desempeñado como consultor o conferenciante de Abdi Ibrahim, Actavis, Ali Raif, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Lundbeck, Pfizer, Sanofi-Aventis y Servier. El Dr.

Altschuler ha sido miembro de consejos consultivos o asesor de Eli Lilly, Takeda Pharmaceuticals North America, Lundbeck, Sepracor y Sunovion. El Dr. Calabrese ha recibido financiamiento o apoyo para la investigación o se ha desempeñado como consultor o conferenciante de educación médica continua o en las juntas de consejo de Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Cleveland Foundation, Dainippon Sumitomo, Department of Defense, Eli Lilly, EPI-Q, Forest, France Foundation, GlaxoSmithKline, Health Resources Services Administration, Janssen, Johnson & Johnson, Lundbeck, Merck, NARSAD, Neurosearch, NIMH, Ortho-McNeil, Otsuka, Pfizer, Repligen, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Servier, Solvay, Stanley Medical Research Institute, Supernus, Synosia, Takeda, y Wyeth. El Dr. Thase ha recibido subvenciones o fungido como consultor para la Agency for Healthcare Research and Quality, Alkermes, Allergan, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Dey Pharma, Eli Lilly, Forest Laboratories, Forest Pharmaceuticals, Gerson Lehman Group, GlaxoSmithKline, Guidepoint Global, Lundbeck, MedAvante, Merck, NeoSync, Neuronetics, NIMH, Novartis, Otsuka, Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Pamlab, Pfizer (anteriormente Wyeth-Ayerst Laboratories), PharmaNeuroboost, Roche Laboratories, Shire EUA, Sunovion, Takeda, Teva y Transcept; recibe regalías de la American Psychiatric Foundation, Guilford Publications, Herald House, Oxford University Press y WW Norton y tiene participaciones en MedAvante; su esposa es empleada de Peloton Advantage, que hace negocios con Pfizer. El Dr. Colom se ha desempeñado como asesor o conferenciante de Adamed, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Lundbeck, MSD-Merck, Otsuka, Pfizer, Sanofi-Aventis, Shire y Tecnifar y ha recibido derechos de autor de la Cambridge University Press, Igaku-Shoin, Solal Ed., Ars Médica, Giovani Fioriti Ed., Medipage, La Esfera de los Libros, Morales i Torres Ed., Panamericana, y Mayo Ed. & Columna. El Dr. Frye ha recibido subvenciones de la Mayo Foundation, Myriad, NARSAD, the National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism, NIMH y Pfizer, así como viáticos de Advanced Health Media, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Chilean Society of Neurology, Psiquiatría y Neurosurgery, Colombian Society of Neuropsychopharmacology, GlaxoSmithKline, Otsuka y Sanofi-Aventis; se ha desempeñado como consultor no remunerado de Allergan, Merck, Myriad, Sanofi-Aventis, Sunovion, Takeda Global Research, Teva Pharmaceuticals y United Biosource Corporation. El Dr. Malhi ha recibido apoyo para la investigación o ha sido conferenciante o consultor para AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Organon, Pfizer, Ranbaxy, Servier y Wyeth. El Dr. Fountoulakis ha recibido apoyo para la investigación o viáticos o emolumentos como conferenciante o consultor de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Eli Lilly, Pfizer Foundation y Wyeth. El Dr. Vázquez se ha desempeñado como consultor o conferenciante de AstraZeneca, Gador, GlaxoSmithKline, Ivax, Eli Lilly, Lundbeck, Pfizer, Raffo, Servier y Novartis. El Dr. Perlis ha sido miembro de consejos asesores o se ha desempeñado como consultor para Genomind, Healthrageous, Pamlab, Pfizer, Proteus Biomedical y RIDVentures. El Dr. Ketter ha recibido apoyo para la investigación o ha fungido como consultor o conferenciante de Abbott, Allergan, AstraZeneca, Avanir, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Eli Lilly, Forest Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck, Otsuka, Pfizer, Sunovion y Teva; recibe regalías de la American Psychiatric Publishing, y su cónyuge es empleado de y tiene acciones en Janssen Pharmaceuticals. El Dr. Akiskal recibe honorarios o subvenciones del *Journal of Affective Disorders*, AstraZeneca, Universidad de Lisboa, University of Thessaloniki, Sanofi, Nevada Psychiatric Association y la Medical Education Speakers Network. El Dr. Azorín ha recibido subvenciones de Eli Lilly y Sanofi y honorarios de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck Servier y Eli Lilly, ha sido miembro de las juntas de consejo de Eli Lilly, Lundbeck, Bristol-Myers Squibb y Roche y como perito de Eli Lilly. El Dr. Lafer ha recibido subvenciones o apoyos para la investigación de los Brazilian Research Agencies CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel), FAPESP (São Paulo Research Foundation) y CNPq (National Council for Scientific and Technological Development). El Dr. Kato ha recibido apoyo para la investigación de Takeda y honorarios por conferencias, manuscritos o consultoría de Kyowa Hakkō Kirin, Eli Lilly Japón, Otsuka, GlaxoSmithKline, Taisho Toyama Pharmaceutical, Dainippon Sumitomo, Meiji Seika Pharma, Pfizer Japón, Mochida Pharmaceutical, Shionogi, Janssen y Astellas. El Dr. Martínez-Arán ha servido como conferenciante o asesor de Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Otsuka y Pfizer. El Dr. Parker ha servido como conferenciante o en las juntas de consejo o recibido viáticos u honorarios por conferencias de AstraZeneca, Eli Lilly, Lundbeck, Pfizer y Servier. El Dr. Souery ha sido miembro de los consejos asesores de AstraZeneca y Lundbeck y ha recibido subvenciones sin restricciones para la investigación clínica y actividades educativas de AstraZeneca, GlaxoSmithKline y Lundbeck. El Dr. Ozerdem ha recibido honorarios o viáticos de Abdi Ibrahim, Adeka, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, EGIS, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Nobel, Pfizer, Schering-Plough, y Servier. La Dra. McElroy se ha desempeñado como consultor o en juntas de asesoría científica de Alkermes, Bracket, Concept, MedAvante, Shire, Sunovion y Teva, asimismo es investigador principal o coinvestigador en estudios patrocinados por la Agency for Healthcare Research and Quality, Alkermes, AstraZeneca, Cephalon, Eli Lilly, Forest, Marriott Fundación, NIMH, Orexigen Therapeutics, Pfizer, Shire, Takeda y Transcept; ella también es inventora en una patente para el uso de derivados de sulfamato en el tratamiento de trastornos del control de impulsos. El Dr. Girardi ha recibido apoyo para la investigación o se ha desempeñado en las juntas de asesores y recibido honorarios de Eli Lilly, Janssen, Otsuka, Pfizer, Schering y Springer Healthcare. El Dr. Bauer ha recibido apoyo para la investigación o ha fungido como consultor o conferenciante para Alkermes, American Foundation for Suicide Prevention, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Deutsche Forschungsgemeinschaft,

European Commission (FP7), Ferrer Internacional, GlaxoSmithKline, Janssen, Eli Lilly, Lundbeck, NARSAD, Otsuka, Pfizer, Servier, Stanley Medical Research Institute y Takeda. El Dr. Yatham ha recibido apoyo para la investigación o se ha desarrollado como conferenciante o ha sido miembro del consejo consultivo de para AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Servier y Sunovion. El Dr. Zárate aparece como coinventor en una solicitud de patente para el uso de ketamina y sus metabolitos en la depresión mayor. El Dr. Nierenberg ha recibido apoyo para la investigación, fungió como consultor para o ha recibido honorarios de Abbott Laboratories, Agency for Healthcare Research and Quality, American Drug Utilization Review Society, American Society for Clinical Psychopharmacology, AstraZeneca, Basilea, Biomedical Development, Boston Center for the Arts, BrainCells, Brandeis University, Bristol-Myers Squibb, Cederroth, Cephalon, Concept, Cyberonics, East Asia Bipolar Forum, Elan, Eli Lilly, Forest, Genaisance, GlaxoSmithKline, Harold Grinspoon Charitable Foundation, Health New England, Innapharma, International Society for Bipolar Disorder, Janssen, Jazz Pharmaceuticals, Lichtwer Pharma, Lundbeck, Merck, MGH Psychiatry Academy, Mid-Atlantic Permanent Research Institute, Mylan (antes Dey Pharmaceuticals), NARSAD, NIMH, Novartis, Pamlab, Pfizer, PGx Health, Ridge Diagnostics, Roche, Sepracor, Schering-Plough, Shire, Somerset, Stanley Foundation, Sunovion, Takeda, Targacept, Teva, University of Pisa, University of Wisconsin at Madison, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Wyeth-Ayerst y Zucker Hillside Hospital; recibe otros ingresos de revisiones de casos legales para CRICO, MBL Publishing por servicios pasados como editor en jefe de SNC Spectrums, Slack Inc. por servicios como editor asociado de la revista *Psychiatric Annals* y de Belvoir Publications por participar en el consejo editorial de *Mind*, *Mood and Memory*, tiene los derechos de autor en propiedad conjunta con MGH para la Structured Clinical Interview para MADRS y Clinical Positive Affect Scale y es poseedor de acciones en Appliance Computing (MindSite), Brain Cells, e Infomed. El Dr. Birmaher ha recibido apoyo para la investigación de NIMH y regalías de Random House, Lippincott Williams & Wilkins, y UpToDate. El Dr. Kanba ha recibido apoyo para la investigación u honorarios de Astellas, Dainippon Sumitomo, Eisai, Eli Lilly Japón, GlaxoSmithKline, Janssen, Kyowa Hakkō Kirin, Meiji Seika Pharma, MSD, Ono, Otsuka, Pfizer, Shionogi, Taisho Toyama, Wyeth y Yoshitomiya. El Dr. El-Mallakh ha recibido apoyo para la investigación de Merck y ha fungido como conferenciante para AstraZeneca y Otsuka. El Dr. Serretti se ha desempeñado como consultor o conferenciante de Abbott, Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer, Clinical Data, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Pfizer, Sanofi y Servier. El Dr. MacQueen ha recibido apoyo para la investigación de AstraZeneca y se ha desempeñado como consultor o conferenciante de Bristol-Myers Squibb, Canadian Psychiatric Association, Eli Lilly, Lundbeck, Norlien Foundation, Pfizer, Sanofi y Servier. El Dr. Bowden ha recibido apoyo de Novartis. El Dr. Ghaemi ha recibido financiamiento para la investigación de Takeda y se ha desempeñado como consultor en Sunovion. El Dr. López-Jaramillo ha recibido apoyo para la investigación de Janssen Cilag, Lundbeck, NIH, Novartis, Pfizer y la University of Antioquia y honorarios de Abbott, GlaxoSmithKline, Eli Lilly, Lundbeck, Pfizer, Sanofi y Servier. El Dr. Ha ha recibido apoyo para la investigación u honorarios de AstraZeneca, Eli Lilly, Pfizer y Otsuka. El Dr. Perugi ha recibido financiamiento para la investigación o se ha desempeñado como consultor, orador o miembro del consejo de asesores de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck y Sanofi-Aventis. El Dr. Kasper ha recibido apoyo para la investigación o se ha desempeñado como consultor, conferenciante o miembro de la junta de consejo en Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Lundbeck, MSD, Neuraxpharm, Novartis, Organon, Pfizer, Pierre Fabre, Schwabe, Sepracor y Servier. El Dr. Hirschfeld se ha desempeñado como consultor o ha recibido honorarios del American College of Psychiatrists, Biostrategies, Brown University, CME Alliance, CME Outfitters, Equinox Group, Gris Healthcare, Letters & Sciences, Merck Manual Editorial Board, Nevada Psychiatric Association and Physicians Post Graduate Press Health and Wellness Partners y recibe regalías de Jones & Bartlett y Taylor & Francis. El Dr. Kapczinski ha recibido apoyo para la investigación de o se ha desempeñado como consultor o conferenciante de AstraZeneca, CNPq, CAPES, Eli Lilly, Janssen, Janssen-Cilag, NARSAD, Stanley Medical Research Institute y Servier. El Dr. Vieta ha recibido apoyo para la investigación o fungido como consultor, asesor o conferenciante de Alexza, Almirall, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Elan, Eli Lilly, Ferrer, Forest Research Institute, 7th Framework Program of the European Union, Geodon Richter, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, Merck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, Schering-Plough, Shire, Spanish Ministry of Science and Innovation, Stanley Medical Research Institute, Takeda, Teva, United Biosource Corporation y Wyeth. El resto de los autores no reporta conflictos de interés. El Dr. Koukopoulos murió en abril de 2013.

## Referencias

1. Pacchiarotti J, Mazzarini L, Colom F, Sánchez-Moreno J, Girardi P, Kotzalidis GD, Vieta E: Treatment-resistant bipolar depression: towards a new definition. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 120:429-440
2. Bauer M, Ritter P, Grunze H, Pfennig A: Treatment options for acute depression in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2012; 14 (suppl 2):37-50

3. Goldberg JF: Antidepressants: the scapegoat of poor outcome bipolar disorder? *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46:302-305
4. Gitlin MJ: Antidepressants in bipolar depression: much confusion, many questions, few answers. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46:295-297
5. Malhi GS: Bipolar antidepressant agents: shaken not stirred. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46:289-292
6. Ghaemi SN: Antidepressants in bipolar depression: the clinical debate. *Aust N Z J Psychiatry* 2012; 46:298-301
7. National Collaborating Centre for Mental Health: *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children, and Adolescents, in Primary and Secondary Care*. Leicester, UK, British Psychological Society, 2006
8. Kasper S, Calabrese JR, Johnson G, Tajima O, Vieta E, Viguera A, Yatham LN, Young AH: International Consensus Group on the evidence-based pharmacologic treatment of bipolar I and II depression. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1632-1646
9. Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology: Evidence-Based Guidelines for Treating Bipolar Disorder, Revised Second Edition: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009; 23:346-388
10. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord* 2013; 15:1-44
11. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S; WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:81-109
12. Nivoli AM, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, González-Pinto A, Fountoulakis KN, Vieta E: New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2011; 129:14-26
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12
14. National Health and Medical Research Council (NHMRC) of the Australian Government: *NHMRC Levels of Evidence and Grades for Recommendations for Developers of Guidelines*. Canberra, NHMRC, Dec 2009
15. Jones J, Hunter D: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995; 311:376-380
16. Girgis A, Sanson-Fisher RW, Schofield MJ: Is there consensus between breast cancer patients and providers on guidelines for breaking bad news? *Behav Med* 1999; 25:69-77
17. DeJaco C, Duftner C, Cimmino MA, Dasgupta B, Salvarani C, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Hutchings A, Matteson EL, Schirmer M; International Work Group for PMR and GCA: Definition of remission and relapse in polymyalgia rheumatica: data from a literature search compared with a Delphi-based expert consensus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:447-453
18. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM Jr: Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes: a comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29:420-425
19. Prien RF, Kupfer DJ, Manksy PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE: Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1096-1104
20. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A, Young AH; EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators: A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010; 71:163-174
21. Parker G, Tully L, Olley A, Hadzi-Pavlovic D: SSRIs as mood stabilizers for bipolar II disorder? A proof of concept study. *J Affect Disord* 2006; 92:205-214
22. Amsterdam JD, Shults J: Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30:306-311
23. Amsterdam JD, Shults J: Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. *Am J Psychiatry* 2010; 167:792-800
24. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079-1088
25. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, Friedman ES, Bowden CL, Fossey MD, Ostacher MJ, Ketter TA, Patel J, Hauser P, Rappaport D, Martinez JM, Allen MH, Miklowitz DJ, Otto MW, Dennehy EB, Thase ME: Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356:1711-1722
26. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD: Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:906-912
27. Vieta E, Martínez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M: A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:508-512
28. Vieta E, Cruz N: Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22:800-803
29. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM: Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1537-1547
30. Sidor MM, Macqueen GM: Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:156-167
31. Cruz N, Vieta E: Antidepressants in acute bipolar depression: an inconclusive meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:415-416
32. Vázquez GH, Tondo L, Undurraga J, Baldessarini RJ: Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16:1673-1685
33. Tondo L, Baldessarini RJ, Vázquez G, Lepri B, Visioli C: Clinical responses to antidepressants among 1036 acutely depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127:355-364
34. Pacchiarotti I, Valentí M, Bonnin SM, Rosa AR, Murru A, Kotzalidis GD, Nivoli AM, Sánchez-Moreno J, Vieta E, Colom F: Factors associated with initial treatment response with antidepressants in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21:362-369
35. Post RM, Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Nolen WA, Rowe M, Kupka RW, Grunze H, Goodwin FK: Relationship of prior antidepressant exposure to long-term prospective outcome in bipolar I disorder outpatients. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:924-930
36. Goldberg JF, Perlis RH, Ghaemi SN, Calabrese JR, Bowden CL, Wisniewski S, Miklowitz DJ, Sachs GS, Thase ME: Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1348-1355
37. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck PE, Denicoff KD, Grunze H, Walden J, Kitchen CM, Mintz J: Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion, and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189:124-131
38. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, Filkowski MM, Hennen J, Sachs GS, Goodwin FK, Baldessarini RJ: Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:372-380
39. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Kupka RW, Denicoff KD, Nolen WA, Grunze H, Martinez MI, Post RM: Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006; 163:232-239
40. Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE Jr, Frye MA, McElroy S, Kupka R, Grunze H, Walden J, Leverich G, Denicoff K, Luckenbaugh D, Post R: Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1252-1262
41. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ: Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:347-356
42. Altshuler LL, Post RM, Hellemann G, Leverich GS, Nolen WA, Frye MA, Keck PE Jr, Kupka RW, Grunze H, McElroy SL, Sugar CA, Suppes T: Impact of

- antidepressant continuation after acute positive or partial treatment response for bipolar depression: a blinded, randomized study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:450–457
43. Vieta E: Bipolar mixed states and their treatment. *Expert Rev Neurother* 2005; 5:63–68
  44. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pacchiarotti I, Girardi P: Melancholia agitata and mixed depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2007; 115:50–57
  45. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, Altshuler LL, Black DO, Keck PE Jr, Nolen WA, Kupka R, Leverich GS, Grunze H, Mintz J, Post RM, Suppes T: Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2009; 166:164–172
  46. Vieta E: The treatment of mixed states and the risk of switching to depression. *Eur Psychiatry* 2005; 20:96–100
  47. Azorin JM, Aubrun E, Bertsch J, Reed C, Gerard S, Lukaszewicz M: Mixed states vs pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months: European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication. *BMC Psychiatry* 2009; 9:33
  48. Rosa AR, Cruz N, Franco C, Haro JM, Bertsch J, Reed C, Aarre TF, Sanchez-Moreno J, Vieta E: Why do clinicians maintain antidepressants in some patients with acute mania? Hints from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM), a large naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:1000–1006
  49. Valentí M, Pacchiarotti I, Rosa AR, Bonnín CM, Popovic D, Nivoli AM, Murru A, Grando I, Colom F, Vieta E: Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2011; 13:145–154
  50. Pacchiarotti I, Mazarini L, Kotzalidis GD, Valentí M, Nivoli AM, Sani G, Torrent C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Patrizi B, Girardi P, Vieta E, Colom F: Mania and depression: mixed, not stirred. *J Affect Disord* 2011; 133:105–113
  51. Sussman M, Friedman M, Korn JR, Hassan M, Kim J, Menzin J: The relationship between use of antidepressants and resource utilization among patients with manic or mixed bipolar disorder episodes: findings from a managed care setting. *J Affect Disord* 2012; 138:425–432
  52. Licht RW, Gijsman H, Nolen WA, Angst J: Are antidepressants safe in the treatment of bipolar depression? A critical evaluation of their potential risk to induce switch into mania or cycle acceleration. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:337–346
  53. Vieta E: Antidepressants in bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:335–336
  54. Tondo L, Vázquez G, Baldessarini RJ: Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121:404–414
  55. Vieta E: Case for caution, case for action. *Bipolar Disord* 2003; 5:434–435
  56. Goodwin GM, Anderson I, Arango C, Bowden CL, Henry C, Mitchell PB, Nolen WA, Vieta E, Wittchen HU: ECNP consensus meeting, Bipolar depression, Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18:535–549
  57. Grunze HC: Switching, induction of rapid cycling, and increased suicidality with antidepressants in bipolar patients: fact or overinterpretation? *CNS Spectr* 2008; 13:790–795
  58. Berk M, Ng F, Dodd S, Goldberg JF, Malhi GS: Do we need to flick the switch? The need for a broader conceptualization of iatrogenic course aggravation in clinical trials of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64: 367–371
  59. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, Malhi GS, Calabrese JR, Nolen WA, Vieta E, Kapczinski F, Goodwin GM, Suppes T, Sachs GS, Chengappa KR, Grunze H, Mitchell PB, Kanba S, Berk M: The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009; 11:453–473
  60. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, Rosenbaum JF: A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:391–393
  61. Peet M: Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164:549–550
  62. Vázquez G, Tondo L, Baldessarini RJ: Comparison of antidepressant responses in patients with bipolar vs unipolar depression: a meta-analytic review. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44:21–26
  63. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P: Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 910–916
  64. Nolen WA, Kupka RW, Helleman G, Frye MA, Altshuler LL, Leverich GS, Suppes T, Keck PE Jr, McElroy S, Grunze H, Mintz J, Post RM: Tranylcypromine vs lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115:360–365
  65. Silverstone T; Moclobemide Bipolar Study Group: Moclobemide vs imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104:104–109
  66. Altshuler LL, Suppes T, Black DO, Nolen WA, Leverich G, Keck PE Jr, Frye MA, Kupka R, McElroy SL, Grunze H, Kitchen CMR, Post R: Lower switch rate in depressed patients with bipolar II than bipolar I disorder treated adjunctively with second-generation antidepressants. *Am J Psychiatry* 2006; 163:313–315
  67. Amsterdam JD, García-España F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Schweizer E, Beasley C: Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:435–440
  68. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN: Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1589–1601
  69. Parker G: *Bipolar II Disorder: Modelling, Measuring, and Managing*, 2nd ed. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2012
  70. Perlis RH, Ostacher MJ, Goldberg JF, Miklowitz DJ, Friedman E, Calabrese J, Thase ME, Sachs GS: Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:2545–2552
  71. Angst J, Azorin JM, Bowden CL, Perugi G, Vieta E, Gamma A, Young AH; BRIDGE Study Group: Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:791–798
  72. Angst J, Cui L, Swendsen J, Rothen S, Cravchik A, Kessler RC, Merikangas KR: Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2010; 167:1194–1201
  73. Angst J, Gamma A, Bowden CL, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH: Diagnostic criteria for bipolarity based on an international sample of 5,635 patients with DSM-IV major depressive episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012; 262:3–11
  74. Valentí M, Pacchiarotti I, Bonnín CM, Rosa AR, Popovic D, Nivoli AM, Goikolea JM, Murru A, Undurraga J, Colom F, Vieta E: Risk factors for antidepressant-related switch to mania. *J Clin Psychiatry* 2012; 73:e271–e276
  75. Undurraga J, Baldessarini RJ, Valentí M, Pacchiarotti I, Tondo L, Vázquez G, Vieta E: Bipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants. *J Affect Disord* 2012; 139:89–93
  76. Truman CJ, Goldberg JF, Ghaemi SN, Baldassano CF, Wisniewski SR, Dennehy EB, Thase ME, Sachs GS: Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1472–1479
  77. Pacchiarotti I, Valentí M, Colom F, Rosa AR, Nivoli AM, Murru A, Sánchez-Moreno J, Vieta E: Differential outcome of bipolar patients receiving antidepressant monotherapy versus combination with an antimanic drug. *J Affect Disord* 2011; 129:321–326
  78. Kato M, Serretti A: Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2010; 15:473–500
  79. Daray FM, Thommi SB, Ghaemi SN: The pharmacogenetics of antidepressant-induced mania: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2010; 12:702–706
  80. Biernacka JM, McElroy SL, Crow S, Sharp A, Benitez J, Veldic M, Kung S, Cunningham JM, Post RM, Mrazek D, Frye MA: Pharmacogenomics of antidepressant induced mania: a review and meta-analysis of the serotonin transporter gene (5HTTLPR) association. *J Affect Disord* 2012; 136: e21–e29
  81. El-Mallakh RS, Ghaemi SN, Sagduyu K, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Zhang HW, Pardo TA, Sachs G; STEP-BD Investigators: Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (ACID) in STEP-BD patients. *J Affect Disord* 2008; 111:372–377
  82. Ghaemi SN: Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR\*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disord* 2008; 10:957–968
  83. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, Nierenberg AA, Sachs GS: Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2009; 166:173–181
  84. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Fakra E, Belzeaux R, Hantouche E, Lancrenon S: Self-assessment and characteristics of mixed depression in the French national EPIDEP study. *J Affect Disord* 2012; 143:109–117

85. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L: Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1980; 13:156-167
86. Yildiz A, Sachs GS: Do antidepressants induce rapid cycling? A gender-specific association. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:814-818
87. Azorin JM, Kaladjian A, Adida M, Hantouche EG, Hameg A, Lancrenon S, Akiskal HS: Factors associated with rapid cycling in bipolar I manic patients: findings from a French national study. *CNS Spectr* 2008; 13:780-787
88. Wehr TA, Goodwin FK: Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:555-559
89. Bauer M, Rasgon N, Grof P, Altschuler L, Gyulai L, Lapp M, Glenn T, Whybrow PC: Mood changes related to antidepressants: a longitudinal study of patients with bipolar disorder in a naturalistic setting. *Psychiatry Res* 2005; 133:73-80
90. Streljevic SA, Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Whitham EA, Ghaemi SN: Long-term worsening of bipolar disorder related with frequency of antidepressant exposure. *Ann Clin Psychiatry* 2011; 23:186-192
91. Amsterdam JD, Luo L, Shults J: Efficacy and mood conversion rate during long-term fluoxetine v lithium monotherapy in rapid- and non-rapid-cycling bipolar II disorder. *Br J Psychiatry* 2013; 202:301-306
92. Thase ME: Antidepressants and rapid-cycling bipolar II disorder: dogma, definitions, and deconstructing discrepant data. *Br J Psychiatry* 2013; 202: 251-252
93. Goldberg JF: Antidepressant use and risk for suicide attempts in bipolar disorder (letter). *J Clin Psychiatry* 2011; 72:1697
94. Yerevanian BI, Koek RJ, Mintz J, Akiskal HS: Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior, part 2: the impact of antidepressants. *J Affect Disord* 2007; 103:13-21
95. Bauer MS, Wisniewski SR, Marangell LB, Chessick CA, Allen MH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, Thase ME, Sachs GS: Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 2006; 67:48-55
96. Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ: Suicidal status during antidepressant treatment in 789 Sardinian patients with major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:106-115
97. Leon AC, Solomon DA, Li C, Fiedorowicz JG, Coryell WH, Endicott J, Keller MB: Antidepressants and risks of suicide and suicide attempts: a 27-year observational study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:580-586
98. Fiedorowicz JG: Treatment effectiveness and safety in the longitudinal course of mood disorders, in *The Collaborative Depression Study: What Clinicians Need to Know*. Edited by Keller MB, Coryell WH, Endicott J, Leon AC. Washington, DC, American Psychiatric Publishing (in press)
99. Rihmer Z, Gonda X: Antidepressant-resistant depression and antidepressant-associated suicidal behaviour: the role of underlying bipolarity. *Depress Res Treat* 2011; 2011:906462
100. Baldessarini RJ, Undurraga J, Vázquez GH, Tondo L, Salvatore P, Ha K, Khalsa HMK, Lepri B, Ha TH, Chang JS, Tohen M, Vieta E: Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125:293-302
101. Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, Pacchiarotti I, Vieta E: Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 778-782
102. Algorta GP, Youngstrom EA, Frazier TW, Freeman AJ, Youngstrom JK, Findling RL: Suicidality in pediatric bipolar disorder: predictor or outcome of family processes and mixed mood presentation? *Bipolar Disord* 2011; 13:76-86

## Artículo

# Reducción en la Integridad de la Sustancia Blanca en Pares de Hermanos Discordantes para Trastorno Bipolar

Emma Sprooten, Ph.D.

Margaret S. Brumbaugh, B.S.

Emma E.M. Knowles, Ph.D.

D. Reese McKay, Ph.D.

John Lewis, Ph.D.

Jennifer Barrett, B.A.

Stefanie Landau, B.A.

Lindsay Cyr, B.A.

Peter Kochunov, Ph.D.

**Objetivo:** Varias líneas de evidencia indican que la integridad de la sustancia blanca está comprometida en el trastorno bipolar, pero la naturaleza, el alcance y las causas biológicas siguen siendo elusivos. Para determinar el alcance en que los déficits de sustancia blanca en el trastorno bipolar son familiares, los autores investigaron la integridad de la sustancia blanca en una muestra amplia de pacientes bipolares, de hermanos no afectados y de sujetos sanos de comparación.

**Método:** Los autores recopilaron datos provenientes de imágenes de difusión por resonancia magnética de 64 pacientes adultos bipolares, 60 hermanos no afectados (incluyendo 54 pares de hermanos discordantes) y 46 sujetos de comparación homologados demográficamente. Se comparó la anisotropía fraccional entre los grupos usando estadísticas

espaciales vóxel a vóxel con base en los tractos y extrayendo la anisotropía fraccional promedio de 10 regiones de interés. Adicionalmente, se calcularon los coeficientes de correlación intraclase entre los pares de hermanos como un índice de familiaridad.

**Resultados:** Se observaron reducciones generalizadas en la anisotropía fraccional de los pacientes bipolares (> 40,000 vóxeles) y descensos más sutiles en sus hermanos, restringidas básicamente al cuerpo calloso, las radiaciones talámicas posteriores y el fascículo longitudinal superior (> 2,000 vóxeles). De igual forma, el análisis por región de interés reveló reducciones significativas en la mayor parte de las regiones de sustancia blanca en los pacientes. Entre los hermanos, la anisotropía fraccional en la radiación talámica posterior y el fórceps

Anderson M. Winkler, M.D.

Godfrey D. Pearlson, M.D.

David C. Glahn, Ph.D.

estaba nominalmente reducida. Se encontraron correlaciones significativas entre los hermanos con respecto a la anisotropía fraccional promedio a través del esqueleto estadístico espacial basado en los tractos, dentro de los conglomerados significativos, y dentro de casi todas las regiones de interés.

**Conclusiones:** Estos hallazgos enfatizan la relevancia de la sustancia blanca para la neuropatología y la familiaridad del trastorno bipolar y promueven el uso adicional de los marcadores de la integridad de la sustancia blanca como endofenotipos en los estudios genéticos.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:1317–1325)

Varias líneas de evidencia involucran las anomalías de la sustancia blanca en la fisiopatología del trastorno bipolar. Los estudios postmórtem han mostrado una reducción en la cantidad de oligodendrocitos (1), así como un compromiso de la mielina (2). Adicionalmente, se ha reportado una disminución en la expresión de los genes relacionados con la mielina y la glía en los pacientes (3). Usando una IRM sin difusión, se han observado un decremento en el volumen y la densidad de la sustancia blanca con respecto a las medidas globales y regionales, particularmente en el cuerpo calloso, la cápsula interna y los lóbulos temporales (4). Sin embargo, estos métodos no son óptimos para identificar la patología de la sustancia blanca. Por contraste, las imágenes con tensor de difusión cuantifican la anisotropía fraccional, que aun cuando no es específica de ninguna patología celular subyacente, constituye un marcador sensible de la integridad general de la sustancia blanca según se observa en organismos modelo (5) y en seres humanos (6). A pesar de que repetidamente se reporta una reducción en la anisotropía fraccional en el trastorno bipolar (4,7), las ubicaciones precisas de estos déficits tienden a no replicarse a través de los estudios, lo cual posiblemente refleja las limitadas dimensiones de las muestras y la heterogeneidad clínica. Además, se desconoce la naturaleza de la patología de la sustancia blanca en el trastorno bipolar. Las reducciones en la anisotropía podrían resultar de una labilidad genética para el trastorno o podrían estar asociadas con la manifestación de la enfermedad o su tratamiento. El presente estudio se diseñó a fin de dilucidar estas explicaciones potenciales al investigar la anisotropía en una muestra amplia de individuos con trastorno bipolar, sus hermanos no afectados y los sujetos de comparación no emparentados.

Como rasgos que se encuentran en un lugar intermedio entre la acción de los genes de riesgo y el diagnóstico clínico, los endofenotipos mejoran nuestra comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes a la enfermedad. Para cumplir los requisitos como un endofenotipo, el indicador debe ser heredable, encontrarse alterado en la población clínica, ser independiente del estado y encontrarse alterado en los parientes no afectados (8). La integridad de la sustancia blanca, según se indexa mediante la anisotropía fraccional, es heredable (9,10), y los estudios con imágenes con tensor de difusión han revelado evidencia que apunta hacia reducciones en la integridad de la sustancia blanca en parientes no afectados (11,12). Versace *et al.* (13) mostraron las interacciones de la edad por el grupo en la progenie adolescente de probandos bipolares. Mahon *et al.* (14) reportaron una anisotropía fraccional reducida en el lóbulo temporal derecho de 15 parientes no afectados. En una muestra más amplia, Sprooten *et al.* (15) encontraron reducciones

generalizadas en los parientes de los probandos bipolares. Sin embargo, esta muestra no incluyó un grupo de pacientes para la comparación directa y los parientes no afectados eran jóvenes, lo cual dejaba abierta la posibilidad de que los individuos que aún habrían de desarrollar la enfermedad guiaran los efectos.

Como indicadores derivados etiológicamente, los endofenotipos suelen acentuar las fuentes de heterogeneidad clínica dentro de las categorías diagnósticas. Una fuente potencialmente importante de heterogeneidad clínica con respecto al trastorno bipolar es la presencia de síntomas psicóticos, según quedan implícitos en las diferencias entre los pacientes psicóticos y no psicóticos en cuanto a la densidad de los receptores de dopamina D<sub>2</sub> (16), la neuroanatomía (17), la conectividad funcional (18) y el funcionamiento neurocognitivo (19). Estas diferencias podrían apuntar hacia componentes genéticos únicos que son específicos del trastorno bipolar psicótico y podrían tener implicaciones con respecto a la nosología psiquiátrica y la eficacia del tratamiento.

En el presente estudio, examinamos la anisotropía fraccional en individuos con trastorno bipolar y en sus hermanos no afectados que estaban más allá de la típica edad de inicio de la enfermedad. Las reducciones en las correlaciones con los hermanos e intraclase entre los pares de hermanos se interpretaron como contribuciones familiares a las reducciones en los pacientes, mientras que las correlaciones con la duración de la enfermedad y la gravedad de los síntomas indicaron mecanismos específicos de la enfermedad. Además, se investigaron las asociaciones entre la integridad de la sustancia blanca y los antecedentes de síntomas psicóticos para fundamentar la homogeneidad de la anisotropía fraccional frente a un trasfondo clínicamente heterogéneo.

## Método

### Participantes

Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de los participantes y el estudio fue aprobado por los comités de revisión institucional del Hospital Hartford y de la Universidad de Yale. En conjunto, participaron 64 pacientes remitidos con trastorno bipolar I, 60 hermanos carnales sin trastorno bipolar y 46 individuos sanos demográficamente homologados (Tabla 1). Los pacientes se identificaron a través de clínicas ambulatorias e instalaciones de salud mental comunitarias en el área de Hartford. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron los siguientes: edad entre 18 y 70 años, diagnóstico de trastorno bipolar I según la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID – *Structured Clinical Interview for DSM-IV*) (20) y por lo menos un hermano carnal sin trastorno bipolar dispuesto a participar en el estudio. Los hermanos se incluyeron si tenían 10 años de diferencia de la edad del

TABLA 1. Características Demográficas y de la Muestra Clínica en un Estudio Sobre la Integridad de la Sustancia Blanca en el Trastorno Bipolar<sup>a</sup>

Características de la Muestra	Pacientes (N = 64)		Hermanos (N = 60)		Sujetos Sanos de Comparación (N = 46)		Análisis	
	Media/Mediana	DE/RIC	Media/Mediana	DE/RIC	Media/Mediana	DE/RIC	F	p
Edad (años)	31.69	11.38	30.35	12.50	30.07	10.63	0.57	0.45
Educación (años)	14.22	1.82	14.22	1.92	14.52	2.04	0.61	0.44
Cálculo del IQ <sup>b</sup>	103.68	14.53	104.55	14.87	107.67	13.96	1.85	0.18
Síntomas actuales								
Puntaje de la Escala de Hamilton para la Calificación de la Depresión <sup>c</sup>	2.00	4.00	0.00	1.00	0.00	0.00		
Puntaje de la Escala de Young para la Calificación de la Manía <sup>c</sup>	1.00	4.00	0.00	1.00	0.00	0.00		
Puntaje de la Escala Breve de Calificación en Psiquiatría <sup>c</sup>	27.00	5.00	25.00	2.00	24.00	1.00		
Curso clínico								
Edad al inicio de la manía (años) <sup>c,d</sup>	18.00	5.00						
Duración de la enfermedad (años) <sup>c,d</sup>	10.00	12.75						
Puntaje de gravedad de la psicosis de la LDPS <sup>c</sup>	3.00	8.00						
	N	%	N	%	N	%	x <sup>2</sup>	p
Género femenino	46	71.88	36	60.00	31	67.39	1.98	0.37
Diestro <sup>e</sup>	48	75.00	59	98.33	37	80.43		0.004
Episodio único de depresión mayor	2	3.13	2	3.33				
Depresión mayor recurrente	61	95.31						
Antecedentes de psicosis	30	46.88						
Uso de medicamentos <sup>f</sup>								
Estabilizador(es) del estado de ánimo	34	53.13						
Antidepresivo(s)	28	43.75	9	15.00	1	2.17		
Antipsicótico(s) atípico(s)	23	35.94						
Ansiolítico(s) / benzodiazepina(s)	23	35.94	3	5.00				
Litio	12	18.75						
Sin medicamento	11	17.19						
Estimulante(s)	3	4.69	5	8.33				
Diagnósticos comórbidos								
Cualquier trastorno de ansiedad <sup>e</sup>	30	46.88	5	8.33	2	4.35		10 <sup>-8</sup>
Cualquier trastorno de uso de alcohol <sup>e</sup>	33	51.56	7	11.67	2	4.35		10 <sup>-9</sup>
Cualquier trastorno de abuso de sustancias <sup>e,g</sup>	29	45.31	6	10.00	3	6.52		10 <sup>-7</sup>
Dependencia de la nicotina, actual <sup>e</sup>	21	32.81	9	15.00	3	6.52		0.002

<sup>a</sup> DE = Desviación Estándar; LDPS (*Lifetime Dimension of Psychotic Symptoms Scale*) = Escala de las Dimensiones de por Vida de los Síntomas Psicóticos (este puntaje compuesto se calculó sumando los puntajes de la subescala de síntomas psicóticos positivos y la subescala de esquizofrenia); RIC = Rango Intercuartil.

<sup>b</sup> IQ completo según el WAIS.

<sup>c</sup> Los datos no están distribuidos normalmente y el RIC se reporta en lugar de la DE y, cuando es pertinente, la prueba de Kruskal-Wallis con chi cuadrada.

<sup>d</sup> La edad al inicio de la enfermedad y la duración de la misma se calcularon a partir del primer episodio maniaco.

<sup>e</sup> Como resultado de los números pequeños por célula, se llevaron a cabo pruebas exactas de Fisher en lugar de pruebas de chi cuadrada.

<sup>f</sup> Ninguno de los pacientes se trató con antipsicóticos típicos.

<sup>g</sup> Antecedentes de abuso o dependencia de cannabis, cocaína, anfetaminas, alucinógenos, opiáceos, sedantes o ansiolíticos.

probando bipolar y no presentaban un diagnósticos del trastorno del espectro bipolar. Para incrementar la validez ecológica de la muestra, los pares de hermanos no se excluyeron por trastornos de ansiedad, por un episodio aislado de depresión mayor o por abuso o dependencia pretéritos de sustancias. Los sujetos de comparación, sanos y sin parentesco, se incluyeron si no tenían antecedentes de trastornos psiquiátricos del eje I según valoración hecha mediante la SCID ni una historia familiar de trastornos psicóticos o del estado de ánimo. Los participantes se excluyeron por abuso o dependencia del alcohol o las drogas en los seis meses anteriores, por antecedentes de trastornos neurológicos o médicos importantes o por un IQ < 70 según valoración del WAIS (21). Entre los pacientes, la eutimia se estableció mediante la Escala de Hamilton para la Calificación de la Depresión (HAM-D – *Hamilton Depression Rating Scale*) (22), la Escala de Young para la Calificación de la Manía (23), la Escala Breve de Calificación en Psiquiatría (BPRS – *Brief Psychiatric Rating Scale*) (24), y a través de revisiones diagnósticas de casos.

La gravedad del historial de psicosis se evaluó con la Escala de Dimensiones de por Vida de los Síntomas Psicóticos (25), un sistema dimensional cuidadosamente validado para evaluar los rasgos longitudinales de los síntomas afectivos y psicóticos.

### Adquisición de las Imágenes

Las imágenes se recopilaron en el Centro de Investigación en Neuropsiquiatría Olin del Instituto Living usando un escáner Siemens Allegra 3-T. Las imágenes por RM ponderadas en difusión se adquirieron usando una imagen eco-planar en un solo disparo (TR = 6,300 ms, TE = 81 ms, campo de visión = 22 x 22 cm, matriz = 128 x 128, y tamaño de los vóxeles = 1.7 x 1.7 x 3.0 mm) con una secuencia de espín-eco de doble reenfoque para minimizar la distorsión inducida por corrientes de Foucault. Los volúmenes de difusión ponderada se adquirieron en 55 direcciones de gradiente no colineales a dos valores ponderadores de difusión (b = 0 y b = 800 segundos/mm<sup>2</sup>),

precedidos por tres imágenes sin ponderación de difusión ( $b = 0$ ). Cada adquisición duró 6.2 minutos y contenía 58 volúmenes, con 45 cortes axiales intercalados contiguos por volumen (espesor del corte, 3 mm) que cubrían el cerebro completo.

### Procesamiento de Imágenes

Los datos se convirtieron al formato NIFTI usando MRICron y se preprocesaron recurriendo a las herramientas estándar de la Librería de Programas Informáticos de la FMRIB (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FDT>). Las imágenes se corrigieron por movimiento de los sujetos y por corrientes de Foucault, alineando los volúmenes de difusión ponderada con el primer volumen- $b_0$  de cada sujeto. Se aplicó la herramienta de extracción cerebral de la Librería de Programas Informáticos de FMRIB para remover el tejido no cerebral. A continuación, se calcularon los autovectores de difusión, los autovalores y la anisotropía fraccional. Los mapas resultantes se inspeccionaron visualmente. Tres estudios de imagen (un paciente bipolar, un hermano y un sujeto de comparación) se excluyeron debido a la interrupción de la señal y cuatro individuos (dos pacientes bipolares y dos sujetos de comparación) se excluyeron debido a la presencia de hiperintensidades.

### Estadísticas Espaciales Basadas en los Tractos

Los 170 mapas de anisotropía fraccional se procesaron de acuerdo a la vía convencional (26). En resumen, las imágenes se erosionaron y se registraron de manera lineal y no lineal en un espacio estándar. Las imágenes de la anisotropía fraccional se sometieron a binarización ( $> 0$ ) y se combinaron para crear una máscara específica para el estudio que contenía exclusivamente vóxeles presentes en cada imagen. Los mapas se enmascararon, promediaron y “adelgazaron”, y el umbral se estableció en  $> 0.2$  para crear una plantilla-esqueleto (*skeleton template*) específica para el estudio. En cada individuo, el máximo vóxel cerca de cada vóxel en la plantilla-esqueleto se proyectó sobre esta plantilla usando un mapa de distancia, que asegura que el mismo vóxel sólo se proyecte sobre el esqueleto una vez y que la probabilidad de que un vóxel se proyecte se reduce con la distancia creciente de la plantilla (26). Esto da como resultado un esqueleto por sujeto, el cual contiene los centros de la sustancia blanca de cada individuo.

Las pruebas vóxel a vóxel entre los pacientes y los sujetos de comparación y entre los hermanos no afectados y los sujetos de comparación se llevaron a cabo usando el método de intensificación de conglomerados libre de umbral (*threshold-free cluster enhancement*) (Librería de Programas Informáticos de la FMRIB – Aleatoria) (27). Corregimos los valores  $p$  para múltiples comparaciones de acuerdo con la tasa de error a nivel familiar por 5,000 permutaciones a través de los grupos. Para todas las comparaciones vóxel a vóxel, la edad, la edad al cuadrado y el sexo se incluyeron como covariables y se usó un umbral de significancia de  $p < 0.05$ , con el error a nivel familiar corregido. Sólo se reportaron los conglomerados que contenían más de 10 vóxeles significativos contiguos. Los vóxeles significativos se ubicaron en las estructuras anatómicas recurriendo a un atlas estándar (28,29), seguido de una herramienta de escrutinio de un atlas automático, “autoaq” (<http://brainder.org/2012/07/30/automaticatlas-queries-in-fsl/>). Como validación cruzada, las estadísticas basadas en vóxeles también se evaluaron usando estadísticas tradicionales de “ampliación de conglomerados” con un umbral de formación de conglomerados de  $t > 2$ .

Nuestra muestra contenía 108 hermanos carnales (54 pares) y las correlaciones intraclases se calcularon para los valores promedio dentro de conglomerados de paciente significativo  $<$  sujeto de comparación y hermano  $<$  sujeto de comparación como índice de familiaridad.

### Análisis de la Región de Interés

Para ampliar nuestro análisis a nivel de vóxeles, se examinaron las regiones de interés derivadas de los atlas en tres categorías amplias:

1. Conexiones límbicas y frontotemporales: columna y cuerpo del fórnix, haz del cíngulo, el extremo hipocámpico del cíngulo, el fascículo uncinado y el fascículo longitudinal superior;

2. Tractos talámicos: las extremidades anterior, posterior y retrolenticular de la cápsula interna, la cápsula externa y las radiaciones talámicas posteriores; y

3. Regiones callosas: fórceps mayor y fórceps menor.

Ver el suplemento de datos que acompaña la edición en línea de este artículo para los métodos detallados.

Para cada región de interés, las diferencias entre los pacientes y los sujetos de comparación y entre los hermanos y los sujetos de comparación se pusieron a prueba en modelos lineales mixtos separados donde se tomó el hemisferio como el factor intrasujeto y la edad, la edad al cuadrado y el sexo como las covariables. Para los tractos callosos, se calcularon modelos mixtos con la subregión como el factor intrasujeto. En cuanto al fórnix, se calcularon los modelos lineales generales con el grupo, la edad, la edad al cuadrado y el sexo como variables independientes. Corregimos los valores  $p$  correspondientes a las pruebas múltiples según la tasa de falso descubrimiento.

Los coeficientes de relación intraclase entre los pares de hermanos se calcularon separadamente para la anisotropía fraccional promedio dentro de cada región. Las estadísticas se calcularon en R, versión 2.15.1 (<http://www.r-project.org/>).

### Correlaciones con Criterios Clínicos de Valoración y Factores de Confusión Potenciales

Dentro del grupo de pacientes, se calcularon las correlaciones de rango de Spearman entre la duración a partir del primer episodio maniaco y la anisotropía fraccional promedio a través del esqueleto y dentro de los conglomerados significativos. También examinamos el grado en que los efectos de la duración de la enfermedad, de la duración de la enfermedad al cuadrado y la edad eran mutuamente independientes, al incluir la edad, el sexo y la edad al cuadrado en la regresión.

La gravedad de los antecedentes de los síntomas psicóticos se calculó sumando los puntajes de cada paciente en cuanto los síntomas positivos y las subescalas de esquizofrenia de la Escala de las Dimensiones de por Vida de los Síntomas Psicóticos. La raíz cuadrada de este puntaje compuesto (para corregir el sesgo positivo en la distribución) se introdujo en los modelos lineales generales sobre anisotropía fraccional promedio a través del esqueleto y dentro de los conglomerados significativos.

Los efectos de la medicación se examinaron comparando los valores extraídos de la anisotropía entre los subgrupos de pacientes que en ese momento estaban usando diferentes clases de medicamentos: antipsicóticos, litio, otros estabilizadores del ánimo y antidepresivos.

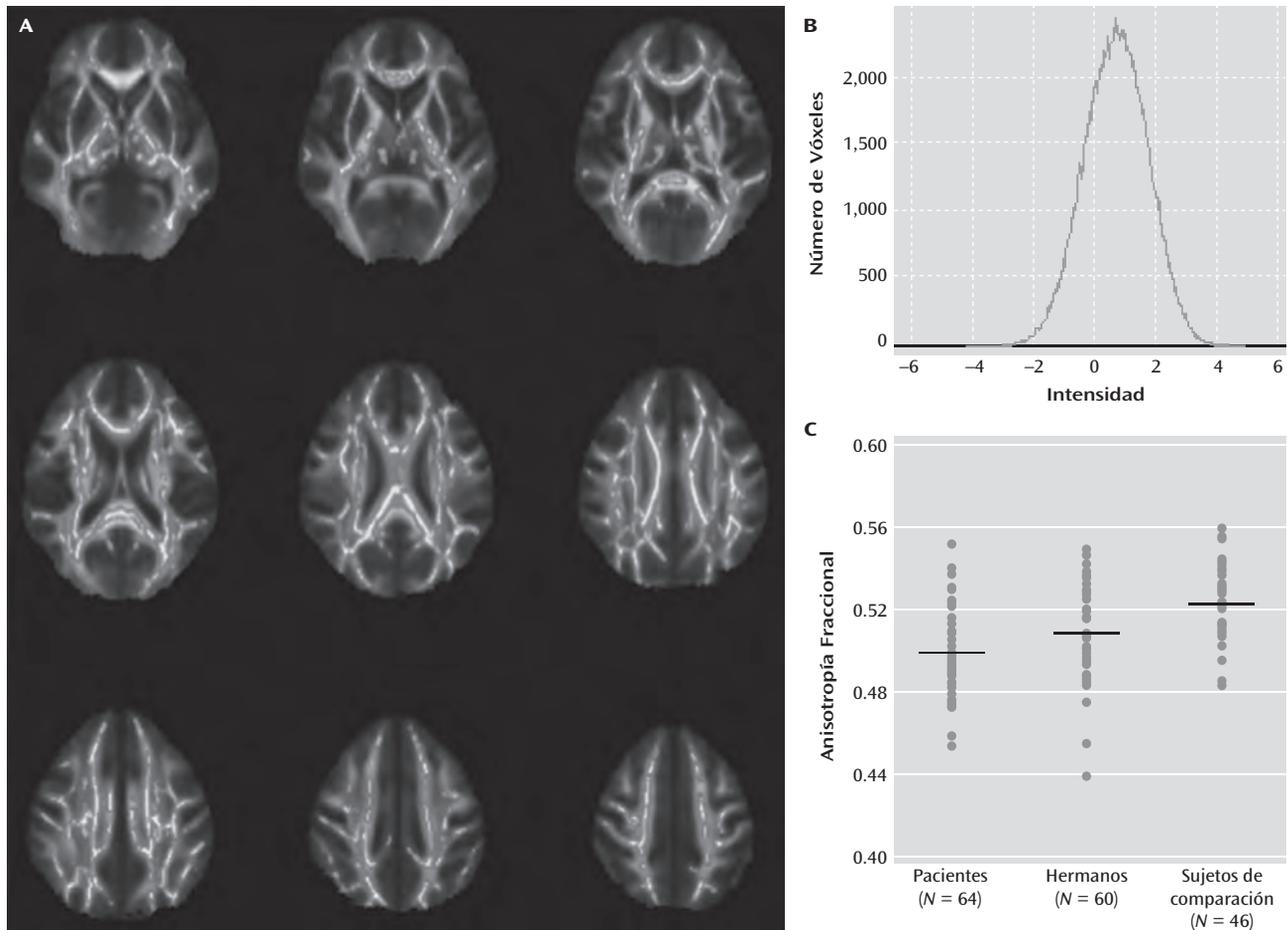
Los efectos del uso actual de nicotina, de los trastornos de ansiedad y de los antecedentes de abuso de alcohol y sustancias se examinaron usando modelos lineales generales con los valores extraídos de la anisotropía fraccional como variables dependientes.

## Resultados

### Efectos Diagnósticos

Las comparaciones vóxel a vóxel indicaron que los individuos con trastorno bipolar desplegaban una anisotropía fraccional reducida a través del esqueleto en siete conglomerados (Figura 1A y ver Tabla S1 en el suplemento de datos en línea;  $p < 0.05$ , error familiar corregido;  $g1 = 105$ ). No encontramos vóxeles en los cuales la anisotropía fraccional estuviera incrementada en los pacientes en relación con los sujetos sanos de comparación. Las estadísticas  $t$  en el interior de los conglomerados estuvieron entre 0.83 y 4.89 y el histograma de vóxeles en el esqueleto estuvo distribuido simétricamente con un pico en  $t = 0.74$  (Figura 1B), lo cual sugiere que el efecto fue sutil pero espacialmente consistente. En congruencia con esta observación, la anisotropía fraccional promedio extraída a

FIGURA 1. Comparaciones Voxel a Voxel en un Estudio Sobre la Integridad de la Sustancia Blanca en el Trastorno Bipolar<sup>a</sup>



<sup>a</sup> El panel A representa el análisis voxel a voxel que muestra una anisotropía fraccional reducida en los pacientes bipolares en relación con los sujetos sanos de comparación ( $p < 0.05$ , error familiar corregido; estadísticas espaciales basadas en los tractos llenados). El panel B representa un histograma de estadísticas  $t$  brutas de todos los vóxeles en la máscara esqueleto. El panel C representa la anisotropía fraccional promedio extraída dentro del conglomerado significativo por individuo.

través de toda la máscara esqueleto estuvo significativamente reducida en los pacientes ( $t = 3.26$ ,  $gl = 105$ ,  $p < 0.002$ ). Usando el método, más convencional, de la extensión de los conglomerados, encontramos tres conglomerados más pequeños restringidos a los vóxeles con los mayores tamaños de efecto en el cuerpo caloso y en las regiones parietales superiores (ver Figura S2 en el suplemento de datos en línea;  $p < 0.05$  error basado en la familia corregido;  $gl = 105$ ).

Se obtuvieron resultados similares cuando se examinaron únicamente individuos diestros, cuando se excluyeron pacientes con puntajes en la Escala de Young para la Calificación de la Manía o en la HAM-D  $> 7$  ( $N = 14$ ) y cuando no se efectuó una covarianza en cuanto a edad, edad al cuadrado y sexo.

Los análisis por región de interés también revelaron que los pacientes bipolares tenían una anisotropía significativamente reducida en la mayoría de las regiones ( $p < 0.05$ , tasa de falso descubrimiento corregida), incluyendo el cíngulo, los fascículos longitudinales superiores y todos los tractos talamocorticales excepto la porción retrolenticular de la cápsula interna (Tabla 2). No se encontraron interacciones grupo por hemisferio significativas.

#### Familiaridad de las Reducciones de la Anisotropía Fraccional en el Trastorno Bipolar

Al comparar los vóxeles dentro de los contrastes caso/comparación significativos, encontramos una anisotropía fraccional reducida en los hermanos no afectados ( $p < 0.05$ ; error familiar corregido;  $gl = 101$ ) en el esplenio y en el cuerpo del cuerpo caloso, las radiaciones talámicas posteriores, la corona radiada posterior, y el fascículo longitudinal superior izquierdo (Figura 2A y ver Tabla S2 en el suplemento de datos en línea). No encontramos vóxeles en los cuales la anisotropía tuviera un ascenso significativo en los hermanos en relación con los sujetos de comparación. El histograma de la estadística  $t$  en bruta mostró nuevamente una distribución simétrica, con el pico en  $t = 0.86$  (Figura 2B).

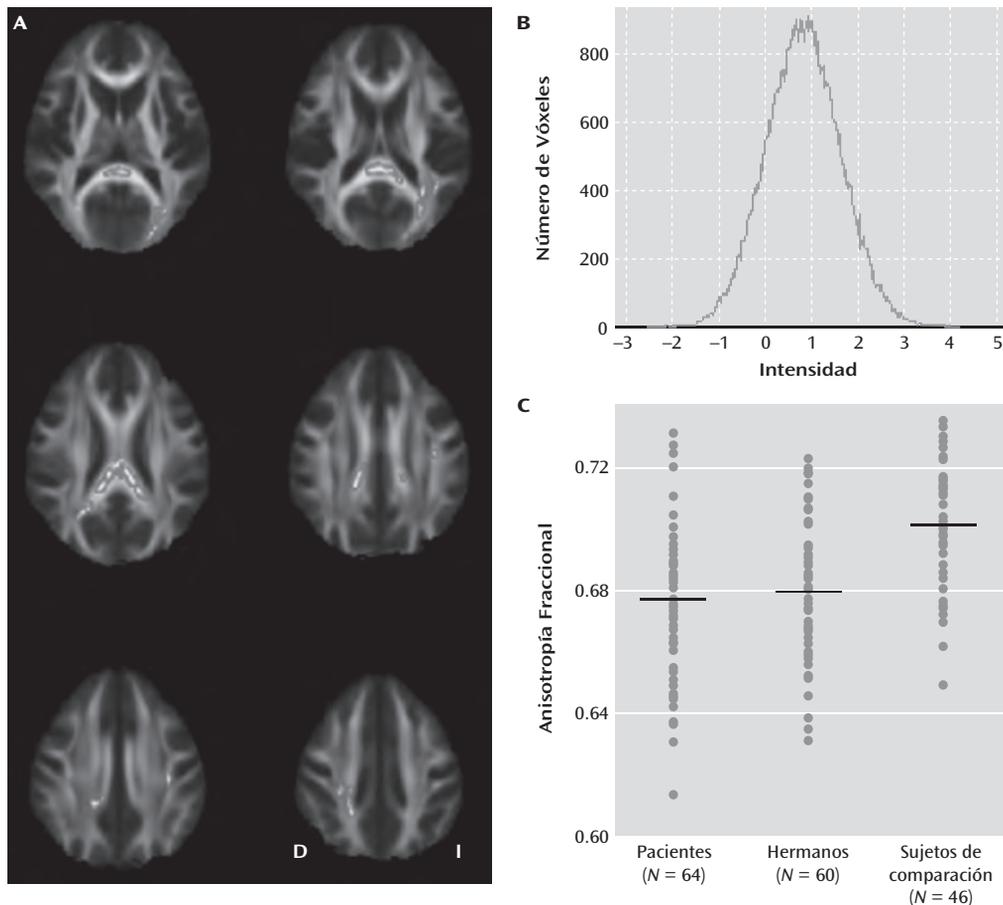
Se obtuvieron resultados similares cuando sólo se incluyeron individuos diestros, cuando se excluyeron los hermanos con una historia de depresión ( $N = 2$ ), cuando se excluyeron los dos hermanos con la anisotropía fraccional más baja, y cuando en el modelo se prescindió de las covariables edad, edad al cuadrado y sexo.

En los hermanos, el análisis por región de interés reveló una tendencia hacia una menor anisotropía en el fórcex y las radiaciones

TABLA 2. Diferencias Entre los Grupos en cuanto a la Anisotropía Fraccional Media de las Regiones de Interés Basadas en los Atlas<sup>a</sup>

Anisotropía fraccional	Sujetos de Comparación – Pacientes (gl = 105)			Sujetos de Comparación – Hermanos (gl = 101)		
	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>p</i> <sub>TFD</sub>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>p</i> <sub>TFD</sub>
Fórceps mayor y menor	1.88	0.06	0.08	2.00	0.05	0.27
Fórnix	2.06	0.04	0.06	1.13	0.26	0.68
Fascículo uncinado	1.29	0.20	0.22	0.56	0.58	0.68
Haz del cíngulo	2.31	0.02	0.04	0.64	0.52	0.68
Cíngulo hipocámpico	3.07	0.003	0.01	0.73	0.47	0.68
Radiaciones talámicas posteriores	3.64	0.0004	0.004	1.98	0.05	0.25
Porción anterior de la cápsula interna	2.30	0.024	0.04	0.02	0.98	0.98
Porción posterior de la cápsula interna	2.16	0.03	0.05	0.63	0.53	0.68
Cápsula retrolenticular interna	0.58	0.56	0.56	0.50	0.62	0.68
Cápsula externa	2.77	0.007	0.02	1.42	0.16	0.58
Fascículo longitudinal superior	3.37	0.001	0.006	0.99	0.33	0.68

<sup>a</sup> TFD = Tasa de Falso Descubrimiento.

FIGURA 2. Comparaciones Voxel a Voxel en un Estudio Sobre la Integridad de la Sustancia Blanca en el Trastorno Bipolar<sup>a</sup>

<sup>a</sup> El panel A representa el análisis voxel a voxel que muestra una anisotropía fraccional reducida en los hermanos no afectados ( $p < 0.05$ , error familiar corregido; dentro del paciente anterior < máscara del conglomerado de comparación; estadísticas espaciales basadas en los tractos llenados). El panel B representa un histograma de estadísticas *t* brutas de todos los vóxeles en el conglomerado significativo caso-comparación. El panel C representa la anisotropía fraccional promedio dentro del conglomerado significativo por individuo.

talámicas posteriores, que no fueron significativas a una tasa de falso descubrimiento del 5% (Tabla 2). No se encontraron interacciones hemisferio por grupo significativas.

La anisotropía fraccional promedio dentro del conglomerado caso-comparación (Figura 1A) para los hermanos no afectados se situó en un punto intermedio entre el grupo de comparación ( $t = 3.32$ ,

$p = 0.001$ ,  $gl = 105$ ) y sus hermanos afectados ( $t = 3.21$ ,  $p = 0.0085$ ,  $gl = 109$ ; Figure 1B).

La anisotropía fraccional estuvo altamente correlacionada entre los hermanos con correlaciones significativas entre clases ( $p < 0.05$ , tasa de falso descubrimiento corregida) para la mayoría de las regiones excepto la cápsula interna retrolenticular derecha, el cíngulo derecho y los tractos callosos, que se correlacionaron a nivel de tendencia (Tabla 3).

**Asociaciones con Parámetros Clínicos**

La duración de la enfermedad tuvo una correlación negativa con la anisotropía fraccional promedio a través del esqueleto completo ( $r_s = -0.41$ ,  $p = 0.0008$ ) y con la anisotropía fraccional promedio en el conglomerado caso-comparación ( $r_s = -0.54$ ,  $p < 10^{-5}$ ) y en el conglomerado hermano-comparación ( $r_s = -0.41$ ,  $p = 0.0008$ ). La edad se correlacionó negativamente con las medidas de la anisotropía fraccional extraída ( $-0.16 > r_s > -0.33$ ) y con la duración de la enfermedad ( $r_s = 0.86$ ). En un modelo lineal general que incluyó a la edad, edad al cuadrado y sexo, el efecto de la duración de la enfermedad permaneció altamente significativo en la anisotropía fraccional promedio a través del esqueleto ( $t = -2.93$ ,  $gl = 58$ ,  $p = 0.0049$ ), en el conglomerado caso-comparación ( $t = -3.58$ ,  $gl = 58$ ,  $p = 0.0007$ ), y el conglomerado hermano-comparación ( $t = -2.15$ ,  $gl = 58$ ,  $p = 0.036$ ), lo cual demuestra que esta relación es ampliamente independiente

de la edad. Añadir un efecto cuadrático de la duración de la enfermedad ( $t = 1.70$ ,  $p = 0.09$ ) no cambió la asociación lineal anterior entre la duración de la enfermedad y la anisotropía fraccional.

Encontramos un efecto significativo de los puntajes en las Dimensiones de por Vida de los Síntomas Psicóticos sobre la anisotropía fraccional promedio en el esqueleto completo ( $t = -2.17$ ,  $gl = 58$ ,  $p = 0.034$ ), en el conglomerado caso-comparación ( $t = -2.13$ ,  $gl = 58$ ,  $p = 0.037$ ), y en el conglomerado hermano-comparación ( $t = -2.66$ ,  $gl = 58$ ,  $p = 0.010$ ). Este efecto fue independiente de la duración de la enfermedad, que no tuvo una correlación significativa con la gravedad de por vida de los síntomas psicóticos.

**Efectos de la Medicación y los Trastornos Comórbidos**

No encontramos efectos significativos del uso de antipsicóticos, antidepresivos, litio o estabilizadores del estado de ánimo sobre la anisotropía fraccional promedio en el esqueleto completo ni al interior de cualquiera de los conglomerados (en todos los casos,  $t < 1.82$ ,  $gl = 58$ ,  $p > 0.08$ ). De igual forma, los pasados diagnósticos de abuso o dependencia de alcohol o sustancias no afectaron significativamente la anisotropía fraccional (en todos los casos,  $t < 0.91$ ,  $gl = 167$ ,  $p > 0.36$ ). Los antecedentes de trastornos de ansiedad de por vida estuvieron asociados con una anisotropía fraccional reducida en el conglomerado caso-control ( $t = 2.15$ ,  $gl = 167$ ,  $p = 0.03$ ), pero cuando se hizo la covarianza para los trastornos de ansiedad,

**TABLA 3. Coeficientes de Correlación Intraclase Entre los Hermanos en un Estudio Sobre la Integridad de la Sustancia Blanca en el Trastorno Bipolar<sup>a</sup>**

Tracto o Región de la Sustancia Blanca	Coefficiente de Correlación entre Clases	<i>p</i>	<i>p</i> <sub>TFD</sub>
Fascículo uncinado izquierdo	0.28	0.02	0.03*
Fascículo uncinado derecho	0.38	0.002	0.006**
Haz del cíngulo izquierdo	0.48	0.001	0.005**
Haz del cíngulo derecho	0.19	0.08	0.09
Cíngulo izquierdo (hipocámpico)	0.36	0.003	0.008**
Cíngulo derecho (hipocámpico)	0.40	0.001	0.005**
Fascículo longitudinal superior izquierdo	0.45	0.0002	0.001**
Fascículo longitudinal superior derecho	0.48	0.0004	0.001**
Cápsula externa izquierda	0.27	0.02	0.03*
Cápsula externa derecha	0.31	0.01	0.02*
Porción anterior izquierda de la cápsula interna	0.47	0.0002	0.001**
Porción anterior derecha de la cápsula interna	0.36	0.004	0.008**
Porción posterior izquierda de la cápsula interna	0.34	0.005	0.01**
Porción posterior derecha de la cápsula interna	0.33	0.006	0.01**
Cápsula interna retrolenticular izquierda	-0.04	0.61	0.61
Cápsula interna retrolenticular derecha	0.21	0.06	0.07
Radiación talámica posterior izquierda	0.23	0.05	0.06
Radiación talámica posterior derecha	0.35	0.004	0.008**
Fórceps mayor	0.22	0.06	0.06
Fórceps menor	0.31	0.05	0.06
Fórnix (columna y cuerpo)	0.36	0.003	0.008**
Esqueleto entero de estadísticas espaciales basadas en los tractos	0.37	0.003	
Hermano < conglomerado de comparación	0.44	0.0004	
Paciente < conglomerado de comparación	0.40	0.001	

<sup>a</sup> TFD = Tasa de Falso Descubrimiento.

\* *p*<sub>TFD</sub> < 0.05. \*\* *p*<sub>TFD</sub> < 0.01.

las diferencias entre los pacientes y los sujetos de comparación ( $t = 4.77$ ,  $gl = 104$ ,  $p < 10^{-5}$ ) y entre los hermanos y los sujetos de comparación ( $t = 3.34$ ,  $gl = 100$ ,  $p = 0.001$ ) siguieron siendo significativas. Finalmente, los fumadores activos tenían una anisotropía fraccional promedio significativamente más baja dentro del conglomerado significativo caso-control ( $t = 2.3$ ,  $gl = 167$ ,  $p = 0.02$ ). Sin embargo, cuando ajustamos por estatus de tabaquismo, la anisotropía fraccional dentro del conglomerado caso-control permaneció significativamente disminuida en los pacientes ( $F = 5.36$ ,  $gl = 104$ ,  $p < 10^{-6}$ ) y los hermanos ( $t = 3.35$ ,  $gl = 100$ ,  $p = 0.001$ ). En conjunto, estos análisis muestran que el uso de medicamentos, el abuso o dependencia de sustancias y los trastornos de ansiedad comórbidos no pueden explicar por sí solos las diferencias grupales observadas con respecto a la anisotropía fraccional.

## Discusión

En el más amplio estudio hasta la fecha, hasta donde sabemos, de imágenes con tensor de difusión sobre trastorno bipolar, encontramos reducciones generalizadas de la integridad de la sustancia blanca en los pacientes, mismas que se correlacionaron con la duración de la enfermedad y la gravedad de los antecedentes de por vida de síntomas psicóticos. Estos resultados son congruentes con previos estudios histológicos e imagenológicos sobre el trastorno bipolar (7,14). Encontramos reducciones similares, pero más sutiles, en la anisotropía fraccional en los hermanos no afectados. Los valores de anisotropía fraccional también tuvieron una alta correlación entre los hermanos, lo cual guarda congruencia con los reportes de la alta heredabilidad de estos parámetros (9,10). En conjunto, estos resultados sugieren que la integridad de la sustancia blanca juega un papel importante en la patología del trastorno bipolar y apoyan la validez de la tesis de la integridad de la sustancia blanca como un endofenotipo para esta enfermedad.

La estructura de la sustancia blanca constituye un fenotipo intermedio atractivo para los trastornos bipolares y, potencialmente para el espectro más amplio de la psicosis, por varias razones: la integridad de la sustancia blanca se mide de manera confiable usando imágenes con tensor de difusión (30); está directamente relacionada con las teorías relevantes sobre desconectividad (31,32); continúa madurando a lo largo de la adolescencia y el comienzo de la década de los veinte (33), que corresponde a la edad típica del inicio de los síntomas, y alude a vías moleculares putativamente implicadas en el trastorno (4,34). Dadas la alta heredabilidad de la anisotropía fraccional (9,10) y nuestras observaciones de las reducciones en los parientes no afectados y las elevadas correlaciones intracase entre los hermanos, postulamos que un conjunto compartido de genes es responsable de las anomalías de la sustancia blanca y el riesgo de trastorno bipolar. Esta noción está apoyada por un estudio de gemelos que muestra las correlaciones genéticas entre el trastorno bipolar y el volumen total de la sustancia blanca (35) y por la menor expresión de los genes relacionados con la sustancia blanca en pacientes con trastorno bipolar (3). Desde una perspectiva más especulativa, los hallazgos presentes guardan congruencia con la noción de que la integridad de la sustancia blanca funge como mediador en los efectos de los genes de riesgo sobre el fenotipo clínico. De ser así, investigar la integridad de la sustancia blanca en estudios moleculares y celulares podría proporcionar

conocimientos nuevos sobre las vías biológicas descendentes y sobre los mecanismos de los genes de riesgo y podría redundar, en última instancia, en la identificación de nuevas dianas para los medicamentos. Alternativamente, un incremento en la frecuencia de los alelos de riesgo para otras condiciones heredables (por ej., la hipertensión) en los pacientes bipolares podría afectar indirectamente la integridad de la sustancia blanca. Por lo tanto, se justifica el estudio adicional de la identificación genética y de los efectos genéticos para entender mejor la pleiotropía potencial entre el trastorno bipolar y la sustancia blanca.

Aunque más de 25 estudios han reportado una anisotropía fraccional anormal en pacientes bipolares, las ubicaciones de los efectos reportados son heterogéneas. En consonancia con las teorías de la neurociencia cognitiva sobre la regulación de las emociones y del estado de ánimo (32,36), los hallazgos más minuciosamente descritos se encuentran dentro del lóbulo frontal y sus conexiones con las estructuras mediales temporales y el tálamo (4,7). Sin embargo, hay déficits de sustancia blanca reportados en igual número fuera de estas regiones (7,14). En los parientes no afectados, tres estudios mostraron efectos localizados (11,13,14) y uno indicó un efecto global (15). Nuestros presentes resultados vóxel a vóxel y en el análisis por región de interés también sugieren la presencia de perturbaciones generalizadas en la sustancia blanca de los pacientes, mientras que los efectos en los hermanos se restringieron primordialmente al splenio del cuerpo caloso, las radiaciones talámicas posteriores y el fascículo longitudinal superior izquierdo. Estos resultados podrían reflejar una auténtica ubicación de la influencia familiar en estas regiones, implicando que las reducciones en la anisotropía fraccional en otras áreas están determinadas por factores específicos de la enfermedad. Alternativamente, esta ubicación aparente podría reflejar un sesgo estadístico de sensibilidad que favorezca los haces de fibras amplios y bien definidos que permitan la detección de efectos más sutiles en hermanos no afectados. Varias observaciones favorecen la segunda explicación, incluyendo aquéllas de una muestra igualmente amplia (15). Primero, la anisotropía fraccional promedio extraída del conglomerado caso-control completo, que abarcó más de la mitad del esqueleto basado en los tractos, estaba significativamente reducida en los hermanos (Figura 2). Segundo, el giro simétricamente inclinado hacia la derecha del histograma de las estadísticas  $t$  indica un efecto espacialmente consistente. Tercero, el análisis por región de interés reveló por lo menos una anisotropía fraccional marginalmente disminuida en todas las regiones de interés excepto las extremidades anteriores de la cápsula interna en los parientes no afectados. Finalmente, los datos histológicos indican que la expresión de los genes relacionados con los oligodendrocitos es altamente homogénea a través del cerebro (37), lo cual sugiere que un conjunto común de genes tiene influencia sobre la integridad de la sustancia blanca a lo largo del cerebro. Por lo tanto, mientras que nuestros resultados sugieren que el aspecto familiar de las reducciones en la anisotropía fraccional está restringido a un conjunto de tractos específicos, no podemos descartar la existencia de un efecto más global enmascarado por la sensibilidad diferencial a través del esqueleto de la sustancia blanca.

Es de notar que ninguno de los estudios que reportan efectos localizados en los parientes sin afectar empleó el método de intensificación de conglomerados libre de umbral como se hizo aquí y en el estudio de 2011 por Sprooten *et al.* (15), a pesar de que es más

sensible que otros métodos estadísticos vóxel a vóxel, particularmente en el caso de un efecto sutil, pero espacialmente extendido (27). Una falta de sensibilidad a este tipo de señal podría explicar las inconsistencias espaciales de estudios previos, además del pequeño tamaño de la muestra y la heterogeneidad.

Encontramos asociaciones altamente significativas entre la anisotropía fraccional y la duración de la enfermedad, lo cual implica un componente específico de la enfermedad. Estos resultados podrían representar un aspecto diferencial de envejecimiento o neurodegenerativo de la enfermedad que requeriría de estudios longitudinales para investigar más a fondo (38). Adicionalmente, mostramos una asociación negativa entre la gravedad de los síntomas psicóticos y la anisotropía fraccional, que guarda consistencia con hallazgos previos en el sentido de que la historia de la psicosis en el trastorno bipolar está asociada con anomalías en la conectividad funcional prefrontal y frontolímbica (18). Estas asociaciones clínicas implican que los déficits más graves en la conectividad estructural y funcional podrían ser responsables del subtipo psicótico del trastorno bipolar.

Debemos mencionar algunas limitaciones metodológicas. Primero, los hermanos no afectados estaban en su mayoría más allá de la edad típica de inicio del trastorno bipolar. Por lo tanto, aparte de los efectos familiares, la presencia de factores protectores en los hermanos no afectados no puede, en un sentido estricto, descartarse. Sin embargo, los hermanos no afectados tenían valores de anisotropía fraccional intermedios entre los sujetos de comparación y los pacientes, lo cual parece incompatible con efectos pronunciados de resiliencia. Segundo, un diseño que incluye hermanos no puede separar técnicamente los efectos genéticos de los efectos ambientales comunes. No obstante, estudios previos sobre gemelos (10) y sobre genealogía (9) han establecido que el componente del ambiente habitual en la anisotropía fraccional es entre pequeño e insignificante. Tercero, con respecto a las imágenes por difusión, varios experimentos han mostrado que la anisotropía fraccional es sensible a varios tipos de patología en la sustancia blanca, incluyendo daño en la mielina, desorganización axonal, fibras incoherentes y densidad de empaquetamiento (5,6). Así, mientras que se ha validado la interpretación de la anisotropía fraccional como un índice general de la integridad de la sustancia blanca, no puede distinguir entre detrimentos microestructurales específicos. Finalmente, las estadísticas espaciales basadas en los tractos optimizan el registro de la anatomía de la sustancia blanca, permitiendo las comparaciones vóxel a vóxel no sesgadas sin una selección de la región *a priori*, pero se mantienen sensibles a los errores de registro. Para localizar los resultados en relación con tractos específicos, son deseables métodos complementarios tales como la tractografía.

En resumen, los datos presentes confirman las reducciones globales significativas de la anisotropía fraccional en individuos afectados y las reducciones más sutiles en parientes no afectados. La anisotropía fraccional dentro de los tractos de interés y dentro de conglomerados significativos tuvo una alta correlación entre los hermanos, lo cual apoya la existencia de un componente familiar subyacente significativo. En conjunto, estos resultados confirman el hecho de que la sustancia blanca juega un papel importante en el trastorno bipolar e impulsan su uso como un endofenotipo en los estudios genéticos sobre el trastorno.

Recibido el 24 de noviembre de 2012; revisiones recibidas el 27 de febrero y el 29 de marzo de 2013; aceptado el 11 de abril de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12111462). Del Olin Neuropsychiatry Research Center, Institute of Living, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut; los Departments of Psychiatry y Neurobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; McConnell Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, Canadá; y el Maryland Psychiatric Research Center, Department of Psychiatry, University of Maryland School of Medicine, Baltimore. Dirigir la correspondencia a la Dra. Sprooten (emma.sprooten@yale.edu).

El Dr. Winkler ha recibido una beca doctoral de GlaxoSmithKline. El Dr. Pearlson ha recibido emolumentos por consultorías de Bristol-Myers Squibb. Los otros autores no declaran relaciones financieras con intereses comerciales.

Financiado por la subvención RO1 MH080912 (D.C.G., investigador principal).

Los autores agradecen a todos los voluntarios sanos, a los pacientes y a sus familias por participar en este estudio.

## Referencias

1. Vostrikov VM, Uranova NA, Orlovskaya DD: Deficit of perineuronal oligodendrocytes in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Res* 2007; 94:273-280
2. Regenold WT, Phatak P, Marano CM, Gearhart L, Viens CH, Hisley KC: Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar major depression. *Psychiatry Res* 2007; 151:179-188
3. Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, Starkey M, Webster MJ, Yolken RH, Bahn S: Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003; 362:798-805
4. Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR: A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34:533-554
5. Li J, Li X-Y, Feng D-F, Gu L: Quantitative evaluation of microscopic injury with diffusion tensor imaging in a rat model of diffuse axonal injury. *Eur J Neurosci* 2011; 33:933-945
6. Schmierer K, Wheeler-Kingshott CAM, Boulby PA, Scaravilli F, Altmann DR, Barker GJ, Tofts PS, Miller DH: Diffusion tensor imaging of post mortem multiple sclerosis brain. *Neuroimage* 2007; 35:467-477
7. Vederine F-E, Wessa M, Leboyer M, Houenou J: A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35:1820-1826
8. Gottesman II, Gould TD: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160:636-645
9. Kochunov P, Glahn DC, Lancaster JL, Winkler AM, Smith S, Thompson PM, Almasy L, Duggirala R, Fox PT, Blangero J: Genetics of microstructure of cerebral white matter using diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2010; 53:1109-1116
10. Chiang M-C, McMahon KL, de Zubicaray GI, Martin NG, Hickie I, Toga AW, Wright MJ, Thompson PM: Genetics of white matter development: a DTI study of 705 twins and their siblings aged 12 to 29. *Neuroimage* 2011; 54:2308-2317
11. Frazier JA, Breeze JL, Papadimitriou G, Kennedy DN, Hodge SM, Moore CM, Howard JD, Rohan MP, Caviness VS, Makris N: White matter abnormalities in children with and at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007; 9: 799-809
12. Chaddock CA, Barker GJ, Marshall N, Schulze K, Hall MH, Fern A, Walshe M, Bramon E, Chitnis XA, Murray R, McDonald C: White matter microstructural impairments and genetic liability to familial bipolar I disorder. *Br J Psychiatry* 2009; 194:527-534
13. Versace A, Ladouceur CD, Romero S, Birmaher B, Axelson DA, Kupfer DJ, Phillips ML: Altered development of white matter in youth at high familial risk for bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:1249-1259, 1259.e1
14. Mahon K, Burdick KE, Ikuta T, Braga RJ, Gruner P, Malhotra AK, Szeszko PR: Abnormal temporal lobe white matter as a biomarker for genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2013; 73:177-182
15. Sprooten E, Sussmann JE, Clugston A, Peel A, McKirdy J, Moorhead TWJ, Anderson S, Shand AJ, Giles S, Bastin ME, Hall J, Johnstone EC, Lawrie SM, McIntosh AM: White matter integrity in individuals at high genetic risk of bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2011; 70:350-356
16. Pearlson GD, Wong DF, Tune LE, Ross CA, Chase GA, Links JM, Dannals RF, Wilson AA, Ravert HT, Wagner HN Jr, DePaulo JR: In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:471-477
17. Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER, Honeycutt NA, Schretlen DJ, Pulver AE, Hopkins RO, Depaulo JR, Potash JB, Schweizer B, Yates KO, Kurian E, Barta PE,

- Pearlson GD: Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry* 2005; 57:633–639
18. Anticevic A, Brumbaugh MS, Winkler AM, Lombardo LE, Barrett J, Corlett PR, Kober H, Gruber J, Repovs G, Cole MW, Krystal JH, Pearlson GD, Glahn DC: Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar I disorder with psychosis history. *Biol Psychiatry* 2013; 73:565–573
  19. Glahn DC, Bearden CE, Barguil M, Barrett J, Reichenberg A, Bowden CL, Soares JC, Velligan DI: The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:910–916
  20. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW: Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders. New York, Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002
  21. Wechsler D: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. San Antonio, Psychological Corporation, 1999
  22. Hamilton M: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6:278–296
  23. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA: A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429–435
  24. Ventura J, Green MF, Shaner A, Liberman RP: Training and quality assurance with the Brief Psychiatric Rating Scale: “the drift busters.” *Int J Methods Psychiatr Res* 1993; 3:221–244
  25. Levinson DF, Mowry BJ, Escamilla MA, Faraone SV: The Lifetime Dimensions of Psychosis Scale (LDPS): description and interrater reliability. *Schizophr Bull* 2002; 28:683–695
  26. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TEJ: Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006; 31:1487–1505
  27. Smith SM, Nichols TE: Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence, and localization in cluster inference. *Neuroimage* 2009; 44:83–98
  28. Mori S, Faria AV, Van Zijl PCM, Oishi K: MRI Atlas of Human White Matter, 2nd ed. Amsterdam, Elsevier/Academic Press, 2011
  29. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, Hua K, Zhang J, Jiang H, Dubey P, Blitz A, van Zijl P, Mori S: Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage* 2007; 36:630–644
  30. Huang L, Wang X, Baliki MN, Wang L, Apkarian AV, Parrish TB: Reproducibility of structural, resting-state BOLD and DTI data between identical scanners. *PLoS ONE* 2012; 7:e47684
  31. Friston KJ, Frith CD: Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995; 3:89–97
  32. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM: The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry* 2005; 10:105–116
  33. Lebel C, Walker L, Leemans A, Phillips L, Beaulieu C: Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *Neuroimage* 2008; 40:1044–1055
  34. Sprooten E, Fleming KM, Thomson PA, Bastin ME, Whalley HC, Hall J, Sussmann JE, McKirdy J, Blackwood D, Lawrie SM, McIntosh AM: White matter integrity as an intermediate phenotype: exploratory genome-wide association analysis in individuals at high risk of bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2013; 206:223–231
  35. van der Schot AC, Vonk R, Brans RGH, van Haren NEM, Koolschijn PCMP, Nuboer V, Schnack HG, van Baal GCM, Boomsma DI, Nolen WA, Hulshoff Pol HE, Kahn RS: Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:142–151
  36. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, DelBello MP, Frangou S, McIntosh A, Phillips ML, Sussman JE, Townsend JD: The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model. *Bipolar Disord* 2012; 14:313–325
  37. Oldham MC, Konopka G, Iwamoto K, Langfelder P, Kato T, Horvath S, Geschwind DH: Functional organization of the transcriptome in human brain. *Nat Neurosci* 2008; 11:1271–1282
  38. Brambilla P, Glahn DC, Balestrieri M, Soares JC: Magnetic resonance findings in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28:443–467

## Tratamiento en Psiquiatría

# Dosificación de Lamotrigina para Pacientes Embarazadas Con Trastorno Bipolar

Crystal T. Clark, M.D., M.Sc.

Autumn M. Klein, M.D., Ph.D.

James M. Perel, Ph.D.

Joseph Helsel, B.S.

Katherine L. Wisner, M.D., M.S.

**Objetivo:** Hay poca información disponible sobre la necesidad de efectuar cambios en la dosificación de lamotrigina en mujeres embarazadas con trastorno bipolar. Los autores presentan datos nuevos sobre los niveles séricos de lamotrigina seriados en pacientes embarazadas en monoterapia con lamotrigina. También revisan la literatura sobre epilepsia con respecto al uso de lamotrigina durante el embarazo.

**Método:** Se obtuvieron muestras séricas de lamotrigina de ocho binomios madre-recién nacido en diferentes puntos temporales durante el embarazo y el periodo posparto.

**Resultados:** Todas las mujeres estaban tomando lamotrigina a lo largo del embarazo. Las razones nivel de suero/dosis fueron más bajas durante el embarazo que a lo largo del periodo posparto. Lamotrigina se tomó una vez al día a dosis que oscilaban entre los 100 y los 300 mg. A tres pacientes se les incrementó la dosis diaria en 50 mg en el curso del embarazo. El cambio en los niveles séricos de lamotrigina en el periodo posparto fluctuó entre una disminución del 30% y un incremento del 640% en comparación con el primer nivel obtenido durante el embarazo. Las razones nivel/dosis obtenidas dentro de las cuatro semanas posteriores al parto reflejaron un nivel medio en 402% más

alto que el nivel basal durante la gestación. En comparación con el tercer trimestre, la concentración sérica de lamotrigina aumentó en promedio un 154% dentro de las cinco semanas subsecuentes al parto. El aumento más dramático respecto al nivel sérico de lamotrigina inmediatamente después del parto ocurrió a las 1.5 semanas. El nivel sérico medio del cordón umbilical fue del 66%

del nivel sérico materno al momento del parto. El nivel sérico medio del lactante amamantado fue del 32.5% de los niveles séricos maternos.

**Conclusiones:** El patrón de los cambios de lamotrigina durante el embarazo en estas mujeres con trastorno bipolar fue consistente con el descrito en la literatura sobre epilepsia.

(*Am J Psychiatry* 2013; 170:1240–1247)

**E**l inicio típico del trastorno bipolar a principios de la década de los veinte años significa que muchas mujeres se enfrentan a esta enfermedad crónica durante su periodo reproductivo. Alguna vez se creyó que el embarazo tenía un efecto protector frente al trastorno bipolar (1); sin embargo, los estudios recientes sugieren que el embarazo es un periodo vulnerable con respecto a la recurrencia de los síntomas. En un estudio, se estimó que la discontinuación de los estabilizadores del estado de ánimo incrementaba el riesgo de recurrencia durante el embarazo en un 85% (2). En un estudio sobre la discontinuación de litio en mujeres embarazadas y no embarazadas, las tasas de recurrencia fueron similares a lo largo de un periodo de 40 semanas y se triplicaron durante el periodo posparto en comparación con mujeres no embarazadas (3), lo cual demuestra la propensión a la recidiva en el periodo inmediatamente posterior al parto (4).

Lamotrigina es un anticonvulsivo que ha sido aprobado por la Agencia Reguladora de Alimentos y Medicamentos de los EUA (FDA – *U.S. Food and Drug Administration*) para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. En comparación con otros anticonvulsivos, tiene un perfil de riesgo reproductivo favorable (5-8), y es la opción preferida para mujeres en edad reproductiva. Sin embargo, es mínima la información disponible sobre la utilidad de la supervisión de la dosis terapéutica en el manejo de mujeres embarazadas con trastorno bipolar o incluso para documentar la dosificación durante el embarazo. En este artículo presentamos los datos de los niveles séricos de lamotrigina en ocho mujeres grávidas con trastorno bipolar que participaron en un estudio observacional. Revisamos la literatura sobre la epilepsia con respecto al uso de lamotrigina durante el embarazo y resumimos su aplicación en mujeres con trastorno bipolar.

## Farmacocinética

### *Farmacocinética en el Embarazo*

En la mayoría de las mujeres embarazadas, la depuración de lamotrigina se incrementa (9-14). Lamotrigina se metaboliza primordialmente a través del hígado por glucoronidación (15,16), a diferencia de otros anticonvulsivos, que se eliminan primordialmente a través del sistema del citocromo P450 o se eliminan a través de los riñones. La uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A4 (UGT1A4) cataliza el 90% de la conjugación de lamotrigina (17). El metabolito más importante de lamotrigina, 2-*N*-glucuronida, se excreta a través de los riñones (16). El estradiol regula ascendentemente la expresión de UGT1A4 (18), lo cual incrementa la eliminación

de lamotrigina asociada con los niveles crecientes de estrógeno durante el embarazo (18). Los datos de pacientes que recibían anticonceptivos orales combinados han proporcionado mayor evidencia del efecto del estradiol sobre la depuración de lamotrigina, mostrando que es el estradiol, no los progestágenos, el que está asociado con la reducción de los niveles séricos de lamotrigina en > 50% (19). Ohman *et al.* (20) estudiaron a 15 mujeres con epilepsia tratadas con lamotrigina como monoterapia o con un tratamiento combinado de lamotrigina y un anticonvulsivo no interactivo durante 17 embarazos y las compararon con 20 mujeres no grávidas con epilepsia con lamotrigina como monoterapia. La proporción de 2-*N*-glucuronida a lamotrigina se incrementó hasta en un 175% en el tercer trimestre en comparación con la proporción a un mes después del parto, lo cual indica un incremento en la depuración de lamotrigina durante la etapa final del embarazo. Un mes después del parto, las proporciones medias de 2-*N*-glucuronida a lamotrigina de las participantes en posparto no fueron significativamente diferentes de aquellas de las mujeres no embarazadas de comparación, lo cual indica que la eliminación de lamotrigina regresó a la basal.

Fotopoulou *et al.* (17) hicieron un seguimiento prospectivo a nueve mujeres grávidas con epilepsia y reportaron que la eliminación de lamotrigina aumentaba en todos los trimestres hasta un sorprendente 248% sobre el nivel anterior al embarazo en el tercer trimestre. Estos hallazgos fueron congruentes con varios otros estudios (9-14,21). Los reportes de caso han identificado un declive lineal en las concentraciones de lamotrigina en plasma (9); sin embargo, varios ensayos han documentado una amplia variación entre los individuos en el patrón de concentraciones decrecientes de lamotrigina (11-14,21,22). A esta variación la influyen varios factores, entre ellos la etnicidad, el tabaquismo, los estados patológicos, los medicamentos concomitantes y los polimorfismos genéticos que afectan la glucoronidación (23).

La eliminación de lamotrigina se incrementa rápidamente dentro de los dos primeros meses del embarazo (12,13,21). Un estudio de 10 mujeres mostró una disminución en los niveles séricos de lamotrigina a través de las primeras 10 semanas de embarazo, con una concentración sérica media del 82% (DE = 14%) del nivel basal anterior al embarazo (12). De igual forma, Pennell *et al.* (13) analizaron los niveles totales de lamotrigina antes de la concepción y mensualmente durante el embarazo en 14 mujeres. La curva con mejor ajuste de la depuración de lamotrigina ascendió durante las 10 primeras semanas de embarazo y alcanzó la depuración pico a las 32 semanas. Las disminuciones en la concentración sérica de lamotrigina a través del embarazo incrementan el riesgo de recurrencia de los síntomas.

**Una mujer joven embarazada que recibe lamotrigina para el trastorno bipolar es referida a fin de establecer un manejo posológico óptimo de lamotrigina.**

La "Sra. L.", mujer caucásica de 22 años, casada, con trastorno bipolar I y un embarazo de 24 semanas se presenta a un programa psiquiátrico especializado en el periodo perinatal. Fue referida por su psiquiatra de la comunidad para una consulta sobre el manejo óptimo de lamotrigina durante el embarazo. La Sra. L. estaba eutímica con una dosis de 200 mg de lamotrigina una vez al día. Estuvo estable durante el año anterior al embarazo. Bajo el cuidado de su psiquiatra continuó tomando lamotrigina a lo largo de todo el embarazo porque "disfrutaba sentirse estable". Sus antecedentes respecto a los medicamentos incluían una falta de respuesta a aripiprazol y toxicidad al estar bajo tratamiento con litio.

El programa de investigación proporcionó a la Sra. L. y a su psiquiatra asesoría continua durante el embarazo y el periodo posparto. Se obtuvieron regularmente los niveles séricos de lamotrigina y evaluaciones anímicas.

A las 30 semanas de gestación, la Sra. L. reportó un periodo de tres semanas de variaciones diurnas en el estado anímico y la tristeza, ataques de llanto, desvalimiento y sentimientos de minusvalía durante horas cada mañana. Su dosis diaria de lamotrigina se incrementó de 200 mg a 225 mg. La proporción

de nivel sérico a dosis se incrementó de 0.86 a 0.90. Para la semana 36, reportó que su depresión se había disipado. A las 39 semanas, la Sra. L. dio a luz vaginalmente a una niña. Dos días después del parto, la recién nacida tuvo dificultad para amamantarse y fue hospitalizada al presentar ictericia y deshidratación, lo cual se resolvió con fluidos intravenosos y fototerapia para bilirrubina. La Sra. L. continuó amamantando a tiempo completo. A los 12 días, la recién nacida presentaba una hipotonía leve, pero aparte de eso, su condición era normal al examinarla. A las cuatro semanas, la concentración de lamotrigina en la bebé correspondía al 46% de la concentración sérica materna. La recién nacida no presentó otras complicaciones al reanudar su exposición a lamotrigina a través de la leche materna. El examen pediátrico de la bebé a los 12 meses fue normal.

A las 11 semanas de posparto, la Sra. L. estaba eutímica. Su dosis diaria de lamotrigina se disminuyó a 200 mg sin ningún cambio en su estado anímico. A los 3, 6.5 y 12 meses, la Sra. L. se mantenía eutímica. A los 6.5 meses, el puntaje de la bebé en las Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil era normal y su talla, peso y circunferencia craneal estaban en los percentiles 64, 46 y 76, respectivamente.

### **Farmacocinética Posparto**

Los niveles séricos de lamotrigina regresan a los valores previos al embarazo dentro de las tres o cuatro semanas posteriores al parto (10,12,17). Debido a que las mujeres embarazadas no suelen estar inscritas en protocolos de investigación antes de la concepción, la mayoría de los investigadores no han obtenido niveles basales verdaderos de lamotrigina anteriores al embarazo. En vez de ello, los investigadores han comparado los niveles posteriores al parto con los niveles obtenidos durante el embarazo. Como resultado, el tiempo que toma a los niveles de lamotrigina volver a los valores previos al embarazo no ha sido estudiado sistemáticamente.

En mujeres con epilepsia, la dosis de lamotrigina se incrementa durante el embarazo para prevenir la recurrencia de convulsiones derivadas de concentraciones séricas decrecientes. Sin embargo, la rápida elevación posparto de la concentración de lamotrigina puede redundar en toxicidad, manifestada como diplopía, ataxia, emesis y mareo, y puede ocurrir incluso a tres días del parto (12). Pennell *et al.* (22) encontraron que una disminución posológica gradual y estructurada en el periodo posparto (disminuir la dosis de lamotrigina en incrementos constantes en los días tercero, séptimo y décimo del posparto) redujo el riesgo de toxicidad posparto.

Sabers y Tomson (24) recomendaron comparar el nivel sérico terapéutico de lamotrigina antes del embarazo (basal) con los niveles obtenidos cada cuatro o cinco semanas durante el embarazo y ajustar la dosis de lamotrigina para mantener el nivel previo al embarazo. Si el nivel de lamotrigina

es menor que el nivel basal, la dosis debe incrementarse entre el 20% y el 25%. Tras el nacimiento, el nivel sérico de lamotrigina deberá monitorearse cada una o dos semanas. Si el nivel en suero permanece sin cambio desde la basal, deberá continuarse el tratamiento con la misma posología. Si el nivel sérico es más alto que en la basal, la dosificación deberá reducirse entre el 20% y el 25%. Tener más de cuatro incrementos posológicos durante el embarazo aumenta el riesgo de niveles tóxicos cuando la eliminación de lamotrigina retorne a la basal después del parto, se recomienda una reducción de la dosis de entre el 20% y el 25% un día después del nacimiento (24).

### **Transferencia Trasplacentaria al Feto**

Se ha documentado la transferencia placentaria de lamotrigina en 83 binomios madre-recién nacido mediante reportes de caso, series de caso y estudios de cohorte (9,10,12,17,25-28). Sesenta y ocho de esos binomios madre-recién nacido se trataron con lamotrigina como monoterapia y 15 se trataron con lamotrigina combinada con otros anticonvulsivos. Las concentraciones séricas de lamotrigina de la madre y el bebé (medida en el cordón umbilical) al momento del parto fueron esencialmente equivalentes. En el estudio más amplio que exploró la transferencia trasplacentaria, Kacirowa *et al.* (25) analizaron las concentraciones de lamotrigina de la madre y del cordón umbilical al momento del parto en 55 pacientes. La proporción cordón umbilical del bebé a suero materno osciló entre 0.4 y 1.38, con una media de

---

*Las mujeres embarazadas que toman lamotrigina para el trastorno bipolar están en riesgo de recurrencia sintomática por los niveles séricos decrecientes de lamotrigina y en riesgo de toxicidad tras el parto debido a la rápida reversión del hipermetabolismo inducido por el embarazo.*

---

0.89; aunque la media se acerca a 1, el rango de proporciones reflejó una diferencia mayor al doble. De manera similar a la variación interindividual respecto al metabolismo de lamotrigina, la expresión y actividad de las UGT en la placenta podría afectar la transferencia de lamotrigina al feto (29).

## Lamotrigina y Amamantamiento

Se han reportado las proporciones leche a plasma en 40 mujeres que estaban lactando y en tratamiento con lamotrigina en reportes de casos (9,28,30,31), series de casos (10,17,32–34), y un estudio prospectivo (26). En promedio, la proporción leche a plasma es del 60% (9,10,17,28), con una amplia variación interindividual (17,26). Newport *et al.* (26), en un estudio prospectivo de 30 mujeres con epilepsia (63.3%) o con trastorno bipolar (36.7%) tratadas con lamotrigina como monoterapia y sus lactantes, en que 25 participantes proporcionaron 210 muestras de leche materna, encontraron que la media de la proporción leche a plasma fue del 41.3% (rango, 5.7% – 147.1%).

Las concentraciones en plasma de los lactantes se habían obtenido en 40 bebés cuyas madres estaban tomando lamotrigina mientras amamantaban (9,10,12,17,26,28,31,32). Todos excepto uno tenían un nivel sérico de lamotrigina detectable (32). Los niveles de lamotrigina en suero de los lactantes oscilaban entre el 6% y el 50% de los niveles séricos maternos (9,10,12,17,26,28,32). La dosis materna no tuvo correlación con el porcentaje de lamotrigina medido en el suero infantil. De igual forma que en las concentraciones maternas de lamotrigina, la concentración infantil de lamotrigina varía según determinantes individuales, como el hecho de que la madre suplemente o no la leche materna con fórmula y en qué medida, en conjunción con la edad del bebé y las características genéticas. Adicionalmente, los lactantes no son eficientes para metabolizar lamotrigina. Las formas maduras de UGT, que permiten a los bebés metabolizar lamotrigina, toman hasta tres meses en aparecer, y podría tomar tres años hasta alcanzar los niveles adultos (32). La amplia variabilidad de niveles de lamotrigina encontrada en la leche materna hace difícil predecir cuáles bebés están en riesgo de una exposición a lamotrigina elevada.

El único evento adverso reportado de exposición a lamotrigina vía leche materna (31) ocurrió en un lactante de 16 días de nacido que experimentó un episodio breve de apnea mientras dormía y nuevamente tres horas después mientras se amamantaba. La concentración sérica de lamotrigina del neonato 12.5 horas después del nacimiento fue de 7.71 µg/ml. Al momento del evento apnéico del bebé, en el día 16, el nivel sérico de lamotrigina era de 4.87 µg/ml, ligeramente más alto que los reportes previos en lactantes expuestos a través de la leche materna (> 4 mg/ml) (9,17,26,28). A los nueve días de posparto, la madre desarrolló síntomas de toxicidad, aunque su nivel de lamotrigina no se reportó. Continuó amamantando y en el día 16, cuando el bebé se puso apnéico, su nivel tampoco se reportó. En el día 17, el nivel de lamotrigina de la madre, fue de 14.9 µg/ml. Durante el embarazo, la dosis diaria de la madre se ajustó gradualmente de 450 mg a 875 mg para el quinto mes de gestación a fin de controlar las convulsiones. Debido a una convulsión poco después del parto (el nivel sérico de lamotrigina no se reportó), la dosis diaria de la madre se disminuyó sólo en 25 mg en la segunda semana después del nacimiento. Los altos niveles séricos de lamotrigina de la madre probablemente contribuyeron a los altos niveles en el recién nacido. Este caso subraya la necesidad de reducir la dosis de lamotrigina para prevenir la toxicidad en madres después del nacimiento.

## Método

Inscribimos mujeres con trastorno bipolar I en un estudio observacional en la Universidad de Pittsburgh. Todas las mujeres optaron por tomar lamotrigina durante el embarazo, en el periodo posparto o en ambos, bajo la atención de psiquiatras de la comunidad. Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de todas las mujeres y siete autorizaron que sus hijos participaran.

Las participantes tenían que tener al menos 18 años de edad, estar embarazadas, hablar inglés, cumplir con los criterios del DSM-IV correspondientes al trastorno bipolar (de cualquier tipo), y ser tratadas con lamotrigina. Se excluyeron las mujeres que hubieran abusado activamente de sustancias dentro de los seis meses posteriores al momento de ingresar al estudio, que tuvieran una prueba urinaria positiva de detección de drogas al momento de entrar al estudio (a excepción de cannabis), o que estuvieran tomando medicamentos correspondientes a las categorías D o X de la FDA que no fueran fármacos antimaniacos. Las pacientes se reclutaron a la vigésima semana de gestación o antes. Se obtuvieron niveles valle en estado estable de lamotrigina en las semanas 20, 30 y 36 de la gestación o tan cerca como fuese posible y en las semanas 2, 12 y 30 del periodo posparto. Se obtuvieron muestras pareadas de cordón umbilical y suero materno al momento del parto. Las proporciones de nivel sérico de lamotrigina a dosis diaria (razones nivel/dosis) se calcularon usando la siguiente fórmula: nivel de lamotrigina (µg/ml) × 100/dosis diaria de lamotrigina prescrita (mg) (12) para compensar por los ajustes de dosis. Se usó el nivel sérico de lamotrigina total en lugar del nivel sérico de lamotrigina libre debido a la limitada unión de lamotrigina con las proteínas.

## Evaluaciones

Las pacientes se evaluaron mediante la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV (35) para confirmar el diagnóstico de trastorno bipolar. Todas las pacientes completaron la Guía de la Entrevista Estructurada para el Suplemento con Depresión Atípica de la Escala de Calificación de Hamilton para la Depresión (SIGH-ADS – *Guide for the Hamilton Depression Rating Scale With Atypical Depression Supplement*) (36) y la Escala de Calificación de la Manía (derivada del Programa para Trastornos Afectivos y Esquizofrenia) (37) en las semanas 20, 30 y 36 de gestación y en las semanas 2, 12, 30 y 52 del posparto.

## Resultados de los Recién Nacidos

Los niveles séricos totales de lamotrigina en los bebés se obtuvieron entre dos y cuatro semanas después del nacimiento. El desarrollo infantil se valoró mediante las Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil, incluyendo los puntajes del Índice de Desarrollo Mental y del Índice de Desarrollo Psicomotor (38). La duración gestacional, la circunferencia craneal, la talla y el peso se obtuvieron para calcular los percentiles de crecimiento de los Centros para Control y Prevención de las Enfermedades (CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*).

## Análisis de Lamotrigina en Suero

Se obtuvieron muestras de sangre por venopunción en tubos de suero BD Vacutainer de 5 ml sin aditivos (Franklin Lakes, N.J.). Todas las muestras se analizaron por extracción líquido-líquido con acetato de etilo, evaporación, reconstitución y separación por cromatografía líquida de alto rendimiento C-18 con detección ultravioleta. Los niveles de lamotrigina se ingresaron en lotes como parte del protocolo de investigación y no se usaron para guiar la dosificación de las pacientes. Los coeficientes de variación entre los ensayos para lamotrigina oscilaron entre el 5.0% y el 10.5% para los controles.

## Resultados

### Características de las Muestras

Los datos demográficos sobre las madres, los datos sobre los medicamentos concomitantes y los datos sobre los bebés se resumen en la Tabla 1. Los siete bebés cuyas madres brindaron

TABLA 1. Características Demográficas y Clínicas de Ocho Madres en Tratamiento con Lamotrigina Durante el Embarazo y Sus Bebés<sup>a</sup>

Número de Paciente	Edad (Años)	Educación	Estado Civil	Edad Gestacional en el Parto (Semanas)	Peso al Nacer			Escala de Bayley de Desarrollo Infantil				Medicamentos Concomitantes
					Peso (g)	Percentil	Sexo del Bebé	Puntaje del IDM	Mes	Puntaje del IDP	Mes	
1	31	Algo de universidad	Casada	37	3,572	54	Hombre	87	12	105	12	Paliperidona, bupropión, quetiapina, vitaminas prenatales, ácido fólico
2	30	Algo de universidad	Soltera	37	3,543	52	Hombre	99	3	88	3	Aripirazol, carbamazepina, omega-3, vitaminas prenatales
3	25	Algo de universidad	Divorciada	39	n/d	n/d	n/d	n/d		n/d		Vitaminas prenatales, suplemento de magnesio
4	33	Algo de universidad	Casada	40	2,835	33	Mujer	91	12	95	12	Risperidona, alprazolam
5	30	Graduada de la universidad	Soltera	37	2,495	5	Mujer	103	12	114	12	Carbamazepina, topiramato, litio, paroxetina, sertralina, clonazepam, píldora anticonceptiva de baja dosificación de estrógeno
6	31	Graduada del bachillerato (DEG)	Soltera	39	3,685	62	Mujer	89	12	72	12	Atomoxetina, aripirazol, bupropión, risperidona, omega-3
7	22	Graduada de la universidad	Casada	39	2,863	35	Mujer	99	12	101	12	Difenhidramina, vitaminas prenatales
8	31	Graduada de la universidad	Casada	40	3,203	34	Hombre	100	6.5	100	6.5	Levotiroxina, bupropión, ziprasidona, cetirizina, vitaminas prenatales, ácido fólico

<sup>a</sup> DEG = Certificado de Desarrollo Educativo General, IDM = Índice de Desarrollo Mental; IDP = Índice de Desarrollo Psicomotor; n/d = no disponible (la paciente 3 no dio su consentimiento para la participación de su bebé).

su consentimiento llegaron a término (media = gestación de 38.5 semanas) sanos y sin malformaciones congénitas. Los puntajes de las Escalas de Bayley de Desarrollo Infantil estuvieron dentro de los límites normales. Al momento del nacimiento, todos los bebés estaban dentro del rango normal de los percentiles de crecimiento de los CDC (5° a 95°), con un rango del 5° al 62°. No se reportaron sarpullidos en los bebés expuestos a lamotrigina. El único bebé con una complicación fue la hija de la paciente 7, nuestro ejemplo de caso.

Dos de las ocho mujeres estaban en tratamiento con lamotrigina como monoterapia (pacientes 3 y 7) y las mujeres restantes tomaban antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina), antipsicóticos o benzodiazepinas (alprazolam, clonazepam, o lorazepam). La paciente 4 tomó lorazepam entre las semanas 8 y 40 del periodo posparto. Dos madres estaban tomando carbamazepina y la interrumpieron en el primer trimestre. Las dosis diarias de lamotrigina oscilaron entre 100 mg y 300 mg. Los ajustes a la dosis durante el embarazo o el periodo posparto estuvieron a cargo del psiquiatra de cada paciente en respuesta a síntomas maniacos, hipomaniacos o depresivos. Tres pacientes experimentaron un incremento promedio de 50 mg (rango, 25 – 100 mg) durante el embarazo.

#### Proporciones Nivel a Dosis de Lamotrigina

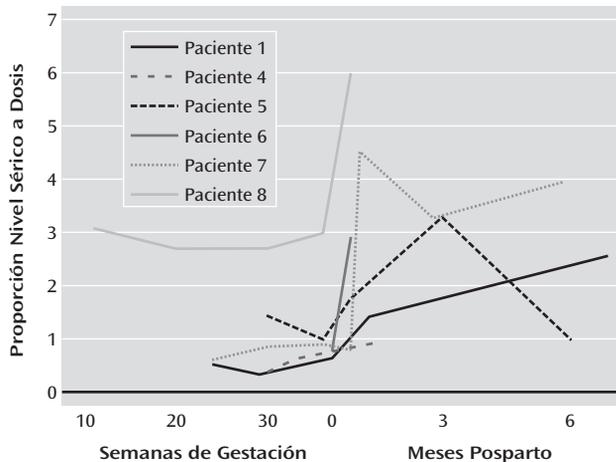
Las razones del nivel materno a dosis de lamotrigina se calcularon para corregir los cambios posológicos durante el curso del estudio. Los niveles séricos se obtuvieron en seis participantes durante el embarazo o el parto. En el caso de una paciente (paciente 8), se obtuvo un nivel sérico a las 11 semanas de gestación. Las razones

nivel a dosis fueron más bajas durante el embarazo y en el parto que durante el periodo posparto (Figura 1). Los cambios con respecto a las proporciones nivel a dosis variaron entre y dentro de las pacientes durante la gestación. Las razones fueron más bajas durante el embarazo que durante el periodo posparto en el caso de cinco pacientes (pacientes 1, 3, 5, 7 y 8). En el caso de dos pacientes (pacientes 1 y 5), las proporciones alcanzaron su nivel más bajo en el tercer trimestre. Para la paciente 8, la concentración de lamotrigina se incrementó en el tercer trimestre a pesar de la consistente dosificación del fármaco. Dos pacientes (pacientes 3 y 7) presentaron incrementos consistentes en las razones nivel a dosis durante el embarazo, aunque los niveles fueron menores que durante el periodo posparto.

Las pacientes cuya dosis diaria de lamotrigina se incrementó presentaron un deterioro en los síntomas en el segundo trimestre. Sus dosis se modificaron al final del segundo trimestre (> 24 semanas en el caso de la paciente 1) y durante el comienzo del tercer trimestre (29 - 36 semanas en el caso de las pacientes 1, 5 y 7). A la paciente 1 se le incrementó la dosis en 50 y 25 mg en el segundo y el tercer trimestres, respectivamente. A la paciente 5 se le aumentó la dosis en 100 mg. A la paciente 7 se le incrementó la dosis en 25 mg, misma que se disminuyó más adelante en 25 mg entre las semanas 3 y 11 del periodo posparto. Aunque el nivel de lamotrigina de la paciente 7 fue de 10.26 µg/ml en la semana 3 de posparto en comparación con 2.10 µg/ml en la semana 36 de gestación, no reportó síntomas tóxicos.

Los niveles séricos de lamotrigina durante el periodo posparto estuvieron disponibles para seis mujeres. El cambio en las concentraciones de lamotrigina después del parto fluctuó de un decremento del 30% a un incremento del 640% en comparación

FIGURA 1. Razón del Nivel Sérico de Lamotrigina con Respecto a la Dosis Diaria Durante el Embarazo y el Periodo Posparto<sup>a</sup>



<sup>a</sup> La proporción se calculó usando la siguiente fórmula: nivel de lamotrigina (µg/ml) x 100/dosis diaria de lamotrigina recetada (mg).

con el primer nivel (basal) obtenido durante el embarazo (Figura 1). Las proporciones nivel a dosis obtenidas dentro de las cuatro semanas siguientes al nacimiento reflejaron un nivel medio en 402% mayor que el nivel basal obtenido durante la gestación. En comparación con el inicio (30 semanas) y el final ( $\geq 36$  semanas) del tercer trimestre, los niveles séricos de lamotrigina se incrementaron en un promedio de 172% (rango, 24% - 428%) y del 137%, respectivamente, dentro de las cinco semanas siguientes al nacimiento. El ascenso más dramático ocurrió dos semanas después del parto.

**Niveles de Lamotrigina en la Madre y en el Cordón**

Cuatro binomios madre/bebé proporcionaron niveles séricos y niveles en el cordón umbilical en el parto. Las dosis maternas diarias de lamotrigina oscilaron entre 25 mg y 275 mg y estaban en estado estable al momento del parto. El nivel medio de lamotrigina del cordón umbilical fue del 66% (rango, 38% - 152%) del nivel sérico materno al momento del nacimiento.

**Amamantamiento y Concentraciones Infantiles de Lamotrigina**

Los niveles séricos de lamotrigina se obtuvieron de nuestros binomios madre/hijo durante el amamantamiento entre 1.5 y 5 semanas después del parto. Las dosis diarias de lamotrigina materna oscilaron entre 100 mg y 300 mg. Todas las mujeres amamantaron a sus bebés a tiempo completo. El nivel sérico promedio de lamotrigina infantil fue del 32.5%, (rango, 18% - 46%) de los niveles séricos maternos.

**Consideraciones del Tratamiento**

Las mujeres embarazadas en tratamiento con lamotrigina para el trastorno bipolar están en riesgo de recurrencia sintomática debido a los decrecientes niveles séricos de lamotrigina y en riesgo de toxicidad tras el parto por la rápida reversión del hipermetabolismo inducido por el embarazo. Con base en nuestra síntesis de observaciones a partir de esta serie de casos y de la literatura

sobre la epilepsia, proponemos las siguientes consideraciones para el manejo:

1. Antes de la concepción, ajuste lamotrigina a la dosis terapéutica óptima y obtenga un nivel sérico total de lamotrigina. Si la paciente se presenta durante el embarazo, obtenga el nivel sérico tan pronto como sea posible. La concentración de lamotrigina sérica empezará a disminuir dentro del primer trimestre y alcanzará su concentración más baja a la mitad del tercer trimestre. La disminución de la concentración de lamotrigina es variable. Es probable que los niveles correspondientes al segundo trimestre sean menores que aquéllos del primer trimestre y los niveles del tercer trimestre serán menores que los del segundo.

2. Informe a las pacientes sobre la posible recurrencia de síntomas depresivos o maníacos y la probable necesidad de incrementar la dosis de lamotrigina debido a las concentraciones séricas decrecientes durante el embarazo. Además de lo anterior, utilice la Escala de Young para la Calificación de la Manía (39) y la Escala de Montgomery-Åsberg para la Calificación de la Depresión (40) o herramientas de reporte del propio sujeto, incluyendo la Escala Autoaplicada de Manía de Altman (41) y el Autoinforme del Inventario de Sintomatología Depresiva (42,43), a fin de monitorear cuantitativamente la reaparición de los síntomas maníacos o depresivos durante el embarazo y ajustar la posología adecuadamente.

3. Revise el nivel sérico de lamotrigina cada cuatro semanas (44). Incremente la dosis de un 20% - 25% para mantener el nivel objetivo o para reducir los síntomas (44).

4. Coordine el manejo del paciente con el obstetra tratante. Los niveles séricos de lamotrigina pueden obtenerse, por comodidad, en las citas obstétricas. El manejo de la dosis idealmente ha de ser una decisión consensuada entre el psiquiatra y el obstetra de la paciente.

5. Si la dosificación de una paciente se incrementa cuatro o más veces durante el embarazo, disminuya la dosis inmediatamente después del parto en 20% - 25% para prevenir la toxicidad de lamotrigina proveniente del rápido incremento de la concentración que podría ocurrir dentro de las primeras dos semanas después del parto y tan pronto como a los tres días del mismo. De otro modo, revise el nivel sérico de lamotrigina cada 1 - 2 semanas y reduzca la dosis en 20% - 25% hasta que los niveles séricos vuelvan al nivel anterior al embarazo.

6. Si un nivel sérico de lamotrigina previo al embarazo no está disponible y la dosis se incrementó durante el embarazo, gradualmente disminuya la dosis durante las primeras dos semanas después del parto hasta alcanzar la dosis terapéutica previa a la concepción. Inicie la disminución gradual dentro de los tres primeros días después del parto para prevenir la toxicidad y revise los niveles séricos de lamotrigina cada 1 - 2 semanas. También, vigile a la paciente para detectar síntomas de toxicidad, incluyendo ataxia, visión borrosa o doble, náusea y mareo.

7. Resulta razonable la vigilancia pediátrica de rutina después del parto y durante la lactancia. Dado el reporte de caso de apnea en una criatura expuesta a lamotrigina a través del amamantamiento de una madre con toxicidad de lamotrigina en el periodo posparto, se justifica un monitoreo minucioso.

**Discusión**

Las más bajas concentraciones séricas de lamotrigina observadas durante el embarazo en comparación con el periodo posparto en esta serie de casos guardan congruencia con la literatura sobre la

epilepsia. Tres madres en este estudio requirieron de un incremento posológico de lamotrigina durante el embarazo. Esto sugiere que las pacientes embarazadas con trastorno bipolar, al igual que las mujeres con epilepsia, experimentan un incremento en los síntomas por las concentraciones decrecientes de lamotrigina durante el embarazo. Las concentraciones decrecientes de lamotrigina durante el embarazo podrían precipitar una recurrencia del trastorno bipolar. Aunque no se ha establecido un nivel terapéutico de lamotrigina, los estudios en mujeres con epilepsia han mostrado que mantener los niveles séricos terapéuticos individuales anteriores a la concepción mediante el incremento de la dosis de lamotrigina durante el embarazo disminuye la probabilidad de recurrencia de las convulsiones (44). En este estudio, no se observó una correlación entre la concentración decreciente de lamotrigina y los puntajes en la SIGH-ADS o en la Escala de Calificación de la Manía. Es probable que la falta de correlación haya resultado del problema práctico de capturar un aumento en los síntomas antes de que el psiquiatra de la comunidad elevara la posología de la paciente. Se necesitan estudios adicionales que establezcan una correlación entre los niveles séricos decrecientes y los síntomas clínicos en tiempo real.

Se precisan ulteriores estudios para determinar la magnitud en que el estrógeno disminuye la concentración sérica de lamotrigina. Sospechamos que los efectos del estrógeno sobre la glucoronidación estuvieron asociados con la reducción del 30% en la concentración de lamotrigina que observamos en la paciente 5, quien inició tratamiento con una píldora anticonceptiva de baja dosis de estrógeno 13 semanas tras el parto.

Los bebés expuestos a lamotrigina en útero y durante la lactancia presentaron niveles de lamotrigina, en suero y en el cordón umbilical, dentro del rango publicado. Consistentemente con los recién nacidos de mujeres con epilepsia, la concentración media de lamotrigina fue menor en el suero de los bebés lactantes que en la sangre del cordón. Como en el caso de estudios previos, esta serie de casos subraya la considerable variabilidad interindividual respecto al metabolismo de lamotrigina en las madres y sus bebés.

Esta serie de casos se suma a los escasos datos disponibles en la literatura psiquiátrica sobre la dosificación de lamotrigina en pacientes embarazadas con trastorno bipolar, y la consistencia de nuestros hallazgos con la literatura sobre neurología fundamenta nuestras recomendaciones para su manejo. Sin embargo, nuestra habilidad para establecer conclusiones firmes a partir de este estudio está limitada debido a la pequeña muestra de pacientes. Se necesita un estudio farmacocinético formal para confirmar la variabilidad con respecto a la eliminación de lamotrigina entre las mujeres embarazadas y para determinar si las pacientes embarazadas con trastorno bipolar podrían beneficiarse de los ajustes posológicos para prevenir la recurrencia de los episodios.

---

Recibido el 2 de enero de 2013; revisión recibida el 13 de marzo de 2013; aceptado el 25 de marzo de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13010006). Del Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago; los Departments of Neurology, Obstetrics and Gynecology, Psychiatry y Pharmacology and Chemical Biology, University of Pittsburgh, Pittsburgh. Dirigir la correspondencia al Dr. Clark (crystal.clark@northwestern.edu).

Presentado parcialmente en el congreso internacional bienal de la Marcé Society for Perinatal Mental Health, París, 3 – 5 de octubre de 2012; y en la 52 reunión anual de la New Clinical Drug Evaluation Unit, Phoenix, 29 de mayo – 1º de junio de 2012.

Los autores no declaran relaciones financieras con intereses comerciales.

La Dra. Klein murió en abril de 2013.

Apoyado por la subvención de los NIMH R01 MH 075921 al Dr. Wisner.

---

## Referencias

- Grof P, Robbins W, Alda M, Berghoefter A, Vojtechovsky M, Nilsson A, Robertson C: Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000; 61:31–39
- Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Remnick A, Zurick A, Cohen LS: Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1817–1824
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ: Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 179–184
- Payne JL, Roy PS, Murphy-Eberenz K, Weismann MM, Swartz KL, McInnis MG, Nwulia E, Mondimore FM, MacKinnon DF, Miller EB, Nurnberger JJ, Levinson DF, DePaulo JR Jr, Potash JB: Reproductive cycle-associated mood symptoms in women with major depression and bipolar disorder. *J Affect Disord* 2007; 99:221–229
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP study group: Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10:609–617
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C: Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81:1–13
- Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C, Warnock CR, Isojärvi J: Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008; 64: 200–211
- Joffe H, Cohen LS, Suppes T, McLaughlin WL, Lavori P, Adams JM, Hwang CH, Hall JE, Sachs GS: Valproate is associated with new-onset oligomenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2006; 59:1078–1086
- Tomson T, Ohman I, Vitols S: Lamotrigine in pregnancy and lactation: a case report. *Epilepsia* 1997; 38:1039–1041
- Ohman I, Vitols S, Tomson T: Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41: 709–713
- Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R: Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59:251–255
- de Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Dévilé-Notschaele M, Augustijn P: Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; 63:571–573
- Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR: The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004; 62:292–295
- Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J: Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* 2005; 65:185–188
- Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW: Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:535–541
- Green MD, Bishop WP, Tephly TR: Expressed human UGT1.4 protein catalyzes the formation of quaternary ammoniumlinked glucuronides. *Drug Metab Dispos* 1995; 23:299–302
- Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S, Schefold JC, Schmitz B, Dudenhausen JW, Henrich W: Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation, and the neonatal period. *Epilepsy Res* 2009; 85:60–64
- Chen H, Yang K, Choi S, Fischer JH, Jeong H: Up-regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17 $\beta$ -estradiol: a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2009; 37:1841–1847
- Reimers A, Helde G, Brodtkorb E: Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005; 46: 1414–1417
- Ohman I, Beck O, Vitols S, Tomson T: Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49:1075–1080
- Franco V, Mazzucchelli I, Gatti G, Specchio LM, La Neve A, Papantonio A, Ozkaynakçi AE, Perucca E: Changes in lamotrigine pharmacokinetics during pregnancy and the puerperium. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 544–547

22. Pennell PB, Gidal BE, Sabers A, Gordon J, Perucca E: Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Epilepsy Behav* 2007; 11:263–269
23. Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL: Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:500–515
24. Sabers A, Tomson T: Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:157–161
25. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H: Serum levels of lamotrigine during delivery in mothers and their infants. *Epilepsy Res* 2010; 91: 161–165
26. Newport DJ, Pennell PB, Calamaras MR, Ritchie JC, Newman M, Knight B, Viguera AC, Liporace J, Stowe ZN: Lamotrigine in breast milk and nursing infants: determination of exposure. *Pediatrics* 2008; 122: e223–e231
27. Myllynen PK, Pienimäki PK, Vähäkangas KH: Transplacental passage of lamotrigine in a human placental perfusion system in vitro and in maternal and cord blood in vivo. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 58:677–682
28. Rambeck B, Kurlemann G, Stodieck SR, May TW, Jurgens U: Concentrations of lamotrigine in a mother on lamotrigine treatment and her newborn child. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 51:481–484
29. Collier AC, Ganley NA, Tingle MD, Blumenstein M, Marvin KW, Paxton JW, Mitchell MD, Keelan JA: UDP-glucuronosyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term. *Biochem Pharmacol* 2002; 63:409–419
30. Gentile S: Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disord* 2006; 8:207–220
31. Nordmo E, Aronsen L, Wasland K, Småbrekke L, Vorren S: Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother* 2009; 43:1893–1897
32. Liporace J, Kao A, D'Abreu A: Concerns regarding lamotrigine and breast-feeding. *Epilepsy Behav* 2004; 5:102–105
33. Page-Sharp M, Kristensen JH, Hackett LP, Beran RG, Rampono J, Hale TW, Kohan R, Ilett KF: Transfer of lamotrigine into breast milk. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1470–1471
34. Wakil L, Epperson CN, Gonzalez J, O'Reardon JP, Kim DR: Neonatal outcomes with the use of lamotrigine for bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: a case series and review of the literature. *Psychopharmacol Bull* 2009; 42:91–98
35. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Patient Edition. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1996
36. Williams J, Terman M: Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale With Atypical Depression Supplement (SIGH-ADS). New York, New York State Psychiatric Institute, 2003
37. Spitzer RL, Endicott J: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia—Change Version, 3rd ed. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research, 1978
38. Bayley N: Scales of Infant Development. New York, Psychological Corp, 1969
39. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA: A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133:429–435
40. Montgomery SA, Asberg M: A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382–389
41. Altman EG, Hedeker D, Peterson JL, Davis JM: The Altman Self-Rating Mania Scale. *Biol Psychiatry* 1997; 42:948–955
42. Rush AJ, Giles DE, Schlessler MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C: The Inventory for Depressive Symptomatology (IDS): preliminary findings. *Psychiatry Res* 1986; 18:65–87
43. Rush AJ, Carmody T, Reimnitz PE: The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): Clinician (IDS-C) and Self-Report (IDS-SR) ratings of depressive symptoms. *Int J Methods Psychiatr Res* 2006; 9:45–59
44. Sabers A: Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol Scand* 2012; 126:e1–e4

**Guía Clínica: Dosificación de Lamotrigina para Pacientes Embarazadas con Trastorno Bipolar**

Los niveles séricos de lamotrigina disminuyen durante el embarazo a medida que se incrementa la depuración del fármaco. En las mujeres embarazadas con trastorno bipolar, medir el nivel sérico cada cuatro semanas e incrementar la dosis 20% - 25% según sea necesario puede ayudar a mantener el nivel sérico objetivo y reducir los síntomas bipolares. Después del parto, la eliminación de lamotrigina disminuye y la toxicidad se vuelve una posibilidad. Por lo tanto, la concentración sérica debería medirse cada 1 – 2 semanas y la dosis reducirse progresivamente hasta que se alcance el nivel sérico anterior al embarazo. Los bebés amamantados también deberán monitorearse para detectar toxicidad, puesto que lamotrigina se transfiere en la leche materna. Clark *et al.* destacan la considerable variación interindividual en cuanto al metabolismo de lamotrigina tanto en el bebé como en la madre.

# RIVOTRIL®

Clonazepam  
Reg. Nums. 81988 SSA y 82115 SSA

LUNES MARTES MIÉRCOLES JUEVES VIERNES SÁBADO DOMINGO



## EL ANSIOLÍTICO QUE **NO** GENERA ANSIEDAD

24 hrs

**1. NOMBRE COMERCIAL**  
Rivotril®

**2. NOMBRE GENÉRICO**  
Clonazepam

**3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**  
Comprimidos

Cada comprimido contiene:  
Clonazepam ..... 0.5 mg y 2 mg  
Excipiente cbp ..... 1 comprimido

**4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**  
Anticonvulsivante

Rivotril® está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico con y sin agorafobia.

Rivotril® está indicado como medicamento de primera línea en ausencias típicas (petit mal), ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), convulsiones mioclónicas y convulsiones atónicas (síndrome de caída).

Rivotril® está indicado como agente de segunda línea en espasmos infantiles (síndrome de West).

Rivotril® está indicado como medicamento de tercera línea en convulsiones tónico-clónicas (gran mal), convulsiones parciales simples y complejas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias.

**5. CONTRAINDICACIONES**

Rivotril® no deberá utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a benzodiacepinas o a cualquiera de los componentes de la fórmula, o en aquellos con insuficiencia respiratoria o hepática grave.

**6. PRECAUCIONES GENERALES**

Deberá tenerse mucho cuidado al utilizar Rivotril® en pacientes con ataxia espinal o cerebral, en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas y en pacientes con daño hepático grave (ej: cirrosis hepática).

*Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC*

Debe evitarse el uso concomitante de Rivotril® con alcohol o/y depresores del SNC. Tal uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos del Rivotril® incluyendo posiblemente sedación severa, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (ver interacciones medicamentosas y de otro género).

*Antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas*

Rivotril® debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Para precauciones en relación al uso de Rivotril® en niños ver uso pediátrico

La dosis de Rivotril® deberá ajustarse cuidadosamente a los requerimientos individuales en pacientes con una enfermedad preexistente del sistema respiratorio (ej: enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o del hígado y en pacientes bajo tratamiento con otros medicamentos de acción central o agentes anticonvulsivantes (antiepilepticos) (ver Interacciones medicamentosas y de otro género).

Como todos los fármacos de su tipo, Rivotril® puede modificar las reacciones del paciente (ej: habilidad para conducir, comportamiento en el tráfico) dependiendo de la dosis, administración y susceptibilidad individual.

Los fármacos anticonvulsivantes como Rivotril® no deberán ser suspendidos de manera abrupta en pacientes epilépticos, ya que esto puede precipitar el status epilepticus. Cuando, a juicio del médico, deba reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento, deberá hacerse de manera gradual.

Deberá mantenerse bajo estricta supervisión a los pacientes con una historia de depresión y/o intentos de suicidio.

*Intolerancia a la lactosa*

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

*Porfiria*

En pacientes con porfiria el clonazepam debe emplearse con precaución, ya que puede tener un efecto porfirigénico.

*Dependencia*

El uso de las benzodiacepinas puede llevar al desarrollo de una dependencia física y psicológica de estos productos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es particularmente pronunciada en pacientes predispuestos con una historia de alcoholismo o abuso de drogas.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden desarrollarse tras un largo período de uso, especialmente con dosis altas o si la dosis diaria se reduce rápidamente o se suspende de manera abrupta. Los síntomas incluyen temblores, sudoración, agitación, alteraciones del sueño y ansiedad, dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas que pueden ir asociadas a la enfermedad subyacente. En casos graves pueden ocurrir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Como el riesgo de aparición de los síntomas de abstinencia es mayor tras la suspensión abrupta del tratamiento -aún si es de corta duración- deberá terminarse reduciendo gradualmente la dosis diaria.

*Efectos en la habilidad de conducir y utilizar maquinaria*

Aún al tomarlo de acuerdo con las indicaciones, el clonazepam puede enlentecer las reacciones hasta el grado de alterar la habilidad de conducir un vehículo o de operar maquinaria. Este efecto se agrava con el consumo de alcohol.

Deberá evitarse conducir, operar maquinaria y otras actividades peligrosas totalmente o al menos durante los primeros días del tratamiento. La decisión a este respecto deberá tomarla el médico que atiende al paciente y deberá estar basada en la respuesta del paciente al tratamiento y en la dosis involucrada.

**7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

De los estudios pre-clínicos no puede excluirse que el clonazepam posea la posibilidad de producir malformaciones congénitas. A partir de evaluaciones epidemiológicas existe evidencia de que los fármacos anticonvulsivantes actúan como teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar a partir de los reportes epidemiológicos publicados qué fármaco o combinación de fármacos es responsable de la aparición de defectos en los recién nacidos. También existe la posibilidad de que otros factores, ya sean genéticos o la misma condición de epilepsia, puedan ser más importantes que la terapia con fármacos en la generación de los defectos congénitos. Bajo estas circunstancias, sólo se deberá administrar este fármaco a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales son mayores que el riesgo para el feto.

Durante el embarazo, sólo se podrá administrar Rivotril® si es absolutamente necesario. La administración de dosis altas de Rivotril® en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades en los latidos del corazón del feto e hipotermia, hipotonia, depresión respiratoria leve y mala alimentación en el neonato. Deberá tenerse en mente que tanto el embarazo por sí mismo como la suspensión abrupta del medicamento pueden provocar la exacerbación de la epilepsia.

A pesar de que se ha encontrado que el ingrediente activo de Rivotril® pasa a la leche materna únicamente en pequeñas cantidades, las madres bajo tratamiento con este fármaco no deberán amamantar a sus hijos. Si existe una indicación absoluta para Rivotril®, deberán dejar de amamantar.

**8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

*Trastorno de pánico*

La información de 3 estudios clínicos placebo-control incluyendo 477 pacientes en total con tratamiento activo se presenta en la siguiente tabla. Se incluyen los eventos adversos ocurridos en > 5% de pacientes en al menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Tabla 1 Eventos adversos ocurridos en > 5% de pacientes en al menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Evento Adverso	Placebo (%) (n=294)	1 a <2 mg/día (%) (n=129)	2 a <3 mg/día (%) (n=113)	>3 mg/día (%) (n=235)
Somnolencia	15.6	42.6	58.4	54.9
Dolor de cabeza	24.8	13.2	15.9	21.3
Infección en vías respiratorias altas	9.5	11.6	12.4	11.9
Fatiga	5.8	10.1	8.8	9.8
Influenza	7.1	4.7	7.1	9.4
Depresión	2.7	10.1	8.8	9.4
Vértigo	5.4	5.4	12.4	8.9
Irritabilidad	2.7	7.8	5.3	8.5
Insomnio	5.1	3.9	8.8	8.1
Ataxia	0.3	0.8	4.4	8.1
Pérdida de equilibrio	0.7	0.8	4.4	7.2
Náusea	5.8	10.1	9.7	6.8
Coordinación anormal	0.3	3.1	4.4	6.0
Sensación de mareo	1.0	1.6	6.2	4.7
Sinusitis	3.7	3.1	8.0	4.3
Falta de concentración	0.3	2.3	5.3	3.8

*Desórdenes del sistema inmune:* se han reportado reacciones alérgicas y algunos casos de anafilaxia con el empleo de benzodiacepinas.

*Desórdenes endocrinos:* se han reportado casos aislados de desarrollo reversible de las características sexuales secundarias prematuras en niños (pubertad precoz incompleta).

*Desórdenes psiquiátricos:* se ha observado incapacidad para concentrarse, inquietud, confusión y desorientación. Puede presentarse depresión en los pacientes tratados con Rivotril®, pero también podría estar asociada a la enfermedad subyacente.

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

En casos raros puede ocurrir pérdida de la libido.

Dependencia y abstinencia

*Desórdenes del Sistema Nervioso:* somnolencia, reacción retardada, hipotonia muscular, vértigo, ataxia. Dichos efectos adversos pueden ser relativamente frecuentes y usualmente son pasajeros y generalmente desaparecen espontáneamente en el curso del tratamiento o durante la reducción de la dosis. Éstos pueden prevenirse parcialmente al incrementar la dosis lentamente al inicio del tratamiento.

En casos raros se ha observado dolor de cabeza.

Particularmente en el tratamiento a largo plazo o en dosis altas pueden ocurrir desórdenes reversibles como disartria, menor coordinación de los movimientos y desórdenes en el andar (ataxia) y nistagmo.

Con dosis terapéuticas de benzodiacepinas puede presentarse amnesia anterógrada. El riesgo aumenta con dosis mayores. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conducta inapropiada.

Con ciertas formas de epilepsia es posible un incremento en la frecuencia de convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

*Desórdenes oculares:* pueden presentarse particularmente en el tratamiento a largo plazo o con dosis mayores, desórdenes reversibles de la visión (diplopia).

*Desórdenes cardíacos:* se ha reportado insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco.

*Desórdenes del sistema respiratorio, torácicos y del mediastino:* puede presentarse depresión respiratoria, particularmente en la administración intravenosa del clonazepam. Este efecto puede agravarse por obstrucción pre-existente de las vías aéreas o daño cerebral o si se han administrado otros medicamentos que deprimen la respiración. Como una regla, este efecto puede evitarse con el ajuste cuidadoso de la dosis a los requerimientos individuales.

En lactantes y niños pequeños, Rivotril® puede incrementar la producción de saliva o de secreción bronquial. Por lo tanto debe prestarse atención particular para mantener la seguridad de las vías aéreas.

**Desórdenes gastrointestinales:** en casos raros se ha reportado náusea y síntomas epigástricos.

**Desórdenes cutáneos y del tejido subcutáneo:** En casos raros puede presentarse urticaria, prurito, erupción cutánea, pérdida pasajera del cabello, cambios en la pigmentación.

**Desórdenes musculoesqueléticos y en el tejido conectivo:** debilidad muscular, mismo que puede presentarse con frecuencia relativa, aunque usualmente es pasajero y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o al reducir la dosis. Esto puede prevenirse parcialmente incrementando la dosis ligeramente al inicio del tratamiento.

**Desórdenes renales y urinarios:** en casos raros puede ocurrir incontinencia urinaria.

**Desórdenes en el sistema reproductivo y mama:** en casos raros puede ocurrir disfunción eréctil.

**Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración:** fatiga (cansancio, letargo), mismo que puede presentarse con frecuencia relativa, aunque usualmente es pasajero y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o al reducir la dosis. Esto puede prevenirse parcialmente incrementando la dosis ligeramente al inicio del tratamiento. También se han observado reacciones paradójicas que incluyen irritabilidad (ver desórdenes psiquiátricos).

**Lesiones, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento:** se ha reportado un mayor riesgo en caídas y fracturas en ancianos que utilizan benzodiazepinas.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Rivotril® puede administrarse de manera concomitante con uno o más agentes antiepilépticos. Pero agregar un fármaco extra al régimen del paciente deberá involucrar una cuidadosa evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que los efectos no deseados, como sedación y apatía, tienen mayores probabilidades de ocurrir. En tales casos, deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para lograr el efecto óptimo deseado.

### Interacciones farmacocinéticas

Los medicamentos antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato pueden incrementar la depuración de clonazepam, causando por lo tanto, concentraciones plasmáticas menores de éste durante la combinación del tratamiento.

El clonazepam per se no es inductor de las enzimas que participan en su propio metabolismo.

Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, sertralina y fluoxetina no afectan la farmacocinética de clonazepam cuando se administran concomitantemente.

### Interacciones farmacodinámicas

La combinación de clonazepam con ácido valproico puede causar ocasionalmente petit mal status epilepticus. Pueden acentuarse los efectos de sedación, respiración y hemodinámicos cuando el Rivotril® es co-administrado con depresores de acción central, incluyendo el alcohol. Debe evitarse el uso de alcohol en pacientes que se encuentran en tratamiento con Rivotril® (ver precauciones).

En terapias combinadas con medicamentos de acción central deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para obtener el efecto óptimo.

## 10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de carcinogénesis por 2 años con clonazepam. Sin embargo, en un estudio crónico de 18 meses en ratas no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento arriba de la dosis estudiada de 300 mg/kg/día.

Los estudios de genotoxicidad donde se utilizó un sistema bacteriano in vitro o activación metabólica mediada por el hospedero, no indicaron responsabilidad genotóxica por clonazepam.

Estudios para la determinación de fertilidad y funcionamiento reproductivo general en ratas, mostraron una reducción de la tasa de embarazos y detenerada sobrevivencia de crías a dosis de 10 y 100 mg/kg/día.

No se observaron efectos adversos maternos o embrio-fetales en ratones ni en ratas después de la administración de clonazepam oral durante la organogénesis a dosis de 20 ó 40 mg/kg/día, respectivamente.

En varios estudios de conejos en los que se emplearon dosis de clonazepam superiores a los 20 mg/kg/día se observó una incidencia baja – no relacionada con la dosis– y con un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, párpados abiertos, esternón fusionado y defectos de extremidades).

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

### Dosis estándar en epilepsia

La dosis de Rivotril® debe ajustarse individualmente de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, tolerancia al medicamento y la edad del paciente. Las tabletas de 0.5 mg facilitan la administración de las dosis bajas diarias a los adultos en el estado inicial del tratamiento.

Como regla general, Rivotril® se administra como una terapia de fármaco único, en dosis bajas, para casos nuevos y no resistentes a la terapia.

Una dosis oral única de Rivotril® comienza a tener efecto dentro de los primeros 30-60 minutos y se mantiene efectiva durante 6-8 horas en niños y 8-12 horas en adultos.

### Tratamiento oral

Para evitar reacciones adversas al principio de la terapia, es esencial comenzar el tratamiento con Rivotril® a dosis bajas y aumentar la dosis diaria progresivamente hasta que se alcance la dosis de mantenimiento adecuada para cada paciente.

En lactantes y niños hasta los 10 años de edad (o hasta 30 kg de peso), la dosis inicial es de 0.01-0.03 mg/kg diarios, administrados en 2-3 dosis divididas. La dosis se deberá incrementar a no más de 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance ya sea una dosis diaria de mantenimiento de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal diario, hasta que las convulsiones estén controladas o que tras el aumento, se excluyan los efectos indeseados. La dosis diaria máxima para niños es de 0.2 mg/kg de peso corporal y no deberá excederse.

Basados en dosis establecidas para niños hasta de 10 años y para adultos, se puede hacer la siguiente recomendación para niños entre 10 y 16 años: La dosis inicial es de 1-1.5 mg/día administrados en 2-3 dosis divididas. La dosis puede aumentarse en 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance la dosis individual de mantenimiento (usualmente de 3-6 mg/día).

La **dosis inicial para adultos** no deberá exceder los 1.5 mg/día, dividida en 3 dosis. La dosis podrá incrementarse en 0.5 mg cada tres días hasta que se controlen adecuadamente las convulsiones o bien los efectos secundarios impidan otro aumento. La dosis de mantenimiento deberá individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta. Generalmente es suficiente una dosis de mantenimiento de 3-6 mg por día. La dosis terapéutica máxima para adultos es de 20 mg al día y no deberá excederse.

La dosis diaria deberá dividirse en 3 dosis iguales. Si las dosis divididas no son iguales, la dosis mayor deberá administrarse antes de retirarse a dormir. El nivel de dosis de mantenimiento se alcanza con mayor facilidad tras 1-3 semanas de tratamiento. Una vez que se ha alcanzado el nivel de dosis de mantenimiento, la cantidad diaria puede administrarse como una dosis única en la noche.

Antes de agregar Rivotril® a un régimen anticonvulsivante preexistente, deberá tomarse en cuenta que el uso de anticonvulsivantes múltiples puede resultar en un aumento de efectos adversos.

### Tratamiento en trastorno del Pánico

Adultos: la dosis inicial para adultos con trastorno de pánico es 0.25 mg, 2 veces al día (0.5 mg/día).

Después de 3 días puede incrementarse a 0.5 mg dos veces al día (1 mg/día). Deberá hacerse titulaciones subsiguientes a intervalos de 3 días hasta que se haya controlado el trastorno de pánico o hasta el límite por efectos adversos.

La dosis usual de mantenimiento es de 1 mg dos veces al día (2 mg/día). En casos excepcionales puede prescribirse una dosis máxima de 2 mg dos veces al día (4 mg/día).

Una vez que se ha alcanzado la dosis estable, los pacientes deben iniciar con una dosis única al día, preferentemente a la hora de dormir.

Duración del tratamiento: el tratamiento de mantenimiento se recomienda por al menos 12-24 meses y en algunos casos de manera indefinida.

Después de un año de respuesta gradual debe intentarse la interrupción, con un seguimiento estrecho del paciente. Los pacientes reincidentes deberán comenzar nuevamente con la terapia.

El tratamiento deberá discontinuarse gradualmente, disminuyendo la dosis en 0.25 mg cada 3 días hasta que el fármaco se haya retirado por completo.

## Instrucciones Especiales de Administración

### Epilepsia y Desorden del Pánico

Rivotril® tabletas de 0.5 mg y 2 mg se pueden dividir en mitades iguales (o en cuartos, las de 2 mg) para facilitar la dosificación.

**Ancianos:** Se debe tomar particular cuidado durante el aumento de dosis en pacientes ancianos.

**Insuficiencia renal:** La seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia renal no han sido estudiadas, sin embargo basado en consideraciones farmacocinéticas no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática:** La seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia hepática no han sido estudiadas. No se tiene información disponible sobre la influencia de la enfermedad hepática en la farmacocinética de clonazepam.

### Epilepsia

Rivotril® puede administrarse de manera concomitante con uno o varios agentes antiepilépticos, en cuyo caso deberá ajustarse la posología de cada fármaco para lograr el efecto óptimo.

Como con todos los agentes antiepilépticos, el tratamiento con Rivotril® no podrá detenerse abruptamente, pero deberá reducirse por etapas (ver Efectos Secundarios).

### Trastorno de pánico

**Pacientes pediátricos:** La seguridad y eficacia de clonazepam para el tratamiento del Trastorno de Pánico en niños no ha sido estudiado.

## 12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

### Síntomas

Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus.

Si estos fármacos se toman solos, ocasionalmente ocurre areflexia, apnea, coma, hipotensión y depresión respiratoria, pero son raramente serios. Si ocurre coma, usualmente ésta dura pocas horas pero el efecto puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más serios en pacientes con enfermedades respiratorias.

Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

### Tratamiento

Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los síntomas pueden requerir tratamiento sintomático por efectos cardio-respiratorios o efectos del SNC.

La absorción posterior debe ser prevenida usando un método adecuado p. ej, tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes somnolientos es obligatoria la protección de vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo no como una medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil (Lanexat®), un antagonista de las benzodiazepinas. Solo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (como una hora), por lo tanto a los pacientes que se les administró flumazenil (Lanexat®) requerirán monitoreo después de que los efectos desaparezcan. Flumazenil (Lanexat®) debe utilizarse con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej. antidepressivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lanexat®).

### ADVERTENCIA

El antagonista de benzodiazepinas Lanexat® (flumazenil) no está indicado en pacientes con epilepsia que han sido tratados con benzodiazepinas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en dichos pacientes puede provocar convulsiones.

### 13. PRESENTACIONES

Caja con 30 ó 100 comprimidos de 2 mg en envase de burbuja e instructivo.

Caja con 30 comprimidos de 0.5 mg en envase de burbuja e instructivo.

### 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aun a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

Literatura exclusiva para médicos

### 15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B

Col. Parque Industrial

50030, Toluca, México

Según fórmula de:

F. Hoffmann - La Roche, S.A.

Basilea, Suiza

### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

81988 SSA II

® Marca Registrada



EL ANSIOLÍTICO QUE **N**  
GENERA ANSIEDAD