

Francesc Colom, PsyD, MSc, PhD  
Francesco Panicali, MD

# Tratamiento combinado de la depresión bipolar

---

- Marcadores de bipolaridad
- Tratamiento de la depresión bipolar
- Antidepresivos
- Estabilizadores del humor
- Antipsicóticos atípicos
- Terapia electroconvulsiva
- Tratamiento psicoterapéutico
- Corolario

ES UN HECHO comprobado que los pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB) pasan la mayor parte de su vida presentando síntomas depresivos, en un estado deprimido, que disminuye su calidad de vida.

Existe un lapso muy largo entre la aparición de los primeros síntomas generalmente depresivos, el diagnóstico apropiado y la prescripción de un estabilizante del humor. GHAEMI y colaboradores (1998) calculan que transcurren casi 17 años desde la aparición de la primera depresión y las primeras dosis de eutimizantes, demora que sin lugar a dudas tiene un impacto negativo en el curso y pronóstico de la enfermedad.

Por estar razón, es importante que el médico se enfoque en la identificación y tratamiento precoz de la depresión bipolar más que en el tratamiento de la manía, aunque la industria farmacéutica, gracias a las investigaciones con nuevos fármacos en los últimos años, haga énfasis en el tratamiento de las crisis maníacas.

### **MARCADORES DE BIPOLARIDAD**

Surge entonces una pregunta: si estamos hablando de pacientes que han presentado episodios depresivos sin síntomas o episodios de manía, ¿cuándo debemos iniciar los estabilizadores del humor? Y una segunda pregunta: ¿debemos prescribir estabilizadores del estado de ánimo a todas las depresiones? La respuesta a la segunda pregunta es *no*, probablemente *no*. Con respecto a la primera pregunta es necesario tener en cuenta que no sólo la aparición de la manía hace el diagnóstico de TAB; es necesario tener en cuenta e investigar los marcadores de bipolaridad que pueden estar presentes aun antes de iniciarse el primer episodio depresivo.

Los marcadores clínicos de bipolaridad nos permiten diferenciar la depresión bipolar de la depresión unipolar. Diversos estudios coinciden en indicar que síntomas como la hipersomnia, la anhedonia especialmente anticipatoria, el retardo psicomotor, la no reactividad del estado de ánimo, la respuesta verbal retardada, la inmovilidad facial y, especialmente, los antecedentes personales de depresión psicótica nos sugieren la presencia de depresión bipolar, aun en ausencia de historia de hipomanía o de manías.

De este grupo de marcadores, la depresión psicótica, es el que posee la mayor validez para el diagnóstico de depresión bipolar. Podría afirmarse,

que un cuadro depresivo con síntomas psicóticos, que aparece en pacientes menores de 25 años, posee grandes posibilidades para transformarse en una depresión bipolar y muy pocas para convertirse en una depresión recurrente o unipolar.

Las depresiones que se caracterizan por anergia, enlentecimiento, fatiga, clinofilia, hipersomnias más que por síntomas en la esfera cognitiva, también indican la presencia de la bipolaridad porque las depresiones unipolares presentan sintomatología opuesta: presencia de síntomas cognoscitivos, crisis de llanto, desesperación, la tríada cognitiva clásica de BECK, ansiedad, atribución externa sobre la causalidad de su depresión e insomnio de conciliación. Este último síntoma, ocasionalmente lo presentan los pacientes bipolares, en ellos es frecuente observar hipersomnias, (TABLA 1).

**TABLA 1**

**Características clínicas de la depresión bipolar y unipolar o recurrente**

Depresión bipolar	Depresión recurrente
Hipersomnia	Insomnio de conciliación
Anhedonia	Crisis de llanto
Retardo psicomotor	Desesperación
Humor no reactivo	Tríada cognoscitiva de Beck
Respuesta verbal retardada	Ansiedad
Inmovilidad facial	Atribución externa
Episodios previos de depresión psicótica	
Variación diurna del humor	
Variabilidad de los síntomas	
Desrealización	

**TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN BIPOLAR**

El tratamiento clásico del TAB era bastante sencillo: antidepresivos para la fase depresiva, antipsicóticos en la manía y estabilizadores en los períodos intercríticos. Hoy en día, las observaciones clínicas y los aportes de las neurociencias nos permiten actuar en forma más temprana y eficaz, y por tanto, alejarnos del anterior modelo terapéutico, que ha mostrado ser excesivamente simplista e incompleto.

## *Antidepresivos*

El problema básico que se afronta al prescribir un antidepresivo para el tratamiento de la depresión bipolar es el riesgo de viraje a manía. El metaanálisis llevado a cabo por el grupo de DUNNER (2002) mostró que solamente el 10% de los pacientes unipolares a quienes se prescribe antidepresivos presentan viraje a manía, es decir, que los antidepresivos son seguros para el 90% de los monopolares.

En la depresión bipolar el porcentaje de viraje a la manía es mucho mayor. GHAEMI y colaboradores (2003) han observado que el *switch* a manía en los pacientes con depresión bipolar es más frecuente con imipramina, clomipramina y venlafaxina, resultados que coinciden con los obtenidos por nuestro grupo de Barcelona.

El estudio de PRIEN (1984) al comparar los resultados de tratar los cuadros de depresión bipolar, a largo plazo, con imipramina, con litio o con la combinación de ambos fármacos mostró similares resultados en los grupos que recibieron tratamiento exclusivo con litio y con la combinación de ambos fármacos y una pobre respuesta en el grupo que recibió imipramina.

La imipramina es un excelente antidepresivo, pero no puede ser considerada como un antidepresivo de primera línea, debido a sus efectos secundarios y al riesgo alto de viraje a manía que posee.

Sin embargo, algunos pacientes bipolares deprimidos graves sólo responden a los antidepresivos tricíclicos tipo imipramina o clomipramina, pero deben ser prescritos siempre en combinación con un eutimizante.

El trabajo clásico de PEET y colaboradores (1994) mostró que el riesgo de viraje a manía es mayor con los antidepresivos tricíclicos (11.2%) que con los inhibidores de la recaptación de serotonina (3.7%), razón por la cual, los antidepresivos ISRS se consideran de primera línea para el tratamiento de la depresión bipolar.

NEMEROFF y colaboradores (2000) al evaluar la respuesta terapéutica de la paroxetina y la imipramina comparada con un grupo control observaron que la imipramina indujo mayor viraje a manía que la paroxetina. En este estudio el tamaño de la muestra es muy pequeño y, en segundo lugar, no existen razones para explicar la respuesta clínica tan alta que se observó en el grupo que recibía placebo.

---

El trabajo de WEHR y colaboradores (1997) mostró que los antidepresivos tricíclicos no solamente inducen a la manía sino que acortan la duración de los períodos entre episodios depresivos, con lo cual se incrementa el tiempo en que están deprimidos, que como se comentó anteriormente y ha sido calculado por JUDD y colaboradores (2003) representa el 32% de la vida de los pacientes bipolares.

En el grupo de los ISRS y de los duales algunos antidepresivos pueden producir viraje a la manía, pero en un porcentaje menor que el observado con los tricíclicos. VIETA y colaboradores (2002) observaron que la respuesta terapéutica fue similar para la venlafaxina y la paroxetina y un número mayor de casos de viraje a manía en el grupo de pacientes bipolares que recibieron venlafaxina que en el grupo al cual se le formuló paroxetina.

Como resultado de estas observaciones y teniendo en cuenta el riesgo de producir viraje a manía que poseen los antidepresivos podemos concluir que al tratar los pacientes con depresión bipolar se deben prescribir en primera instancia los ISRS, que es el grupo que posee menor frecuencia de viraje a manía; en segundo lugar, los duales como la venlafaxina y, como tercera opción, los tricíclicos y la reboxetina que con relativa frecuencia desencadenan cuadros maníacos. Respecto a la reboxetina, nuestro grupo de trabajo ha observado que con frecuencia desencadena cuadros de excitación maníaca.

El problema radica en poder identificar al enfermo depresivo que tiene posibilidades de virar al prescribirle un antidepresivo, incluso cuando el antidepresivo posee un menor riesgo de producir viraje, como es el caso del citalopran y el escitalopram.

En los diversos trabajos que se han llevado a cabo con el objetivo de identificar los factores de riesgo de viraje a la manía no se han encontrado resultados concluyentes cuando se analizan variables como el género, sexo, presencia de psicosis, subtipo diagnóstico o número de episodios previos, a excepción de la edad del paciente al presentar el primer episodio depresivo. GOLDBERG y TRUMAN (2003) reportan que los virajes inducidos por los tricíclicos son más frecuentes en pacientes ancianos, grupo que en general, presenta la mayor frecuencia de *switch* a manía con todos los antidepresivos.

---

Como lo comentamos anteriormente, el indagar por antecedentes previos de viraje y el identificar la dimensión de bipolaridad en nuestro paciente, resulta de vital importancia para prevenir el riesgo de viraje. Es imperioso investigar las variables que se relacionan con la bipolaridad, como historia familiar de bipolaridad, temperamento hipertímico, historia de ciclado rápido, episodios previos de manía desencadenados por antidepresivos y factores que incrementan el riesgo de viraje como el abuso de sustancias, la prescripción simultánea de varios antidepresivos y la no formulación de estabilizadores del humor.

Si nuestras pesquisas identifican uno o varios factores de riesgo debemos tener presente que no podemos prescribir un antidepresivo sin acompañarlo de un eutimizante.

Cabe ahora preguntarnos si los antidepresivos utilizados a largo plazo previenen las recaídas y las recurrencias de los episodios depresivos. No existen estudios con resultados concluyentes. En algunos pacientes es necesario mantener los antidepresivos por un período largo de tiempo pero es necesario prescribirlo conjuntamente con un antirrecurrencial, aun cuando se trate de un paciente con TAB-II, como lo sugieren GOLDBERG y TRUMAN (2003).

Tampoco existe acuerdo sobre la duración del tratamiento con antidepresivos. SACHS y colaboradores (2000) proponen utilizarlos hasta seis meses después de haber logrado la recuperación clínica pero otros autores como ALTSHULER (2003) recomiendan mantener la medicación por un lapso mayor (TABLA 2).

---

## **TABLA 2**

### **Uso de los antidepresivos en depresión bipolar**

---

- No prescribirlos como monoterapia.
  - Combinar con antirrecurrencial.
  - Prioridad para ISRS o bupropión.
  - Evitar tricíclicos y noradrenérgicos.
  - Suspender al obtener la recuperación clínica.
  - Considerar combinación con antipsicóticos atípicos.
-

## *Estabilizadores del humor*

El litio se ha empleado con éxito en las estrategias de potenciación de los antidepresivos en el manejo de la depresión refractaria. Como monoterapia en el tratamiento de la depresión ha mostrado buenos resultados en varios estudios comparado con placebo (GOODWIN y colaboradores (1969), NOYES y colaboradores (1974), DONNELLY y colaboradores (1978). GOODWIN y colaboradores (1972) observaron que el litio resulta eficaz en el tratamiento de la depresión bipolar pero no en la depresión monopolar.

El litio puede reducir la suicidalidad o impulso suicida pero paradójicamente ese efecto antisuicida desaparece cuando es suspendido bruscamente y en el año siguiente se aprecia un marcado incremento del riesgo suicida, que es mayor al que existía antes de iniciar el tratamiento con litio, como lo observaron BALDESSARINI y colaboradores (1999). Por esta razón, es necesario prescribir el litio sólo en aquellos pacientes en los cuales estamos seguros que van a llevar el tratamiento en forma adecuada y con buena adherencia y si es necesario suspender el tratamiento con litio se debe hacer gradualmente.

La lamotrigina ha mostrado buenos resultados en la prevención de la depresión pero no ha sido eficaz en prevenir la manía o la hipomanía, como lo observó GOODWIN (2003). En el estudio llevado a cabo por CALABRESE y colaboradores (2003) en el cual compararon lamotrigina, litio y placebo se observó que la lamotrigina no se separa significativamente del placebo en la prevención de la manía pero en la prevención de las crisis depresivas mostró una mejor respuesta que la del litio y el placebo.

La lamotrigina no posee un efecto antidepresivo por lo cual no debe ser prescrita para tratar los episodios depresivos. Se debe utilizar a manera profiláctica en aquellos pacientes proclives a presentar fases depresivas.

La lamotrigina posee un alto riesgo de presentar *rash* cutáneo, riesgo que se incrementa al no titular la dosis lentamente, iniciando con 25 mg e incrementando la dosis en 25-50 mg cada semana hasta alcanzar la dosis mínima de 200 mg.

La gabapentina ha mostrado moderada eficacia, como tuvimos oportunidad de evaluarlo con nuestro grupo de Barcelona (VIETA y colaboradores, 2000) aunque nuestro grupo ha publicado recientemente un ensayo positivo en mantenimiento (VIETA y colaboradores, 2006).

### *Antipsicóticos atípicos*

A partir del trabajo de SUPPES y colaboradores (1999) que observó un efecto antidepressivo en la clozapina se han realizado nuevos estudios para evaluar la acción antidepressiva de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, que ya habían demostrado no inducir a la depresión.

TOHEN y colaboradores (2003) valoraron la capacidad de la olanzapina y el haloperidol en la prevención de los episodios depresivos que siguen a un episodio maníaco en pacientes con TAB-I, y en un estudio reciente (TOHEN y colaboradores 2005) observaron que la olanzapina realmente posee un efecto protector antidepressivo, efecto muy similar al del litio, en un grupo de pacientes que fue seguido durante un año.

En el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar con olanzapina, nuestro grupo (VIETA y colaboradores- 2001) al medir la mejoría de la depresión con la escala de impresión clínica global (ICG) encontró que la olanzapina produce una mejoría global de la sintomatología depresiva.

El trabajo más importante que ha demostrado la utilidad de la olanzapina en la depresión bipolar, es el ensayo clínico de Eli Lilly en el cual se ha comparando la acción preventiva antidepressiva del uso combinado de olanzapina y fluoxetina, y de olanzapina como monoterapia comparados con el placebo habiéndose observado mejoría significativa con la olanzapina como monoterapia o combinada con fluoxetina. La mejoría clínica medida en la escala MADRS mostró que no fue debida a la recuperación del patrón del sueño o a la mejoría de la ansiedad y la irritabilidad sino a la mejoría en ítemes como el humor depresivo.

La quetiapina comparada con el placebo ha mostrado ser eficaz en el tiramiento de la depresión bipolar y en la estabilización a largo plazo del TAB como lo ha mostrado CALABRESE y colaboradores (2005) en un estudio doble ciego.

### **TERAPIA ELECTROCONVULSIVA**

La terapia electroconvulsiva (TEC) ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la manía, la depresión bipolar, los estados mixtos, los cicladotes rápidos y como estrategia terapéutica de mantenimiento. Es el único tratamiento que posee efectos eutimizante, antidepressivo, antimaniaco que

---

prácticamente no produce efectos secundarios, a excepción de la disfunción de memoria y que no es excesivamente costoso.

En la práctica clínica no se emplea con mayor frecuencia por motivos que no son científicos sino debidos al estigma social que lo acompaña y en algunos casos por razones administrativas.

Se calcula la eficacia de la TEC en el episodio depresivo en un 85%, cifra que nos es lograda por ningún antidepressivo. VALLEJO y CRESPO (2001) observaron que la TEC resultó ser eficaz en el tratamiento de las fases depresivas del TAB y COBO y ROJO (2001) no observaron efectos indeseables en el 89.7% de los pacientes estudiados, a excepción del compromiso de la memoria, que comentamos anteriormente.

Las alteraciones de la memoria secundarias a la TEC es una complicación que debe ser tenida en cuenta, máxime cuando el paciente debe recibir varias sesiones, con intervalos de una o dos semanas.

Al emplear la TEC es necesario individualizar la frecuencia y duración del tratamiento (fase aguda o terapia de mantenimiento), administrarla conjuntamente con el tratamiento farmacológico, realizar un examen físico y análisis de laboratorio cada tres meses, revisar su indicación en forma periódica e incluso, algunos autores, sugieren que se debe renovar el consentimiento informado del paciente y sus familiares cada seis meses (TABLA 3).

La TEC está indicada en pacientes con TAB-I, con depresión psicótica o pseudodemencia, cuando el enfermo se niega a ingerir alimentos o líquidos, en los enfermos catatónicos, cuando existe un riesgo alto de suicidio, en las depresiones refractarias y en las pacientes embarazadas.

---

### **TABLA 3**

#### **Patrón de uso de la terapia electroconvulsiva en el TAB**

---

Individualizar la frecuencia y duración del tratamiento (mínimo cada seis meses).

Mantener con la misma frecuencia compatible con una remisión sostenida.

Revisar la indicación cada 3-6 meses.

Evaluación médica previa a cada sesión de tratamiento.

Examen físico y análisis de laboratorio trimestral.

EKG anual.

Renovar el consentimiento cada seis meses.

---

## TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO

Son escasos los estudios que evalúan la eficacia de la psicoterapia en el manejo de la depresión bipolar. Nosotros hemos observado en un trabajo con 120 pacientes que la psicoeducación es eficaz en la prevención de las recaídas pero no se debe utilizar para el manejo del episodio depresivo (COLOM y colaboradores 2003). La psicoeducación se debe utilizar cuando el paciente está eutímico.

El abordaje cognitivoconductual de los episodios depresivos debe ser más conductual que cognitivo, con el objetivo de incrementar gradualmente el nivel de actividad del paciente, normalizar el patrón de sueño, evaluar y abordar las ideas de suicidio y, lo que es más importante, integrar el episodio depresivo en el curso de la enfermedad (TABLA 4).

---

### **TABLA 4**

#### **Abordaje cognitivoconductual de los episodios depresivos**

---

Debe ser más conductual que cognitivo.  
Incremento gradual del nivel de actividad del paciente.  
Normalizar el patrón de sueño (máximo 8-9 horas diarias).  
Buscar reestructuración cognoscitiva.  
Manejar la ideación autolítica (suicida).  
Integrar el episodio depresivo en el curso de la enfermedad.

---

El estudio más relevante sobre el papel de la psicoterapia en la depresión bipolar es el realizado por SCOTT (2001) quien valoró la respuesta terapéutica a la terapia cognitiva por la disminución en los puntajes del Inventario de depresión de BECK, inventario que a mi manera de ver, no permite valorar la mejoría cognoscitiva, que puede ser medida más adecuadamente con las escalas de HAMILTON-D o la de MADRS.

### **COROLARIO**

En el tratamiento combinado del TAB es necesario tener en mente que no debemos tratar únicamente el episodio sino tratar siempre la enfermedad, es decir, si estamos tratando la depresión debemos tener un ojo puesto en la manía y si estamos tratando la manía debemos tener un ojo puesto en la depresión. Es obvio que no debemos inducir viraje o desesta-

bilización, y sólo se deben prescribir los fármacos de eficacia probada, no sólo en estudios, sino en un paciente dado, es decir, lo que funcionó en un paciente en un episodio anterior muy probablemente sea lo que va a funcionar en el episodio presente. Los antidepresivos no deben ser considerados como última opción porque son necesarios para obtener la mejoría sintomática y funcional del enfermo. Se deben incorporar las psicoterapias que han mostrado eficacia e incluir la familia en el tratamiento.

Es absolutamente necesario trabajar en equipo, trabajar juntos psiquiatras, psicólogos, enfermeras y trabajadores sociales para que el paciente se sienta más respaldado y podamos abordar las diferentes necesidades del enfermo bipolar.

## LECTURAS SELECCIONADAS

BALDESSARINI RJ, TONDO L, VIGUERA AC.

Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications, *Bipolar Disord*, 1999; 1(1): 17-24.

CALABRESE JR, BOWDEN CL, SACHS G, YATHAM NL, ET. AL.

A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64(9): 1013-24.

CALABRESE JR, KECK PE, MINKWITZ M, KETTER TA, ET. AL.

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*, 2005; 162(7): 1351-60.

COLOM F, VIETA E, MARTINEZ-ARAN A, REINARES M, GOIKOLEA JM, ET. AL.

A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60(4): 402-7.

GHAEMI SN, GOODWIN FK.

Antidepressants for bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 2005; 162(8): 1545-6.

GHAEMI SN, SOLDANI F, HSU DJ.

Evidence-based pharmacotherapy of bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2003; 6(3): 303-8.

GOLDBERG JE, TRUMAN CJ.

Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord*, 2003; 5(6): 407-20.

GOODWIN FK.

Rationale for using lithium in combination with other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64(Suppl 5): 18-24.

JUDD LL, AKISKAL HS, SCHEFFLER PJ, CORYELL W, KELLER MB, ET. AL.

A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60(3): 261-9.

PEET M.

Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry*, 1994; 164(4): 549-50.

PRIEN R, KUPFER DJ, MANSKY PA, SMALL JG, TUASON VB, ET. AL.

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(11): 1096-104.

SACHS GS, KOSLOW CL, GHAEMI SN.

The treatment of bipolar depression. *Bipolar Disord*, 2000; 2(3 Pt 2): 256-60.

SCOTT J.

Cognitive therapy as an adjunct to medication in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*, 2001; 41: s164-8.

SUPPES T, WEBB A, PAUL B, CARDMODY T, KRAEMER H, ET. AL.

Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*, 1999; 156(8): 1164-9.

TOHEN M, GOLDBERG JE, GONZÁLEZ-PINTO A, AZORIN JM, VIETA E, ET. AL.

A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60(12): 1218-26.

TOHEN M, GREIL W, CALABRESE JR, SACHS GS, YATHAM LN, ET. AL.

Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry*, 2005; 162(7): 1281-90.

VIETA E, MARTÍNEZ-ARAN A, GOIKOLEA JM, TORRENT C, ET. AL.

A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry*, 2002; 63(6): 508-12.

VIETA E, MARTÍNEZ-ARAN A, NIERO E, COLOM F, REINARES M, ET. AL.

Adjunctive gabapentin treatment of bipolar disorder. *Eur Psychiatry*, 2000; 15(7): 433-7.

VIETA E, MARTÍNEZ-ARAN A, REINARES M, BENABARRE A, ET. AL.

Reboxetine-induced hypomania. *J Clin Psychiatry*, 2001; 62(8): 655-6.

---

**VIETA E.**

The treatment of mixed states and the risk of switching to depression. *Eur Psychiatry*, 2005; 20(2): 96-100.

**WEHR TA, GOODWIN FK.**

Can antidepressants cause mania and worsen the course of affective illness? *Am J Psychiatry*, 1987; 144(11): 1403-11.

