

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA FASE DEPRESIVA DEL TRASTORNO BIPOLAR (DEPRESIÓN BIPOLAR). SEGUNDA PARTE¹

Enrique Chávez-León*

TRATAMIENTO COMBINADO

Es posible que se tenga que utilizar en algunos casos una combinación de diferentes estabilizadores del ánimo. Freeman y Stoll (32) propusieron, después de revisar la seguridad y la eficacia de estos medicamentos, que el carbonato de litio administrado con algún anticonvulsivante, con efecto estabilizador del ánimo, particularmente el valproato, es la combinación más segura y eficaz.

GABAPENTINA

Young, Robb, Patellis-Siotis, MacDonald y Joffe (102) documentaron la utilidad de este anticonvulsivante, de efecto gabaérgico, al añadirse a otros estabilizadores del ánimo a dosis variables, desde 600 hasta 3,600 mg/día. Sin embargo, en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo y comparado con lamotrigina, en pacientes con trastornos del humor refractarios, su utilidad fue similar al placebo (33).

ANTIDEPRESIVOS

En principio se ha establecido que es preferible no utilizar antidepresivos en el tratamiento del trastorno bipolar en fase depresiva, aunque hay dos indicaciones irrefutables respecto al uso de los antidepresivos: la resistencia a los estabilizadores del ánimo y el riesgo suicida. Sin embargo, también se ha propuesto que si el uso de estabilizadores del ánimo a lo largo de un mes no da el resultado esperado, es útil la administración de fluoxetina a dosis de 20 a 80 mg/día (respuesta en 60% de los casos), paroxetina a dosis de 20 a 50 mg/día y bupropión a dosis de 300–400 mg/día. Aunque también se han utilizado los antidepresivos tricíclicos, como la imipramina (respuesta en 40% de

los casos) a dosis de 75 a 300 mg/día, es preferible no utilizar antidepresivos con efecto noradrenérgico.

El uso de cualquier antidepresivo conlleva la posibilidad de ciclar hacia un episodio maniaco, e inducir la aparición de ciclos rápidos (cuatro o más episodios de manía y/o depresión en un año), por lo que es preferible combinar dos estabilizadores del ánimo antes de iniciar el tratamiento con antidepresivos (103).

Joffe, MacQueen y Young (51) completaron un estudio preliminar, que fue el primero en comparar directamente la inclusión de un antidepresivo, la paroxetina, a un estabilizador del ánimo (carbonato de litio o valproato de sodio), en pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva. En ese estudio de 6 meses de duración, se observó que ambos tratamientos fueron efectivos, aunque la discontinuación del estudio fue mucho más frecuente en el grupo que recibió estabilizadores del ánimo combinados con el antidepresivo. Los datos aunque limitados, sugieren que no hubo diferencia en el número de pacientes que ciclaron hacia la manía, con el uso de este antidepresivo.

McIntyre, Manzini, McCann, Srinivasan, Sagman y Kennedy (63) en un ensayo ciego simple observaron que la anfebutamona, a dosis de 250 mg diarios, añadida al tratamiento con estabilizadores del ánimo, mejoraba la sintomatología depresiva casi en 60% de los pacientes a partir de la 2ª a la 4ª semanas y que sólo 28% de los pacientes discontinuaban prematuramente el tratamiento.

Ghaemi (35) revisó los ensayos clínicos en los que se evalúa el uso de antidepresivos y concluyó que el litio era igual o mejor que la combinación de litio con imipramina. Para este autor los antidepresivos sólo se recomiendan cuando hay ideación suicida marcada y, si se utilizan, es preferible la paroxetina y el bupropión sobre otros antidepresivos, empleándose la mitad de la dosis que habitualmente se prescribe para la depresión mayor. Aunque estos autores proponen que su tiempo de uso es de dos meses a partir de que la fase

*Escuela de Psicología, Universidad Anáhuac. Av. Lomas Anáhuac, S/N, Lomas Anáhuac. Huixquilucan, Edo. de México.

¹Los resúmenes en inglés y español, así como los cuadros de este artículo aparecieron en la primera parte, volumen 27, número 5, octubre de 2004.

depresiva ha cedido, recomiendan que, si al bajar el antidepresivo reaparece la sintomatología depresiva, después de dos intentos de retirarlo, se deberá mantener el tratamiento con antidepresivos. El estudio más recientemente publicado (2) señala la necesidad de mantener el tratamiento antidepresivo combinado con los estabilizadores del ánimo, en aquellos pacientes que han respondido a esta modalidad, por un espacio mayor a seis meses después de la remisión, ya que si se suspende antes de este lapso, los pacientes tendrán un periodo de eutimia menor que si lo continúan, y además, un año después 70% de ellos habrá tenido una recaída depresiva en comparación con sólo 36% de los pacientes que mantienen el tratamiento.

Ghaemi, Rosenquist, Ko, Goodwin y Baldessarini (38) analizaron 155 tratamientos administrados a 41 pacientes bipolares, para determinar la diferencia entre usar antidepresivos tricíclicos vs. inhibidores selectivos de recaptura de serotonina vs. bupropión vs. venlafaxina. No se observaron diferencias entre ellos en cuanto a falta de respuesta (39.2%), *switching* a manía (18.7%), y aparición de ciclos rápidos (9.8%). La pérdida del efecto antidepresivo o desarrollo de tolerancia, que ocurrió en 26.5%, fue más frecuente con el uso de fluoxetina (68.8 %) más que con tricíclicos (36.4%) > venlafaxina (28.6%) > bupropión (21.7%) > sertralina (20%) > paroxetina (8.3%).

Sin embargo, el dilema del uso de los antidepresivos, en la fase depresiva del trastorno bipolar no está resuelto, pues no sólo existe el riesgo de que el paciente cycle (*switching*) a una fase maniaca o bien, ocurra una aceleración de los ciclos, sino de que su evolución sea menos benigna (80). La posibilidad de que los antidepresivos puedan constituir un factor etiológico, para hacer ciclar o bien acelerar los ciclos, hasta el momento no ha podido aclararse, aunque recientemente Ghaemi (37) describió cómo el uso de antidepresivos puede producir la aparición de un episodio maniaco (*switching*) en los dos a seis meses siguientes al uso de antidepresivos y además, después de seis meses, la aceleración de los ciclos (dos episodios más), o bien, la aparición de ciclos rápidos, ya sea *de novo* o exacerbándolos, fenómeno conocido como *desestabilización*. La aparición de manía/hipomanía se ve en 30%-60% de los casos, cuando se administran antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la MAO, en cambio sólo ocurre en 20% de los casos, cuando se administran antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, bupropión o venlafaxina; los estabilizadores del ánimo tienen un efecto protector en el *switching*.

La *desestabilización* ocurre en 25% de los casos con el uso tanto de antidepresivos tricíclicos como de inhibidores selectivos de serotonina y, a diferencia de lo que ocurre en el *switching*, los estabilizadores del ánimo

no tienen un efecto protector.

Bauer, Rasgon, Grof, Gyulai, Glenn y Whybrow (9) compararon la influencia de los antidepresivos considerando el número de días que los pacientes pasaban deprimidos, eutímicos o maníacos, así como el *switching* a manía. El resultado apunta a que la decisión de no utilizar antidepresivos de manera habitual, en la fase depresiva del trastorno bipolar es la más adecuada, pues los pacientes que utilizaron antidepresivos pasaban más días deprimidos y menos días eutímicos.

El-Mallakh, Karipott y Welter (26) describieron la aparición de *disforia irritable crónica* (*chronic irritable dysphoria*) en algunos pacientes en tratamiento con antidepresivos, principalmente con inhibidores selectivos de recaptura de serotonina. Este estado disfórico consiste en ansiedad con irritabilidad, insomnio intermedio y disfunción social u ocupacional. Esta sintomatología desapareció después de uno a 12 meses de la suspensión del tratamiento antidepresivo.

Si el uso de los antidepresivos, en la población adulta, puede dar lugar a una evolución menos favorable, en los niños y adolescentes parece tener un efecto negativo mucho mayor, como lo documentan Papolos, Greenberg, Tresker y Freeman (73) de la Juvenile Bipolar Research Foundation, quienes al evaluar retrospectivamente la evolución de una muestra de cerca de 200 niños y adolescentes que habían recibido cuando menos en una ocasión tratamiento con antidepresivos, observaron en 75.4% de ellos, dentro de los primeros cuatro meses: aceleración de los ciclos (79%), inducción de estados mixtos, aumento en la agresividad (70.9%), violencia y en la ideación y conducta suicidas, así como aparición de síntomas psicóticos (23.1%). Findling, McNamara, Gracious, Youngstrom, Stanbrey, Reed, Demeter, Branicky, Fisher y Calabrese (30) realizaron un estudio abierto en donde demostraron la utilidad de la combinación de carbonato de litio y valproato de sodio para el tratamiento de los síntomas depresivos y maníacos en este grupo de edad.

Por otro lado, Tamada, Issler, Amaral y Lafer (94) observaron en una pequeña muestra de pacientes adultos, que aquellos que habían ciclado hacia un episodio maniaco debido al uso de antidepresivos tuvieron un nuevo cuadro depresivo en un lapso menor de tiempo, que en los pacientes que no habían recibido antidepresivos.

Mundo, Walker, Cate, Macciardi y Kennedy (69) en la Universidad de Toronto observaron que los pacientes que ciclaron a manía con el uso de antidepresivos inhibidores selectivos de serotonina presentaban 4.1 veces más las variantes corta(s) de uno de los polimorfismos comunes (5HTTLPR) del gen de la proteína transportadora de serotonina (SLC6A4), localizado en el cromosoma 17, que parece estar rela-

cionada con una menor expresión genética y por lo mismo generar una menor cantidad de sitios transportadores de serotonina. Esto hace más sensibles a los pacientes al bloqueo de la recaptura de serotonina o al incremento de su disponibilidad, ocasionando este efecto con el tratamiento antidepressivo.

En el cuadro 2 (véase primera parte) se resumen los ensayos clínicos que estudian la efectividad de distintos antidepressivos (fluoxetina, imipramina y tranilcipromina), para el tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar.

ANTIPSICÓTICOS

Se ha propuesto el uso de antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina y risperidona) en el tratamiento de la depresión bipolar resistente (36, 92). Dubé, Tollefson, Briggs, Van Campen, Case y Tohen (24) compararon, en un estudio abierto, la utilidad de la olanzapina sola, y de la combinación de olanzapina con fluoxetina contra placebo y observaron que el uso de este antipsicótico es más beneficioso que el placebo, pero que su combinación con la fluoxetina resulta en una mejoría más consistente. Tohen, Vieta y Ketter (99) observaron en un estudio doble ciego controlado que la olanzapina sola o en combinación con fluoxetina resultaba más útil que el placebo, observándose una respuesta temprana desde la primera semana; la respuesta se observó en 48.2% con la monoterapia a base de olanzapina, 64.8% en el tratamiento combinado y en 36.1% con placebo. Las cifras de remisión también favorecieron a la combinación (48.8%), y a la olanzapina sola (32.8%) sobre el placebo (24.5%) (98).

OTROS FÁRMACOS UTILIZADOS

Los antagonistas de canales de calcio y las hormonas tiroideas son otros medicamentos que pueden utilizarse en algunos casos.

TOPIRAMATO

El topiramato es un anticonvulsivante con mecanismos de acción que incluyen: la inhibición de los canales de sodio y el bloqueo de algunos canales de calcio, un efecto agonista alostérico del GABA, la modulación de la neuroexcitación mediada por glutamato, el bloqueo de receptores AMPA kainita y la inhibición de las isoenzimas CA- II y CA- IV de la anhidrasa carbónica, similares a los que poseen la carbamacepina, el valproato y la lamotrigina.

McElroy, Suppes, Keck, Frye, Denicoff, Altshuler, Brown, Nolen, Kupka, Rochussen, Leverich y Post (62) documentaron la utilidad del topiramato en el tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar. Se han realizado dos estudios abiertos para evaluar la utilidad de este anticonvulsivante. McIntyre, Manzini, McCann, Srinivasan, Sagman y Kennedy (63) determinaron el efecto de añadir el topiramato a pacientes en tratamiento con carbonato de litio o valproato, comparándolo con la adición de bupropión, observando que una dosis de 176 mg/día, en promedio, era suficiente para que 56% de los pacientes empezaran a mejorar su sintomatología depresiva, a partir de la 2^a-4^a semanas. Una de las desventajas del uso de este anticonvulsivante fue que con frecuencia los pacientes descontinuaron prematuramente el tratamiento (44%). En el estudio abierto de Vieta, Torrent, Garcia-Ribas, Gilbert, Garcia-Parés, Rodríguez, Cadevall, García-Castrillón, Lusilla y Arrufat (100) evaluaron, a lo largo de seis meses, el efecto de añadir topiramato a un grupo de pacientes bipolares, principalmente bipolares tipo I (n= 28) resistentes a tratamiento, cuando menos en dos ensayos previos con litio, carbamacepina o valproato. Sólo 11 de los pacientes, de la muestra total, se encontraban en fase depresiva del trastorno bipolar; su calificación fue de 12 en la escala de Hamilton de depresión (HAM-D de 17 reactivos) y, de acuerdo con la Impresión Clínica Global (CGI), estaban moderadamente enfermos; todos habían tomado antidepressivos por un periodo largo de tiempo. Un porcentaje importante de la muestra total recibió el diagnóstico de abuso de alcohol y antecedente de intentos suicidas. La dosis de topiramato inicial fue de 25 y 50 mg/día, con incrementos de 25 a 50 mg cada dos a siete días, de acuerdo con la respuesta y la tolerancia. Aunque no se especifica el porcentaje de pacientes que remitió, seis pacientes (55%) mostraron una disminución en 50% de la puntuación del HAM-D, a partir de la segunda y hasta la sexta semanas, con dosis promedio de 202 mg/día. Cuatro pacientes desertaron (37%), y dos de ellos ciclaron hacia manía e hipomanía.

Aunque los efectos secundarios más comunes fueron parestesias, somnolencia, reducción de peso, pérdida de apetito y vómito, no se especificó cuáles se presentaron en el grupo de pacientes con depresión.

En este estudio se observó que nueve pacientes (39%), de un total de 23 que habían ingresado al estudio con manía, hipomanía o un episodio mixto, entraron en fase depresiva a pesar de la adición al tratamiento del topiramato.

Aunque es prematuro hacer conclusiones acerca de la utilidad y las indicaciones precisas, puede decirse que se necesita mayor evidencia empírica de este medicamento, pero que parece tener un efecto aditivo cuan-

do se utiliza combinado con otros estabilizadores del ánimo, con un efecto similar al de adicionar un antidepresivo (anfebutamona), pero sin el riesgo de producir ciclos hacia la hipomanía o la manía.

Más recientemente, Kusumakar, McIntyre y Riccardelli (57) demostraron en un estudio abierto que añadir el topiramato a dosis de 25 a 400 mg/día (145 mg en promedio) a los estabilizadores del ánimo habituales, al tratamiento de pacientes con trastorno bipolar I y II, mejoraban tanto su sintomatología depresiva como maniaca e hipomaniaca.

OXICARBAZEPINA

Lattanzi, Benedetti, Pini, Musetti y Cassano (58) estudiaron la utilidad de la oxcarbazepina, un análogo-cetónico de la carbamacepina, combinada con carbonato de litio, en un grupo de pacientes con trastorno bipolar tipo I principalmente, observando que esta combinación resulta útil en 60% de los casos; la dosis que utilizaron fue de 919 mg/día en promedio. Muñoz (70) estudió el efecto antimaniaco y antidepresivo de este fármaco y observó el control de la sintomatología maniaca en 68.2% de los casos, aunque 40% de ellos mostró reaparición de la sintomatología a las pocas semanas. El efecto antidepresivo se observó en una proporción mayor (87.5% de los casos), sin que a lo largo de las 12 semanas del estudio reaparecieran los síntomas depresivos. Aunque estos resultados deben tomarse con reserva, pues se trató de un estudio abierto y con pocos pacientes (n=30), el uso de este anticonvulsivante debe considerarse como una posible alternativa para el tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar.

OTROS ENFOQUES DE TRATAMIENTO

Aunque se han propuesto otras intervenciones, cuando el tratamiento convencional no ha dado resultado como la fototerapia (indicada cuando el trastorno bipolar tiene un patrón estacional) y en algunas ocasiones la privación de sueño, la terapia electroconvulsiva (TEC), sigue siendo un arma terapéutica potente, que está indicada cuando existe riesgo suicida importante, o bien cuando el paciente no ha respondido a otras maniobras terapéuticas (59).

El uso de otras sustancias no ha sido comprobado; sin embargo, Stoll (91) estudió la utilidad de añadir al tratamiento con estabilizadores del ánimo 9.6 g/día de ácidos grasos omega-3, moléculas básicas para la formación de las grasas, habiendo observado una resolución más completa de los síntomas, así como re-

misiones más prolongadas; resta esperar que se realice un mayor número de estudios que señalen la utilidad de esto. Igualmente, Evins, Nieremberg, Eisner, Ogutha, Grandin, Demopulos y Sachs (27) estudiaron, en un grupo pequeño de pacientes, la utilidad de la adición de inositol a los estabilizadores del ánimo, observando mejoría de la sintomatología depresiva.

PSICOTERAPIA

Como en casi todos los trastornos mentales, resulta útil considerar un enfoque psicoeducativo dirigido a la familia. Frank, Swartz y Kupfer (31) han propuesto un enfoque interpersonal como manejo coadyuvante al tratamiento con estabilizadores del ánimo para el manejo de la depresión bipolar. Recientemente D'Souza, Keks, Rich, Diamond y Godfery (21) señalaron las ventajas del uso de la terapia cognitivo-conductual sobre la psicoterapia de apoyo basada en el manejo de caso (*case management*), observándose menor frecuencia de abandono de la terapia, de otras intervenciones y de hospitalización, mejoría más rápida en la sintomatología depresiva, en la calidad de vida y en la adherencia al tratamiento, así como en la actitud y confianza hacia éste.

RECOMENDACIONES

En función de la revisión realizada, el litio es el medicamento que cumple con los criterios para ser considerado el tratamiento de primera elección para el paciente con trastorno bipolar tipo I que pasa por un episodio depresivo. Esta recomendación es congruente con las guías de la Asociación Psiquiátrica Americana (3).

Si el paciente ha estado en tratamiento con estabilizadores del ánimo y presenta depresión, la optimización del tratamiento es el primer paso a seguir, antes de pensar en añadir algún otro medicamento.

Si el paciente, debido a que las manifestaciones depresivas no ceden con litio, requiere el uso de otro fármaco; es recomendable añadir lamotrigina, otro estabilizador del ánimo o bien olanzapina, sobre todo si el paciente ha tenido episodios maniacos severos. Si el estabilizador es valproato o carbamacepina, es prudente adicionar litio o lamotrigina.

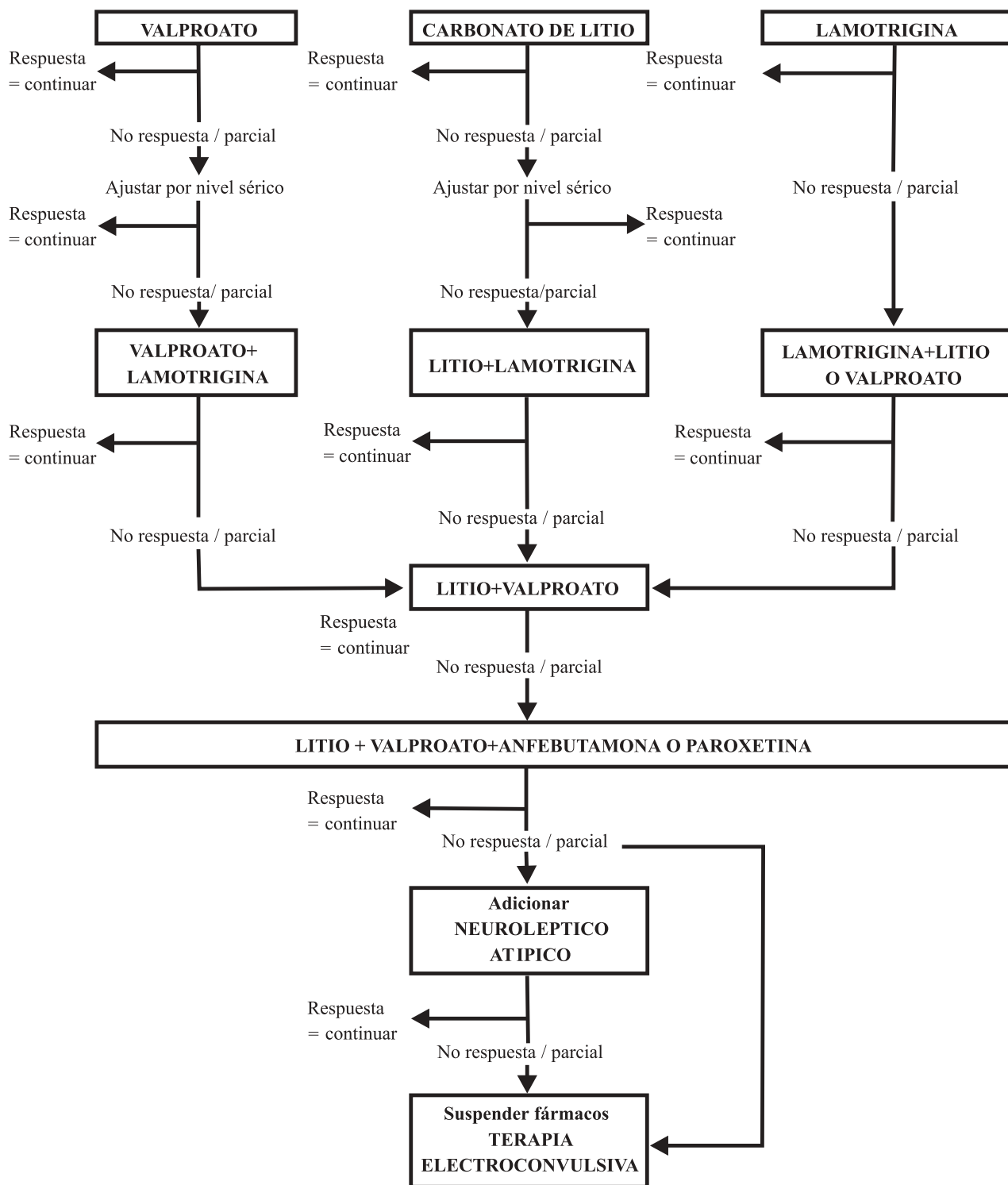
Sólo en el caso de un episodio depresivo grave, debe iniciarse simultáneamente el estabilizador y un antidepresivo, de preferencia bupropión o un inhibidor selectivo de recaptura de serotonina; de otra forma es mejor evitarlo por el riesgo que el paciente cicle a un episodio maniaco.

Cuando se hace necesario sustituir el tratamiento, puede sustituirse un estabilizador por otro, o bien un antidepresivo por otro.

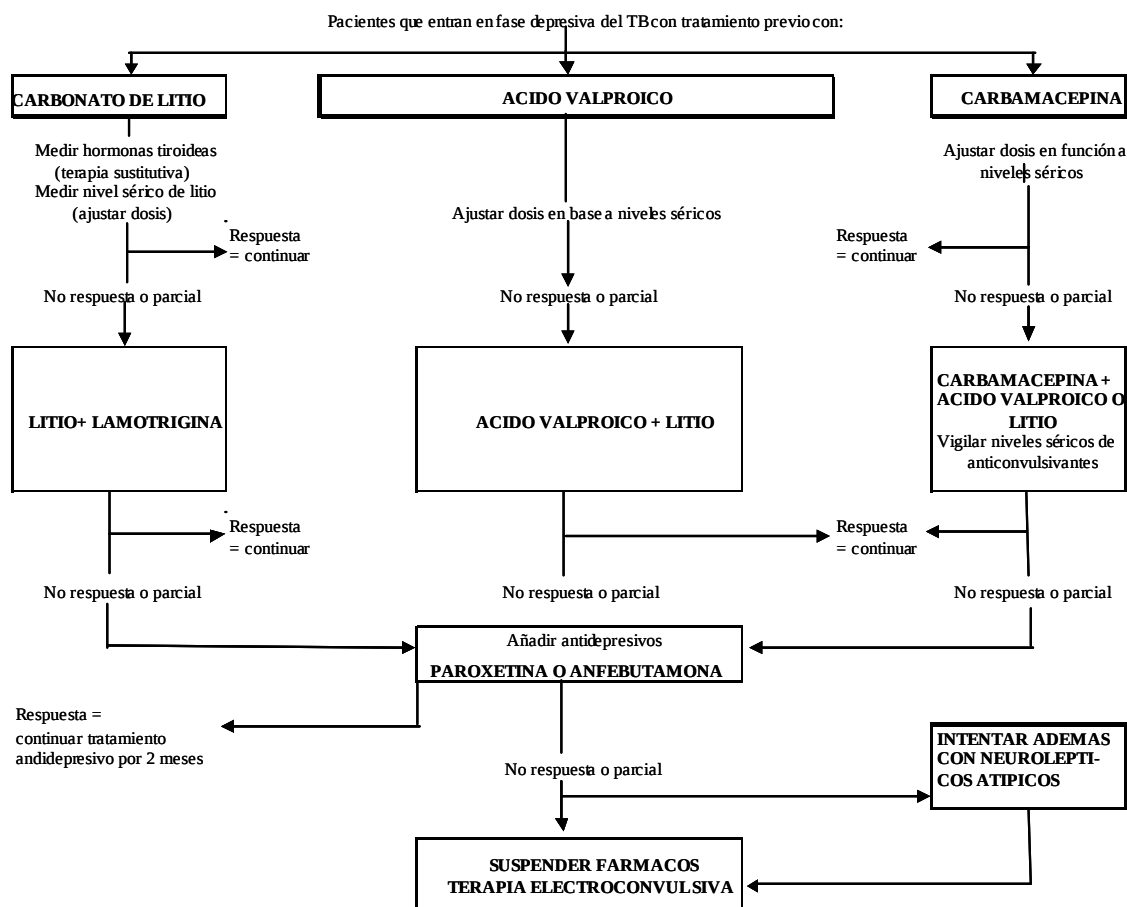
Cuando la situación es una emergencia, por la presencia de síntomas psicóticos, puede adicionarse un antipsicótico atípico. Si existe riesgo suicida, e incluso

Algoritmo farmacológico para el tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar en pacientes sin tratamiento previo

Iniciar tratamiento con:



Algoritmo farmacológico para el tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar en pacientes con tratamiento previo



Nota: Siempre debe incluirse alguna forma de psicoterapia familiar (educativa) e individual (de apoyo)

si hay síntomas psicóticos, debe considerarse la terapia electroconvulsiva; en estudios abiertos ésta tiene una tasa de respuesta de 50 a 100% en estos casos.

Se describen las alternativas de tratamiento con estabilizadores del ánimo, en dos algoritmos propuestos, en función de si existe o no tratamiento previo.

REFERENCIAS

- AKISKAL HW, WALKER P, PUZANTIAN VR, KING D, ROSENTHAL T, DRANON M: Bipolar outcome in the course of depressive illness: Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disorders*, 5:115-128, 1983.
- ALTSHULER L, SUPPES T, BLACK D, NOLEN WA, KECK PE y cols.: Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiat*, 160:1252-1262, 2003.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Practice guidelines for treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiat*, 159:1-50, 2002.
- ANGST F, STASSEN HH, CLAYTON PJ, ANGST J: Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disorders*, 68:167-181, 2002.
- ASOCIACION PSIQUIATRICA AMERICANA: *DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*. Texto revisado. Masson, Barcelona, 2002.
- BALDESSARINI RJ, TONDO L, HENNEN J: Effect of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiat*, 60:77-84, 1999.
- BALLENGER JC, POST RM: Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiat*, 137:782-790, 1980.
- BARON M, GERSHON ES, RUDY V, JONAS WZ, BUCHSBAUM M: Lithium carbonate response in depression. *Arch Gen Psychiat*, 32:1107-1111, 1975.
- BAUER MS, RASGON N, GROF P, GYULA L, GLENN T, WHYBROW PC: *Mood Patterns in Patients with Bipolar Disorder: Influence of Antidepressants*. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
- BAUER MS, MITCHENER L: What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiat*, 161(1):3-18, 2004.
- BOWDEN C, CALABRESE JR, ASHER J: Spectrum of efficacy of lamotrigine in bipolar disorder: overview of

- double blind placebo- controlled studies. Presentado en el American College of Neuropsychopharmacology, 39th Annual Meeting, San Juan Puerto Rico, diciembre 2000.
12. BOWDEN C, CALABRESE JR, SACHS G, YATHAM LN, ASGHAR SA y cols.: For the Lamictal 606 Study Group: A placebo- controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiat*, 60:392-400, 2003.
 13. CALABRESE JR, BOWDEN CL, McELROY SL: Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiat*, 156:1019-1023, 1999.
 14. CALABRESE JR, BOWDEN CL, SACHS GS, ASCHER JA, MONAGHAN E, RUDD GD: A double-blind placebo controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiat*, 60:79-88, 1999.
 15. CALABRESE JR, SHELTON MD, BOWDEN CL, RAPPORT DJ, SUPPES T, SHIRLEY ER: Bipolar rapid cycling: Focus on depression as its hallmark. *J Clin Psychiat*, 62(Supl.14):34-41, 2001.
 16. CALABRESE JR, BOWDEN CL, SACHS G, YATHAM LN, BEHNKE K y cols.: For the Lamictal 605 Study Group: A placebo- controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiat*, 64:1013-1024, 2003.
 17. CALABRESE JR, YATHAM L, SUPPES T, McELROY S, GOLDBERG JF y cols.: *Lamotrigine Controls Bipolar Depression Without Destabilizing-controlled Trials*. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
 18. CITROME L, LEVINE J, ALLINGHAM B: Utilization of valproate: extent of inpatient use in New York State Office of mental health. *Psychiatr Q*, 69(4):283-300, 1998.
 19. COHN JB, COLLINS G, ASHBROOK E, WERNICKE JF: A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder. *Clin Psychopharmacol*, 4:313-322, 1989.
 20. CORYEL W, SCHEFTNER W, KELLER M: The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Psychiat*, 150:720-727, 1993.
 21. D'SOUZA R, KEKS N, RICH D, DIAMOND I, GODFERY K: An open randomized control study using a spiritually augmented cognitive behavior therapy for demoralization and treatment adherence in patients with bipolar I depression. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
 22. DAVIS LL, KABEL D, PATELN D, CHATOE AD, FOSLIEN-NASH C, GURGUIS GNM: Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull*, 32:647-652, 1996.
 23. DENIKOFF KD, SMITH-JACKSON EE, DISNEY ER, ALI SO, LEVERICH GF, POST RM: Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiat*, 58:470-478, 1997.
 24. DUBE S, TOLLEFSON GD, THASE ME, BRIGGS SD, VAN CAMPEN LE y cols.: Onset of action of olanzapine combination in bipolar depression. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
 25. DUNNER DL, PATRICK V, FIEVE RR: Rapid cycling manic depressive patients. *Compr Psychiat*, 18:561-566, 1977.
 26. EL-MALLAKH RS, KARIPPOT A, WELTER M: Antidepressant- induced chronic irritable dysphoria (ACID). V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
 27. EVINS EA, NIEREMBERG A, EISNER L, OGUTHA J y cols.: Inositol augmentation of mood stabilizers for bipolar depression. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
 28. FAEDDA GL, BALDESSARINI RJ, SUPPES T, TONDO L y cols.: Pediatric-onset bipolar disorder: a neglected clinical and public health problem. *Harv Rev Psychiatry*, 3:171-195, 1995.
 29. FENN HH, ROBINSON D, LUBY V, DANGEL C, BUXTON E y cols.: Trends in Pharmacotherapy of schizoaffective and bipolar affective disorders: a 5-year naturalistic study. *Am J Psychiat*, 153(5):711-713, 1996.
 30. FINDLING RL, MCNAMARA NK, GRACIOUS BL, YOUNGSTROM EA, STANBREY RJ y cols.: Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42(8):895-901, 2003.
 31. FRANK E, SWARTZ HA, KUPFER DJ: Interpersonal and social rhythm therapy: Managing the chaos of bipolar disorder. *Biol Psychiat*, 48:593-604, 2000.
 32. FREEMAN MP, STOLL AL: Mood stabilizer combinations: A review of safety and efficacy. *Am J Psychiat*, 155:12-21, 1998.
 33. FRYE MA, KETTER TA, KIMBRELL TA: A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentina monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharm*, 20:607-614, 2000.
 34. GELLER B: Valproate and polycystic ovaries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37(1):9-10, 1998.
 35. GHAEMI SN, LENOX MS, BALDESSARINI RJ: Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder. *J Clin Psychiat*, 62:565-569, 2001.
 36. GHAEMI SN, SACHS GS: Long-term risperidone treatment in bipolar disorder: a 6-month follow up. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12:333-338, 1997.
 37. GHAEMI SN: New Strategies for Managing Bipolar Disorder. APA Annual Meeting, San Francisco, 2003.
 38. GHAEMI SN, ROSENQUIST KJ, KO JY, GOODWIN FK, BALDESSARINI RJ: Effects of newer and older antidepressants in bipolar depression. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
 39. GOODWIN FK, MURPHY DL, DUNNER DL Y BUNNEY WE Jr: Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiat*, 129:44-47, 1972.
 40. GOODWIN FK, JAMISON KR: *Manic-Depressive Illness*. Oxford University Press, Nueva York, 1990.
 41. GOODWIN FK, BOWDEN CL, CALABRESE JR, GRUNZE H, KASPER S y cols.: A pooled analysis of 2 placebo- controlled 18 month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiat*, 65:432-441, 2003.
 42. GOODWIN FK, FIREMAN B, SIMON GE, HUNKELER EM, LEE J y cols.: Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*, 290(11):1467-1473, 2003.
 43. GREIL W, KLEINDIENST N: The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in patients with bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 14:277-281, 1999.
 44. HERZOG AG, SEIBEL MM, SCHOMER DL, VAITUKAITIS JL, GERSCHWIND N: Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*, 43:341-346, 1986a.
 45. HERZOG AG, SEIBEL MM, SCHOMER DL, VAITUKAITIS JL, GERSCHWIND N: Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol*, 43:347-350, 1986b.
 46. HIMMELHOCH JM, THASE ME, MALLINGER AG, HOUCK P: Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression. *Am J Psychiat*, 148:910-916, 1991.

47. HIRSCHFELD RMA: Bipolar spectrum disorder: improving its recognition and diagnosis. *J Clin Psychiat*, 62(supl 14):5-9, 2001.
48. IRWIN M, MASAND P: Valproate and polycystic ovaries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 37(1):9, 1998.
49. ISOJARVI JI, LAATIKAINEN TJ, KNIP M, PARKARINEN AJ, JUNTUNEN KT, MYLLYLÄ VV: Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol*, 39(5):579-584, 1996.
50. JANICAK PG, DAVIS JM, AYD FJ: Advances in the pharmacotherapy of bipolar disorder. *Principles Practice Psychopharmacotherapy*, 1(3):1-19, 1995.
51. JOFFE RT, MacQUEEN GM, YOUNG LT: Psychopharmacology for the clinician: What is the best approach to management of acute depression in bipolar disorder? *Review Psychiatry Neuroscience*, 25(5):516, 2000.
52. JOFFE RT: How should lithium-induced thyroid dysfunction be managed in patients with bipolar disorder? *J Clin Psychiat*, 27:392, 2002.
53. JUDD LL, AKISKAL HS, SCHETTLER PJ, CORYELL W, ENDICOTT J y cols.: A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiat*, 60(3):261-269, 2003.
54. KAAJA E, KAAJA R, HIILESMAA V: Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*, 60(4):575-579, 2003.
55. KALOGJERA-SACKELLARES D, SACKELLARES JC: Improvement in depression associated with partial epilepsy in patients treated with lamotrigine. *Epilepsy Behav*, 3(6):510-516, 2002.
56. KESSLER RC, MCGONAGLE KA, ZHAO S, NELSON CB, HUGHES M y cols.: Lifetime and 12-Month Prevalence of DSM-III-R Psychiatric Disorders in the United States: Results From the National Comorbidity Survey. *Year Book of Psychiatry Applied Mental Health*. (7):192, Annual 1995.
57. KUSUMAKAR V, MCINTYRE R, BINDER C, RICCARDELLI R: Topiramate as adjunctive therapy to mood stabilizers in patients with bipolar I or II disorder. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
58. LATTANZI L, BENEDETTI A, PINI S, MUSETTI L, CASSANO GB: Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
59. MACEDO-SOARES MB, MORENO RA, RIGONATTI SP, LAFER B: Electroconvulsive therapy in treatment resistant bipolar disorder – case report. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
60. MARANGELL LB, YUDOFKY SC, SILVER JM: Psychopharmacology and electroconvulsive therapy. En: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA (eds.), *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry*. (3rd ed., pp 1025- 1132). Washington, 1999.
61. McELROY SL, KECK P, POPE HG, HUDSON JI: Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharm*, 8(4):275-279, 1998.
62. McELROY SL, SUPPES T, KECK P, FRYE MA, DENICOFF KD y cols.: Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiat*, 47(12):1025-1033, 2000.
63. MCINTYRE RS, MANZINI DA, MCCANN S, SRINIVASAN J, SAGMAN D, KENNEDY SH: Topiramate versus bupropión SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar Disord*, 4:207-213, 2002.
64. MEDINA-MORA ME, BORGES G, LARA-MUÑOZ C, BENJET C, BLANCO JJ y cols.: Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental*, 26(4):1-16, 2003.
65. MENDELS J: Lithium in the treatment of depression. *Am J Psychiat*, 133:373-378, 1976.
66. MESSENHEIMER J, MULLENS EL, GIORGI L, YOUNG F: Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf*, 18:281-296, 1998.
67. MITCHELL PB, WILHELM K, PARKER G, AUSTIN MP, RUTGERS P, MALHI GS: The clinical features of bipolar depression: A comparison with matched major depressive disorder patients. *J Clin Psychiat*, 62:212-216, 2001.
68. MÖLLER HJ, NASRALLAH HA: Treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiat*, 64:[supl 6], 9-17, 2003.
69. MUNDO E, WALKER M, CATE T, MACCIARDI F, KENNEDY JL: The role of serotonin Transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiat*, 58(6):539-544, 2001.
70. MUÑOZ RA: Oxcarbazepine for the treatment of bipolar disorder. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
71. MURIALDO G, GALIMBERTI CA, GIANELLI MV, ROLLERO A, POLLERI A y cols.: Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 21(1):52-58, 1998.
72. OSBY U, BRANDT L, CORREIA N, EKBOM A, SPAREN P: Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiat*, 58:844-850, 2001.
73. PAPOLOS DF, GREENBERG R, TRESKERS S, FREEMAN K: Antidepressant-induced adverse effects in juvenile-onset bipolar disorder. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
74. PASSMORE MJ, GARNHAM J, DUFFY A, MACDOUGALL M, MUNRO A y cols.: Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord*, 5:110-114, 2003.
75. PAZZAGLIA PJ, POST RM, KETTER TA, CALLAHAN AM, MARANGELL LB, FRYE MA: Nimodipine monotherapy and carbamazepine augmentation in patients with refractory recurrent affective illness. *J Clin Psychopharm*, 18:404-413, 1998.
76. PERRY C: A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. *Acta Psychiat Scand*, 42:1-188, 1996.
77. PETTY F: GABA and mood disorders: A brief review and hypothesis. *J Affect Disorders*, 34:275-281, 1995.
78. POST RM: Mood disorders: Treatment of bipolar disorders. En: Sadock BJ, Sadock VA (eds.) *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, Williams and Wilkins, 1385-1430 Nueva York, 1999.
79. PRICE LH, HENINGER GR: Lithium in the treatment of mood disorders. *New Engl J Med*, 331:591-598, 1994.
80. RUZICKOVA M, ALDA M: Psychopharmacology for the clinician: antidepressants in bipolar depression: when less is more. *Rev Psychiatr Neurosci*, 27(4):312, 2002.
81. SACHS GS: Treatment-resistant bipolar depression. *Psychiatr Clin North Am*, 19:125-236, 1996.
82. SACHS GS, THASE M: Bipolar disorder therapeutics: Maintenance treatment. *Biol Psychiat*, 48:573-581, 2000a.
83. SACHS GS, THASE M: Bipolar depression: Pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol Psychiat*, 48:558-72, 2000b.
84. SACHS GS, ALTSHULER L, KETTER TA: *Divalproex versus Placebo for the Treatment of Bipolar Depression*. Presentado en el American College of Neuropsychopharmacology, 40th Annual Meeting, San Juan, diciembre 2001.
85. SADOCK BJ, SADOCK VA: *Synopsis of Psychiatry*. Novena edición. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.

86. SCHATZBERG AF, COLE JO, DEBATTISTA C: *Manual of Clinical Psychopharmacology*. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, 2003.
87. SHARMA R, MARKAR HR: Mortality in affective disorder. *J Affect Disorders*, 31:91-96, 1994.
88. SOARES JC: Valproate treatment and the risk of hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Bipolar Disord*, 2:37-41, 2000.
89. SOLOMON DA, KEITNER GI, MILLER IW: Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiat*, 56:5-13, 1995.
90. SOLOMON DA, KEITNER GI, RYAN CE, MILLER IW: Lithium plus valproate as maintenance polypharmacy for patients with bipolar I disorder: a review. *J Clin Psychopharm*, 18(1):38-49, 1998.
91. STOLL AL, SEVERUS WE, FREEMAN MP: Omega three fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiat*, 56:407-412, 1999.
92. SUPPES T, WEBB A, PAUL B, CARMODY T, KRAEMER H, RUSH AJ: Clinical outcomes in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiat*, 156:1164-1169, 1999.
93. SWANN AC, BOWDEN CL, MORRIS D, CALABRESE JR, PETTY F, SMALL J: Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiat*, 54:37-42, 1997.
94. TAMADA RS, ISSLER CK, AMARAL JAMS, LAFER B: Outcome of antidepressant-induced mania: a controlled study. V Conferencia Internacional sobre Trastorno Bipolar. Sección de posters. Pittsburgh, 2003.
95. THASE MF, MALLINGER AG, MCKNIGHT D, HIMMELHOCH JM: Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, IV: a double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiat*, 149:195-198, 1992.
96. THIES-FLECHTNER K, MULLER-OERLINGHAUSEN B, SELBERT W: Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. *Pharmacopsychiatry*, 29:103-107, 1996.
97. TOHEN M, ANGST J: Epidemiology of bipolar disorder. En: Tsuang MT, Tohen M (eds.). *Psychiatric Epidemiology*. New York: Wiley-Liss, 427- 444, Nueva York, 2002.
98. TOHEN M, VIETA E, CALABRESE J, KETTER TA, SACHS G y cols.: Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiat*, 60:1079-1088, 2003.
99. TOHEN M, VIETA E, KETTER T: Olanzapine in the treatment of bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 5 (supl. 1): S109, 2002.
100. VIETA E, TORRENT C, GARCIA-RIBAS G, GILBERT A, GARCIA-PARÉS y cols.: Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychopharm*, 22(4):431-435, 2002.
101. WEISSMAN MM, PRUSOFF BA, MERIKANGAS KR: Is delusional depression related to bipolar disorder? *Am J Psychiat*, 141:882-892, 1984.
102. YOUNG LT, ROBB JC, PATELLIS-SIOTIS I, MACDONALD C, JOFFE RT: Acute treatment of bipolar depression with gabapentin. *Biol Psychiat*, 42:851-853, 1997.
103. YOUNG LT, JOFFE RT, ROBB JC, MACQUEEN GM, MARRIOTT M y cols.: Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiat*, 157:124-126, 2000.