



*revista de
experiencias
clínicas y neurociencias*



¿Cómo tratan los psiquiatras argentinos la depresión bipolar?

Encuesta a una muestra de 359 psiquiatras acerca de sus hábitos prescriptivos para el tratamiento farmacológico

Silvina Mazaira

*Médica Especialista en Psiquiatría
E-mail: smazaira@arnet.com.ar*

Eduardo A. Leiderman

Médico Especialista en Psiquiatría

Martín Nemirovsky

Médico Especialista en Psiquiatría

Daniel Vigo

Instituto de Investigaciones Farmacológicas (UBA-CONICET)

Silvia Wikinski

*1a Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
Instituto de Investigaciones Farmacológicas (UBA-CONICET)*

Resumen

Se presentan los resultados de una encuesta realizada a una muestra de 359 psiquiatras argentinos en el marco del Congreso Nacional de Psiquiatría llevado a cabo en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre el 26 y 29 de septiembre de 2007. El objetivo de la encuesta fue estudiar los hábitos prescriptivos de los psiquiatras asistentes en lo referente al tratamiento de la depresión bipolar. La discusión se centra en la comparación de las respuestas obtenidas con las conductas de tratamiento sugeridas en las principales guías, consensos y autores de referencia. Las diferencias halladas señalan una distancia observada con frecuencia entre las guías y consenso de tratamiento (realizados en base a poblaciones de pacientes seleccionadas para los ensayos clínicos controlados) y el mundo real de la práctica clínica cotidiana a la que se enfrenta el psiquiatra.

Palabras clave: Depresión bipolar - Encuesta - Hábitos prescriptivos en psiquiatría - Tratamiento farmacológico - Guías de consenso.

HOW DO ARGENTINEAN PSYCHIATRISTS TREAT BIPOLAR DEPRESSION?

Summary

We show the results of a survey on bipolar depression treatment using a sample of 359 Argentine psychiatrists in the context of The National Psychiatry Congress that took place in the City of Buenos Aires, between September 26th and 29th, 2007. The objective was to study the attendant psychiatrists's prescribing habits in the treatment of bipolar depression. The discussion is based on the comparison between the answers and the recommendations taken from the main consensus, guidelines and from articles published by experts. The differences found point to the distance often present between guidelines and expert consensus series (based on patients meeting the strict criteria used in randomized controlled studies) on one hand, and a clinician's everyday real world practice, on the other hand.

Key words: Bipolar depression - Survey - Prescribing habits in psychiatry - Pharmacological treatment - Consensus guidelines.

Introducción

El tratamiento de los trastornos mentales, tarea cotidiana del psiquiatra, representa una situación clínica multifactorial en la que el profesional debe tener en cuenta la sintomatología, el malestar subjetivo, el impacto de la patología psiquiátrica en el medio socio-laboral, el estatus económico del paciente, la accesibilidad al sistema de salud, la disponibilidad de una red social de contención y el desarrollo de un proyecto personal, entre otras variables. El tratamiento psicofarmacológico constituye una herramienta muy valiosa, aunque como sabemos no es la única. La farmacología se ha desarrollado extensamente, y la medicina actual basa gran parte de los tratamientos farmacológicos en la evidencia aportada por los ensayos clínicos controlados contra placebo. La Psiquiatría, en tanto rama de la Medicina, pretende regirse por estos mismos criterios y se vale del ensayo clínico controlado para aspirar al ideal científico de la medicina basada en la evidencia.

De todas formas, por la complejidad de los trastornos mentales antes mencionada, vemos que frecuentemente existe una brecha entre lo que se propone en los trabajos de investigación y la práctica clínica en el mundo real. El tratamiento del paciente con depresión bipolar es un ejemplo claro de esta situación ya que la gran heterogeneidad clínica, la condición de enfermedad recurrente, la inestabilidad del humor, el riesgo de empeoramiento con el tratamiento antidepresivo convencional y la gravedad que estos sujetos denotan, conforman un entramado de variables que el psiquiatra necesita develar para instaurar el mejor tratamiento posible. Claro que lo "posible" muchas veces no es lo mismo que lo "ideal".

En el caso del trastorno bipolar, la manía y la hipomanía han suscitado la atención de los investigadores, probablemente por ser episodios floridos y muy disruptivos. Los episodios y los síntomas depresivos que permanecen como residuales dominan la mayor parte del tiempo en el transcurso longitudinal de la enfermedad y muestran una menor respuesta al tratamiento farmacológico (23).

El proceso de diagnóstico y decisión terapéutica que culmina con la prescripción farmacológica es una práctica realizada por los médicos sujeta a la influencia de ciertas variables: 1) las características demográficas del médico (sexo, edad, raza, especialidad), 2) las características del paciente (sexo, edad, raza), 3) la relación del médico con el sistema de salud (práctica hospitalaria, consultorio privado, etc.) y 4) la relación del médico con el paciente (sintomatología, relación terapéutica) (37). Debemos agregar también el efecto del *marketing* que la industria farmacéutica busca operar sobre el médico (47) que actualmente se reconoce y se intenta minimizar mediante la declaración del conflicto de intereses (esto es así a la hora de verter opiniones en ponencias, o en la escritura de trabajos científicos pero no en el acto mismo de la prescripción de un medicamento). En otros países, el tema de la prescripción farmacológica y los motivos de la elección de un agente en particular cuando existen otros igualmente eficaces también ha sido estudiado (9). Por ejemplo, Zimmerman y cols. (48) investigaron

acerca de los factores que inciden en la selección de un antidepresivo en el tratamiento de la depresión unipolar, mediante la implementación de un cuestionario a 10 psiquiatras de un centro privado por el lapso de un año. En el caso de nuestro país, este es el primer trabajo que indaga sobre la prescripción del tratamiento psicofarmacológico de los pacientes con depresión bipolar en la práctica cotidiana.

Con el objeto de conocer cómo son los tratamientos reales en nuestro medio, y continuando con la línea de trabajo a partir de la cual elaboramos una encuesta sobre tratamiento de la depresión unipolar publicada en *Vértex* en 2007 (25), nos abocamos a investigar los hábitos prescriptivos de los psiquiatras argentinos en la depresión bipolar.

Objetivo

Se realizó una encuesta a una muestra de 359 psiquiatras en el marco del Congreso Nacional de Psiquiatría organizado por la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP) llevado a cabo en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires entre el 26 y 29 de septiembre de 2007, con el objetivo de estudiar los hábitos prescriptivos en lo referente al tratamiento de la depresión bipolar, así como ya lo hiciéramos en oportunidades anteriores en relación al tratamiento farmacológico de la depresión unipolar y de un primer episodio psicótico (25).

Metodología

Se utilizó una encuesta anónima y semiestructurada, organizada en 2 secciones. La primera recolectó los datos demográficos de la población encuestada y de su práctica profesional. La segunda sección se refería específicamente a los hábitos prescriptivos en pacientes con depresión bipolar. Como en encuestas anteriores realizadas por nuestro grupo de trabajo, la referencia nosológica invocada fue el DSM IV (3), ya que es el sustento teórico de la mayoría de los trabajos, guías y consensos publicados sobre este tema.

La muestra encuestada se tomó entre los asistentes al 14° Congreso de la Asociación Argentina de Psiquiatras, realizado en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, entre el 26 y 29 de septiembre de 2007. La respuesta a la encuesta fue voluntaria, a través de tres encuestadoras entrenadas por nosotros, quienes colocaban las respuestas del psiquiatra encuestado en el formulario impreso. La encuesta se presenta en el Anexo 1.

Procesamiento de datos

Las respuestas obtenidas fueron volcadas en una base de datos para el procesamiento estadístico. Se utilizó para ello el programa Excel. Posteriormente los datos fueron analizados con el programa SPSS 10.0 para Windows.

Se expresaron los datos en términos de porcentaje. Luego, para analizar ciertas variables se utilizó la prueba de Chi cuadrado y t de Student según correspondiese.

Resultados

Datos demográficos

Fueron encuestados 359 psiquiatras. Los datos demográficos se sintetizan en la Tabla 1.

Tabla 1. Datos demográficos de la muestra encuestada (N = 359)

Edad (años) Media \pm desvío estándar Rango	43,4 \pm 11,8 25 - 80
Sexo (%) Hombres Mujeres	49,7 50,3
Años de actividad profesional Media \pm desvío estándar Rango	13,19 \pm 10,9 1 - 50
Lugar principal de práctica profesional (%) Hospital público Hospital o clínica privada Consultorio particular	41,1 20,7 38,2
Área principal de actividad profesional (%) Psicofarmacológica Psicoterapéutica Ambas	38,7 4,5 56,8

Uso de antirrecurrenciales

El 80,2% de los psiquiatras encuestados considera que se le debe indicar un antirrecurrencial a todo paciente con depresión bipolar que no tenga contraindicaciones para su uso. Luego se preguntó cuáles eran los 3 antirrecurrenciales que utilizaban con mayor frecuencia en el tratamiento de la depresión bipolar, y en qué orden de prioridad lo hacían. Los resultados a esta pregunta se exponen en la Tabla 2.

Tabla 2. Elección y orden de prioridad de los diferentes antirrecurrenciales

Antirrecurrenciales	Orden 1 (%)	Orden 2 (%)	Orden 3 (%)
Litio	47,7	14,2	17,8
Lamotrigina	24,4	29,9	19,8
Valproato	17,2	39	28,4
Carbamazepina	5,1	14,2	24,1
Topiramato	0,3	2	4,3
Oxcarbacepina	0,3	0,6	5,7

De estos datos se desprende que el litio es el antirrecurrencial utilizado con mayor frecuencia como primera opción (47,7%), seguido por la lamotrigina (24,4%) y el valproato (17%). Considerando el antirrecurrencial

elegido como segunda opción de tratamiento, el ordenamiento fue el siguiente: valproato (39%), lamotrigina (29,9%) y litio y carbamazepina compartiendo el tercer lugar (14,2%).

Litemia y dosis efectiva

Al interrogar sobre la litemia que se considera adecuada, los resultados fueron los siguientes: el 45,9% de los psiquiatras relevados busca alcanzar un rango de litemia entre 0,6-0,8 mEq/l, el 34,3% utiliza una litemia entre 0,8 y 1 mEq/l y el 11,5% intenta lograr valores entre 1 y 1,2 mEq/l.

Por otra parte, la dosis de lamotrigina empleada con mayor frecuencia fue de 200 mg/d (42,1% de los encuestados), luego 100 mg/d (22,7%) y un 20,6% optan por 150 mg/d.

En cuanto a la combinación de antirrecurrenciales entre sí, el 92,9% de los encuestados respondió que combina hasta 2 fármacos, mientras que sólo el 6,8% utiliza 3 estabilizadores del ánimo conjuntamente.

Uso de antidepresivos

Cuando preguntamos si consideran necesario el uso de antidepresivos en los pacientes con depresión bipolar, el 73,7% respondió que lo considera "a veces", y el 17,3% frecuentemente.

Indagando qué antidepresivo utilizan como primera elección, las respuestas fueron muy variadas, como se describe en la Tabla 3. Cabe aclarar que la suma de los porcentajes excede el 100% porque se repiten categorías (inhibidores selectivos de recaptación de serotonina - ISRS-, cada uno de los antidepresivos de este grupo en forma individual, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos duales y las drogas detalladas por separado).

Tabla 3. Antidepresivos elegidos como primera opción

Antidepresivos	% de la muestra
Paroxetina	40,4
ISRS	28,2
Sertalina	19,2
Bupropion	14,8
Venlafaxina	14
Fluoxetina	13,5
Citalopram	10,7
Duales	8,1
Escitalopram	4,5
Tricíclicos	3,5
Mirtazapina	1,1
Duloxetina	0,9
Amitriptilina	0,6
Clorimipramina	0,6
IMAO	0,3
Mianserina	0,3

Elección del antidepresivo

El antidepresivo más elegido resultó ser la paroxetina (40,4%), seguido por los ISRS como grupo (28,2%), y la sertralina en un 19,2% de los encuestados. Bupropion, venlafaxina y fluoxetina alcanzaron porcentajes similares (14% aproximadamente).

Evaluación de la respuesta

Para evaluar si el antidepresivo ha fracasado, el 41,2% espera más de 6 semanas, el 34,1% lo hace 6 semanas, y el 21,2%, 4 semanas.

Si el paciente responde al antidepresivo, el 66,6% lo continúa durante 3 a 6 meses, 28,2% lo continúa 4 meses, 21,7% lo mantiene 3 meses y 16,7% lo sostiene durante 6 meses. El 22% de los encuestados opta por el retiro más rápido del antidepresivo (inmediatamente luego de la obtención de respuesta hasta continuarlo por 2 meses). Por el contrario, el 11,4% lo continúa entre 9 meses y un año. Ningún encuestado manifestó continuar el antidepresivo por más de 12 meses.

Viraje a la hipomanía

En caso de un viraje a la hipomanía luego de indicado el antidepresivo, el 51,3% toma la conducta de suspender inmediatamente el mismo. El 39,8% disminuye lentamente el antidepresivo, y el 8,9% lo hace rápidamente.

Otras estrategias: terapia electroconvulsiva, pramipexol, modafinilo

El 64,8% de los médicos encuestados considera la terapia electroconvulsiva como una opción terapéutica en los pacientes con depresión bipolar. El 98,3% no ha indicado pramipexol en este tipo de pacientes (sólo un 1,7% sí lo ha hecho). El 10,6% ha utilizado modafinilo, mientras que un 89,4% no lo ha implementado.

Uso de antipsicóticos

Con respecto al uso de antipsicóticos en los pacientes con depresión bipolar, el 95,5% de los entrevistados reconoce haberlos empleado. En la Tabla 4 se detallan las respuestas referidas a la elección de los antipsicóticos por su efecto antidepresivo (los porcentajes exceden el 100% porque se les pidió a los encuestados que eligieran 2 drogas). Los fármacos más elegidos fueron la olanzapina (61,9%), la risperidona (60,1%) y la quetiapina (24,2%).

Si el paciente con depresión bipolar no ha respondido al tratamiento antirrecurrencial, el 56,9% de los psiquiatras prefiere agregar otro antirrecurrencial, el 19% opta por adicionar un antipsicótico y el 17,8% elige un antidepresivo.

Características relevantes tenidas en cuenta para el diagnóstico de depresión bipolar

En un paciente deprimido, sin antecedentes de hipomanía o manía, la característica que más es tenida en

cuenta por los médicos encuestados para realizar el diagnóstico de depresión bipolar fue la existencia de antecedentes familiares en el 46,3%, la presencia de recaídas en el 23% y la personalidad hipertímica en el 7,1%. Se detallan las diferentes características en la Tabla 5.

Tabla 4. Antipsicóticos elegidos por los psiquiatras encuestados

Antipsicóticos	%
olanzapina	61,9
risperidona	60,1
quetiapina	24,2
aripiprazol	6,4
haloperidol	4,6
ziprasidona	2,8
clozapina	2,5
tiorizadina	1,8
trifluoperazina	1,7
levomepromazina	1,2
pimozida	0,9
sertindol	0,6
atípicos	0,3
bromperidol	0,3
fluspirileno	0,3
típicos	0,3

Tabla 5. Características tenidas en cuenta para el diagnóstico de depresión bipolar en un paciente deprimido sin antecedente de hipomanía o manía

Características	% de la muestra
Antecedentes familiares	46,3
Recaídas	23,7
Personalidad hipertímica	7,1
Inicio en el puerperio	6
Edad de comienzo	4,9
Inhibición extrema	4,3
Ansiedad	4
Síntomas psicóticos	2,6
Falta de respuesta a antidepresivos	1,1

Impresión del psiquiatra en cuanto a la eficacia del tratamiento implementado

La impresión global que tienen los psiquiatras en su práctica clínica acerca de las estrategias farmacológicas utilizadas en el tratamiento de la depresión bipolar resulta "satisfactoria" en el 82,7% y "poco satisfactoria" en

el 11,6% de los encuestados. Orientándonos hacia los extremos de la muestra, el 5,4% de los médicos relevados califica su experiencia como "muy satisfactoria", mientras que el 0,3% la describe como "nada satisfactoria".

Discusión

En los últimos 50 años la investigación en el tratamiento del trastorno bipolar se ha focalizado en el polo maníaco preferentemente, lo que dio lugar a la implementación de numerosos compuestos eficaces en el control de tales descompensaciones como las sales de litio, los fármacos antiepilépticos y los antipsicóticos. La fase depresiva de los pacientes bipolares ocupaba un segundo plano frente a la espectacularidad maníaca, siendo muchas veces subdiagnosticada y carente de un tratamiento específico. De hecho los fármacos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration -FDA-*) para el tratamiento del episodio maníaco son nueve (aripiprazol, carbamazepina, clorpromazina, divalproato, litio, olanzapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona), mientras que los compuestos aprobados por la FDA para el tratamiento del episodio depresivo en el trastorno bipolar son dos: la combinación de olanzapina-fluoxetina y quetiapina (la lamotrigina tiene aprobación para el tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar con predominio de episodios depresivos).

En los últimos años se ha compensado esa brecha y el tratamiento de la depresión bipolar ha adquirido un estatus propio atendiendo a su gran complejidad. El intento por tratar a los pacientes bipolares deprimidos con las mismas herramientas y de la misma manera que a los sujetos con depresión unipolar (con antidepresivos tricíclicos, ISRS, IMAO, duales) ha generado un notable fracaso con la consecuencia de dejar sin un tratamiento adecuado a los pacientes bipolares durante un tiempo muy superior al que transcurren maníacos (el 80% del tiempo que transcurren enfermos es a expensas de la fase depresiva) y con el importante riesgo de suicidio que tal situación conlleva (18). Es importante recordar que la fase depresiva del trastorno bipolar es la que se asocia con mayor tasa de morbilidad y mortalidad (el suicidio se produce generalmente durante la depresión o en un episodio mixto) (23), y la que frecuentemente predispone al paciente a la búsqueda del tratamiento (33).

El uso de *antirrecurrenciales* en los pacientes con depresión bipolar es una práctica que encontramos que emplea la mayoría de los sujetos encuestados (un 80% aproximadamente). Sólo un 20% no lo considera necesario. Este resultado está en franca concordancia con lo que estipulan la mayoría de las guías y consensos de expertos sobre el tema (2, 19, 20, 23, 30). En cuanto a la droga elegida en primera opción se destacaron el litio, la lamotrigina y el valproato. En una segunda opción terapéutica, el valproato, la lamotrigina y en tercer lugar litio y carbamazepina fueron los fármacos señalados. Nos despertó curiosidad que fuese el valproato el antirrecurrential más elegido en segundo lugar ya que la literatura destaca al litio y a la lamotrigina como

los estabilizadores de primera línea (2, 8, 23, 40). Entre los psiquiatras que eligieron valproato como segunda opción, el fármaco elegido en primera instancia fue la lamotrigina. Podríamos inferir que un grupo de psiquiatras prefiere evitar el empleo del litio y opta por los antiepilépticos. Intentamos diferenciar este grupo por alguna característica en particular (por ejemplo la edad) pero no encontramos diferencias significativas entre las variables demográficas de los médicos que prefieren utilizar litio o antiepilépticos. Tal vez este grupo de psiquiatras no utilice el litio por el perfil de efectos adversos, la necesidad de controles periódicos o la posible letalidad en sobredosis aunque esta posibilidad no fue directamente explorada en la muestra encuestada. Vale la pena señalar que el litio es el único estabilizador del ánimo que cuenta con contundente evidencia que demuestra que su empleo disminuye el riesgo de suicidio y la letalidad en casos de intentos consumados (4, 18).

Actualmente se acepta la monoterapia con valproato como una estrategia de segunda línea por haber demostrado eficacia sobre los síntomas depresivos pero todavía en trabajos con un número pequeño de pacientes (10, 44).

Cuando el *estabilizador del ánimo elegido es el litio*, preguntamos qué *litemia* utilizaba preferentemente. Casi la mitad de los encuestados maneja valores que se encuadran en el rango entre 0,6-0,8 mEq/l. y aproximadamente un tercio prefiere litemias entre 0,8 y 1 mEq/l. Sólo un 11% utiliza litemias mayores (entre 1 y 1,2 mEq/l). Vemos que la mitad de los psiquiatras de la muestra se inclinan por litemias un poco más bajas que las recomendadas en las guías (2, 23) que sugieren que una litemia mayor que 0,8 mEq/l se asocia a una mayor eficacia antidepresiva (18, 23).

Las dosis de *lamotrigina* que el 42% de nuestros encuestados emplea son coincidentes con las que sugieren los trabajos publicados y la información del fabricante (6, 43). Sin embargo, el otro 42% utiliza dosis entre 100 y 150 mg/d, lo que podría llevar a una falta de respuesta por dosis insuficiente. La elección de la lamotrigina como monoterapia en el tratamiento agudo de la depresión bipolar ha sido estudiada en un trabajo publicado en 2008, en el cual se revisaron 5 estudios a doble ciego, controlados contra placebo y en el cual se observó que la lamotrigina carecería de eficacia en el tratamiento del episodio agudo (6). Una desventaja de la lamotrigina para el tratamiento agudo de la depresión bipolar es la necesidad de una titulación lenta para evitar la aparición de reacciones adversas dermatológicas (22).

Actualmente se reconoce que el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar generalmente se sustenta en la asociación de diversos fármacos y que la *monoterapia* con un solo medicamento es una práctica ideal que generalmente no se alcanza (4, 40). Una gran mayoría de los psiquiatras relevados (93% aproximadamente) prefiere combinar hasta dos antirrecurrenciales mientras que sólo un 6,8% utiliza 3 estabilizadores del ánimo conjuntamente. El tratamiento de la depresión bipolar, a diferencia de lo que ocurre con el de otros cuadros psiquiátricos, es un tema cuya complejidad y heterogeneidad en la

presentación clínica favorece que no se describa un único protocolo aceptado universalmente por la comunidad científica. Son múltiples las *combinaciones* de fármacos propuestas en las diversas guías de tratamiento y consensos de expertos (2, 30, 43). Lo más habitual es combinar un estabilizador del ánimo con un antidepresivo. En el caso de la combinación de antirrecurrenciales entre sí, ésta formaría parte de un segundo o tercer paso en pacientes refractarios luego de que otras estrategias hubiesen fracasado (11, 30). Sin embargo al preguntar sobre la *conducta terapéutica* si el paciente con depresión bipolar no ha respondido al tratamiento antirrecurrencial, casi el 60% de los psiquiatras prefiere agregar otro antirrecurrencial, el 20% opta por adicionar un antipsicótico y el 18% elige un antidepresivo. Todas estas conductas están avaladas por las guías de tratamiento, especialmente es la conducta sugerida por la APA en la que se intenta minimizar la introducción de un antidepresivo (2, 46).

Si bien el uso de *antidepresivos* en la depresión bipolar es un tema de debate para el que no existe un acuerdo unánime (2, 19, 43), el utilizarlos conjuntamente con un estabilizador del ánimo es la recomendación sugerida en todas las guías y consensos de expertos (2, 19, 20, 21, 23).

En consonancia con la postura más conservadora sustentada por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) especialmente (la guía del 2002 recomienda no utilizarlos en primera instancia e intentar la monoterapia con litio o lamotrigina) (2), el 73,7% de los encuestados respondió nuestra pregunta sobre si considera necesario su empleo "a veces", y el 17,3% lo considera "frecuentemente". De esta diferencia se desprende que un importante porcentaje de los psiquiatras de la muestra prefiere evitar el uso de antidepresivos en la depresión bipolar. Esta respuesta se contrapone con el resultado de un estudio realizado en Estados Unidos en el cual se relevaron los datos del registro de ventas de psicofármacos de las farmacias en el período de un año, y se encontró que los fármacos más prescritos a pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar I y II eran precisamente los antidepresivos (4). Aunque el uso de antidepresivos en pacientes bipolares pareciera ser una práctica más aceptada en Europa que en la comunidad científica americana y canadiense (2, 29, 44), los resultados antes mencionados señalan el hiato existente entre teoría y práctica.

El *STEP-BD*, Programa para la Mejoría Sistemática del Tratamiento del Trastorno Bipolar, surge como una iniciativa del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH) para investigar acerca de la diferencia entre los tratamientos eficaces surgidos de los ensayos clínicos controlados contra placebo y su efectividad en el "mundo real". Un trabajo publicado por los investigadores del *STEP-BD* (35) muestra que el consumo de antidepresivos en pacientes con depresión bipolar se asociaba con un empeoramiento del curso de la enfermedad. En la editorial del *American Journal of Psychiatry* de marzo de 2008, Ghaemi propone calificar a los antidepresivos utilizados en la depresión bipolar como "desestabilizadores del ánimo", por el empeoramiento del ciclado en los sujetos bipolares expuestos a este tipo de medicamentos

y postula que en estos pacientes deberían probarse otro tipo de intervenciones como la psicoterapia (15).

Otra cuestión para puntualizar es la de adoptar una conducta muy conservadora y no administrar antidepresivos en pacientes bipolares para intentar minimizar el riesgo de *viraje a la manía*, ya que aquí también encontramos opiniones contrapuestas. El riesgo de *switch* o viraje asociado con el empleo de antidepresivos oscila en un rango del 10 al 50% aproximadamente según la droga (22). Entre ellos, las mayores tasas de viraje se reportaron con antidepresivos tricíclicos en primer término; los ISRS y los IMAO presentan menores tasas de switch (16, 20, 23). Por el contrario, en un metanálisis publicado en 2004 por Gijsman y cols. (16), este grupo de investigadores no encontró que el uso de antidepresivos se asociara con un aumento en el riesgo de viraje al polo maníaco en el corto plazo (hasta 10 semanas). En dos estudios recientes se reportó una mayor tasa de viraje asociada con venlafaxina en comparación con paroxetina (32) y con bupropion (26). Parecería que estaría involucrado un mecanismo noradrenérgico en la producción del *switch*, teniendo en cuenta que los antidepresivos tricíclicos y la venlafaxina presentan mayor riesgo (19, 42).

En otro trabajo derivado del *STEP-BD* publicado por Sachs y cols. en 2007 (34), se evaluó la efectividad del tratamiento de la depresión bipolar con un estabilizador del ánimo más un antidepresivo versus un estabilizador del ánimo más placebo. Los resultados de este ensayo a doble ciego controlado contra placebo fueron contundentes: el agregado de un antidepresivo al fármaco estabilizador del ánimo no aumentó la eficacia ni tampoco el riesgo de inducir un viraje a la manía en el corto plazo en pacientes con depresión bipolar (17, 34).

Volviendo a nuestra encuesta, al indagar sobre la *conducta realizada luego de un viraje a la hipomanía* por un antidepresivo, obtuvimos que el 51,3% de los médicos elegía suspender inmediatamente el mismo, casi el 40% optaba por disminuir lentamente el antidepresivo y sólo el 8,9% señalaba disminuir el antidepresivo rápidamente. En este caso, la variedad de respuestas podría ser consecuencia de las diferentes interpretaciones sobre viraje por parte de los médicos encuestados (el 51,3% pudo haber considerado viraje a la manía mientras que el otro 50% que no suspende inmediatamente el antidepresivo lo pudo haber hecho como la aparición de síntomas hipomaniacos). Igualmente es necesario recordar que ante la aparición de un cuadro de viraje a la manía ocasionado por antidepresivos la conducta más prudente es la de suspender inmediatamente el fármaco causante (22), mientras que ante la aparición de síntomas hipomaniacos la conducta no está tan estipulada en las guías de tratamiento (2, 44). Por otro lado, la aparición de un cambio de polaridad luego de un episodio depresivo puede ser la consecuencia del curso propio de la enfermedad y no estar provocada por el uso del antidepresivo (19). El *switch* generado por los antidepresivos debe acontecer pasados unos días o a lo sumo unas semanas luego de la introducción del fármaco (19). Si el tiempo transcurrido es mayor se asume como un nuevo episodio en el curso de la enfermedad.

En cuanto a cuáles antidepresivos son los más empleados por nuestros encuestados, aquí se refleja que lo fueron los ISRS, entre ellos la paroxetina en primer lugar seguida por la sertralina. Luego las preferencias se dirigieron a bupropion, venlafaxina y fluoxetina. La elección de paroxetina en primer término es coincidente con el resultado que obtuvimos en nuestra anterior encuesta sobre hábitos prescriptivos en depresión unipolar (25). Ante esta coincidencia nos preguntamos si la elección en la depresión bipolar sigue la tendencia de lo que ocurre en la depresión unipolar, o si los psiquiatras se guían por la información que establece que tanto paroxetina como bupropion serían los antidepresivos con menor tasa de viraje (2, 19), inquietud que no puede ser respondida al no haber formado parte de las preguntas de la encuesta.

En el tiempo de espera para la evaluación de la respuesta al antidepresivo, los porcentajes fueron bastante repartidos (con una ligera mayoría de un 40% que espera más de 6 semanas), señalando la ausencia de un consenso único.

Si el paciente responde al antidepresivo, el 66,6% lo continúa durante 3 a 6 meses. El 22% de los encuestados opta por el retiro más rápido del antidepresivo (inmediatamente luego de la obtención de respuesta hasta continuarlo por 2 meses). Por el contrario, el 11,4% lo continúa entre 9 meses y un año y ningún psiquiatra manifestó continuar el antidepresivo por más de 12 meses. Las guías de tratamiento recomiendan discontinuar el antidepresivo en los primeros 3 a 6 meses luego de haber obtenido la respuesta (2, 19). Sin embargo, en la práctica clínica se encuentran pacientes en los cuales retirar el antidepresivo a veces resulta muy difícil, por no decir impracticable. Esta es una situación complicada en donde la distancia entre las guías y consensos y el mundo real se hace notoria. En esa línea, Altshuler y cols. publicaron un estudio que se contrapone con la mayoría de la bibliografía sobre el tema, en el cual concluyen que en algunos pacientes bipolares deprimidos, el retiro anticipado de los antidepresivos podría favorecer la aparición de recaídas y empeorar consecuentemente el curso y el pronóstico (1). El desafío clínico es poder identificar cuáles serían esos pacientes y diferenciarlos de los que no se beneficiarían con el uso de antidepresivos.

Considerando otras estrategias de tratamiento, el 64,8% de los médicos encuestados reconoce a la *terapia electroconvulsiva* como una opción válida en este tipo de pacientes. Al puntualizar sobre *pramipexol* y *modafinilo*, la casi totalidad de los encuestados (98,3%) no había indicado el primero y sólo el 10,6% había utilizado el segundo. La actualización de la guía de la APA menciona el *pramipexol* como una opción válida en el tratamiento de la depresión bipolar (21). Por otra parte, en un estudio doble ciego controlado contra placebo se demostró la eficacia del agregado de modafinilo (100 a 200 mg/d) al tratamiento con un estabilizador del ánimo en pacientes bipolares deprimidos (12). La utilización de modafinilo no se ha asociado con una reducción sintomática de la fatiga o la hipersomnia (como podría suponerse ya que la indicación de este compuesto justamente es la narcolepsia o casos de excesiva somnolencia diurna) sino con una mejoría de los síntomas depresivos. Tampoco

se reportó un aumento del viraje a la manía en el estudio mencionado anteriormente (12). De todas maneras, el empleo de esta estrategia sería pertinente en algunos pacientes bipolares y no sería una recomendación generalizable teniendo presente la heterogeneidad clínica de la depresión bipolar (5, 24).

Otro punto estudiado en nuestra encuesta fue el uso de antipsicóticos en la depresión bipolar. El 95,5% de los entrevistados reconoció haberlos empleado y los fármacos más frecuentemente utilizados fueron la olanzapina (61,9%), la risperidona (60,1%) y la quetiapina (24,2%). Observamos que se produjo una importante preferencia de los psiquiatras relevados por olanzapina y risperidona, y una diferencia de 40% sobre el tercer antipsicótico, la quetiapina. La eficacia de los antipsicóticos en la depresión bipolar ha sido establecida para la combinación de olanzapina y fluoxetina (39), y para quetiapina especialmente (Estudios BOLDER I y II, EMBOLDEN I y II), siendo actualmente aceptadas ambas estrategias como primera línea de tratamiento (2, 19, 44). Este caso merece una mención aparte, ya que nuestra encuesta fue tomada en 2007, y los estudios BOLDER I y II que probaron la eficacia de la quetiapina en la depresión bipolar fueron publicados en esa misma época. Por su parte, los estudios EMBOLDEN I y II son posteriores por lo cual probablemente el uso de la quetiapina haya ido aumentando a medida que los citados estudios fueron más divulgados y asimilados por la comunidad médica (7, 27, 41, 45). Con respecto a la risperidona, ésta no ha mostrado resultados satisfactorios en el tratamiento de la depresión bipolar (36).

En un paciente deprimido, sin antecedentes de hipomanía o manía, la característica que más es tenida en cuenta por los médicos encuestados para realizar el diagnóstico de depresión bipolar fue la existencia de antecedentes familiares, luego la presencia de recaídas y en tercer lugar la personalidad hipertímica. En una revisión bibliográfica publicada en 2008, Mitchell (28) propuso una aproximación probabilística para realizar el diagnóstico de depresión bipolar. Si bien no se jerarquizó ningún elemento en particular para realizar el diagnóstico, ni se destacó ningún síntoma como patognomónico, se detallaron las características a tener en cuenta en un sujeto deprimido que sugieren bipolaridad. Se requeriría la presencia de al menos cinco de los siguientes síntomas (hipersomnia, hiperfagia, otros síntomas atípicos -parálisis de plomo, retardo psicomotor, síntomas psicóticos y culpa patológica, humor lábil, síntomas maníacos), manifestaciones del curso de la enfermedad (inicio antes de los 25 años, más de 5 episodios depresivos) e historia familiar de bipolaridad (un familiar con diagnóstico positivo de trastorno bipolar). En un artículo de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares (*Internacional Society for Bipolar Disorders*) se acuerda con el abordaje probabilístico descrito por Mitchell y se mencionan como áreas de disenso y continuo debate el tema de la respuesta a antidepresivos (mejor o peor que en la depresión unipolar) y la presencia de síntomas atípicos (13).

Por último, indagamos sobre la impresión global que tienen los psiquiatras en su práctica clínica acerca de las

estrategias farmacológicas utilizadas en el tratamiento de la depresión bipolar. Para una amplia mayoría (82%) la impresión global resulta "satisfactoria" mientras que sólo un 12% la describe como "poco satisfactoria". Esta gran polaridad nos produjo una gran intriga y un franco asombro, ya que el trastorno bipolar se caracteriza por ser una enfermedad crónica con un curso muchas veces tórpido, en el que son frecuentes las internaciones y los intentos de suicidio. Si sumamos a ello que la depresión bipolar es una entidad de tratamiento complejo donde los síntomas residuales son más la regla que la excepción, en la cual el riesgo de suicidio es más importante, y en donde ningún esquema de tratamiento ha logrado una efectividad contundente en el mundo real, nos llamó la atención la impresión global mayoritariamente satisfactoria de los psiquiatras. Tal vez hubiésemos presupuesto que la depresión bipolar frustra nuestras expectativas como psiquiatras.

De esta situación se pueden desprender varias preguntas relacionadas con nuestra práctica profesional y nuestra posición ética: ¿Qué esperamos del tratamiento de las enfermedades mentales? ¿Cómo evaluamos la mejoría? ¿Cuándo consideramos que un paciente está mejor, cuando está sin síntomas o cuando ha recuperado su actividad funcional? ¿Y si el paciente no puede volver a su estado premórbido? ¿Y en casos más graves donde

luego del tratamiento el paciente alcanza la estabilidad anímica pero no logra esbozar proyectos propios ni vincularse socialmente? ¿Qué factor jerarquizamos en nuestra apreciación de la mejoría, el aspecto sintomático, la mirada vincular familiar, la inserción social, la sensación subjetiva de bienestar?

Conclusiones

Hemos presentado los resultados de nuestra encuesta sobre hábitos prescriptivos de los psiquiatras argentinos en la depresión bipolar y hemos comparado los datos obtenidos de la práctica cotidiana en el mundo real (en Argentina) con los datos aportados por la bibliografía nacional (40) e internacional. Esperamos que este trabajo contribuya a conocer nuestro quehacer y que nuestras preguntas e inquietudes sirvan como disparadoras para continuar pensando y construyendo el hacer de nuestra tarea como psiquiatras y puedan retomarse en futuros trabajos de investigación.

Agradecimientos: El presente trabajo fue financiado con un subsidio de la Universidad de Buenos Aires (UBACYT -M073) ■

Anexo 1.



**1ª Cátedra de Farmacología,
Departamento de Farmacología.
Facultad de Medicina**

Estimado colega:
Esta es una encuesta anónima. Si bien es difícil generalizar en el tratamiento de pacientes con trastornos psiquiátricos, le pedimos que para esta encuesta tenga en cuenta un paciente promedio. El objetivo de esta encuesta es evaluar hábitos prescriptivos en pacientes con depresión bipolar y no conocimientos teóricos. Por lo tanto solicitamos que conteste lo que realmente hace en su práctica clínica.

SELECCIONE SIEMPRE UNA SOLA OPCION

Datos del encuestado

Edad: _____ Sexo: Masculino Femenino

Años de actividad psiquiátrica profesional: _____

¿Dónde atiende mayor número de pacientes?
Hospital Público Hospital o Clínica Privada Consultorio

Principal área de actividad psiquiátrica:
Psicofarmacológica Psicoterapéutica Ambas

Encuesta

1) ¿Considera que se debe indicar antirecurrenciales a todo paciente con depresión bipolar (DSM-IV) que no tenga contraindicaciones?

Si No

2) Elija en orden de prioridad (de 1 - 1ª elección a 3 - 3ª elección) los antirecurrenciales que Ud. utiliza en el tratamiento de pacientes con depresión bipolar

Litio Lamotrigina Valproato Carbamazepina Topiramato

Oxcarbamazepina

3) ¿Cuál es el rango de litemia (en meq/l) que Ud. intenta alcanzar en un paciente con depresión bipolar?

0,4 a 0,6 0,6 a 0,8 0,8 a 1 1 a 1,2 1,2 a 1,5 más de 1,5

4) ¿Cuál es la dosis mínima efectiva (en mg/d) que Ud. intenta alcanzar con la lamotrigina en el tratamiento de un paciente con depresión bipolar?

50 100 150 200 300 400 más de 400

5) ¿Hasta cuántos antirecurrenciales Ud. utiliza conjuntamente?

2 3 4 5 o más

6) ¿Utiliza antidepresivos en el tratamiento de un paciente con depresión bipolar? (Si la respuesta es Si conteste las respuestas 11 a).

Si No

7) ¿Qué antidepresivos utiliza Ud. como 1ª elección en el tratamiento de un paciente con depresión bipolar? (Mencione 2)

_____ y _____

8) ¿Cuanto tiempo espera a dosis efectivas del antidepresivo para concluir que el tratamiento ha fracasado?

2 semanas 4 semanas 6 semanas más de 6 semanas

9) Si el paciente responde al antidepresivo ¿cuánto tiempo indica continuar el antidepresivo?

nada 1 mes 2 meses 3 meses 4 meses 6 meses 9 meses
 12 meses 18 meses 24 meses más de 24 meses

10) En caso de un viraje a la hipomanía tomando el antidepresivo ¿Qué conducta farmacológica tomaría Ud?

Suspende el antidepresivo inmediatamente Disminuye el antidepresivo lentamente
 Disminuye el antidepresivo rápidamente

11) ¿Considera a la terapia electroconvulsiva una opción terapéutica en pacientes con depresión bipolar?

Si No

12) ¿Ha indicado pramipexol en el tratamiento de la depresión bipolar?

Si No

13) ¿Ha indicado modafinilo en el tratamiento de la depresión bipolar?

Si No

14) ¿Ha indicado antipsicóticos en el tratamiento de la depresión bipolar?

Si No

15) En el caso que utiliza antipsicóticos por su efecto antidepresivo, ¿cuáles utiliza de 1^{ra} elección en el tratamiento de la depresión bipolar? (Mencione 2).

_____ y _____

16) Si el paciente con depresión bipolar no ha respondido al tratamiento antirecurrencial ¿cuál es la droga que Ud. prefiere agregar?

- Otro antirecurrencial
- Antidepresivo
- Antipsicótico
- Modafinilo
- Hna tiroidea
- Pramipexol

17) Elija la característica que tiene más en cuenta para el diagnóstico de depresión bipolar en un individuo deprimido sin antecedentes hipomaniacos o maniacos (Elija 1).

- Ansiedad importante
- Recaídas frecuentes
- Edad de comienzo temprano
- Antecedentes familiares de bipolaridad
- Presencia de síntomas psicóticos
- Inhibición extrema
- Personalidad hipertímica
- Falta de respuesta a la medicación antidepresiva
- Inicio en el puerperio

MUCHAS GRACIAS POR SU PARTICIPACIÓN.

Referencias bibliográficas

- 1 Altschuler L, Supples T, Black D, Nollen W, Keck P, Frye M, et al. 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.
2. American Psychiatric Association Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159 (Suppl 4): 1-50.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
4. Baldessarini R, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatric Services* 2007; 58: 85-91.
5. Belmaker R. Modafinil add-on in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1143-1145.
6. Calabrese J, Huffman R, White R, Edwards S, Thompson T et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 2008; 10: 323-333.
7. Calabrese J, Keck P, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter T, Weisler R, et al. The Bolder study group. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351-1360.
8. Cousins D, Young A. The armamentarium of treatments for bipolar disorder: a review of the literature. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 411-431.
9. Daubney Garrison G, Levin G. Factors affecting prescribing of the newer antidepressants. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 10-14.
10. Davis L, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2005; 85: 259-266.
11. Fountoulakis K, Vieta E, Siamouli M, Valenti M, Magiria S, Oral T et al. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6: 27. Disponible en: <http://www.annals-general-psychiatry.com/content/6/1/27>.
12. Frye M, Grunze H, Suppes T, McElroy S, Keck P, Walden J et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1242-1249.
13. Ghaemi S, Bauer M, Cassidy F, Malhi G, Mitchell P, Phelps J, et al. Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the International Society for Bipolar Disorders Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disord* 2008; 10: 117-128.
14. Ghaemi S, Rosenquist K, Ko J, Baldassano C, Kontos N, Baldessarini R. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 163-165.
15. Ghaemi S. Treatment of rapid-cycling bipolar disorder: are antidepressants mood destabilizers? *Am J Psychiatry* 2008; 165: 300-302.
16. Gijsman H, Geddes J, Rendell J, Nolen W, Goodwin G. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomised, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1537-1547.
17. Goldberg J, Perlis R, Ghaemi S, Calabrese J, Bowden Ch, Wisniewski S, et al. 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.
18. Goodnick P. Bipolar depression: a review of randomised clinical trials. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8 (1): 13-21.
19. Goodwin G, Anderson I, Arango C, Bowden Ch, Henry Ch, Mitchell P et al. ECNP consensus meeting. Bipolar depression. Nice, March 2007. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 535-549.
20. Goodwin G, for the Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003; 17 (2): 149-173.
21. Hirschfeld R. Guideline Watch: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder, 2nd edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2005.
22. Jufe G. Psicofarmacología práctica. 2^a ed. Buenos Aires, Editorial Polemos, 2006.
23. Kemp D, Muzina D, McIntyre R, Calíbrese J. Bipolar depression: trial-based insights to guide patient care. *Dialogues Clin Neuroscience* 2008; 10: 181-192.
24. Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil. An evidenced-based review. *Drugs* 2008; 68 (13): 1803-1839.
25. Leiderman EA, Nemirovsky M, Elenitza I, et al. ¿Cómo tratan los psiquiatras argentinos la depresión? *Vertex Rev. Arg. de Psiquiat.* 2007; 18: 335-343.
26. Leverich G, Altschuler L, Frye M, Suppes T, McElroy S, Keck P, et al. 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.
27. McElroy S, et al. Efficacy of monotherapy quetiapine in bipolar depression. Embolden Study. 3rd Biennial Conf Int Soc Bipolar Disorders; January 2008; New Delhi, India.
28. Mitchell P, Goodwin G, Johnson G, Hirschfeld M. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008; 10: 144-152.
29. Moller H, Grunze H, Broich K. Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 1-16.
30. Perlis R. The role of pharmacologic treatment guidelines for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (suppl 3): 37-47.
31. Petersen T, Dording C, Neault N, Kornbluh R, Alpert J, Nierenberg A, et al. A survey of prescribing practices in the treatment of depression. *Prog in Neuropsychopharmacol & Biol Psychiatry* 2002; 26: 177-187.
32. Post R, Altschuler L, Leverich G, Frye M, Nolen W, Kupka R, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 124-131.
33. Sachs G. Manejo del trastorno bipolar. Conductas clínicas basadas en evidencias. San Pablo, Science Press, 2004.
34. Sachs G, Nierenberg A, Calabrese J, Marangell L, Wisniewski S, Gyulai L et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356: 1-12.
35. Schneck Ch, Miklowitz D, Miyahara S, Araga M, Wisniewski S, Gyulai L et al. The prospective course of rapid-cycling bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 370-377.
36. Shelton R, Stahl S. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1715-1719.
37. Sleath B, Tina Shih Y. Sociological influences on antidepressant prescribing. *Social Science & Medicine* 2003; 56: 1335-1344.
38. Thase M, Macfadden W, Weisler R, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese J. The Bolder II study group. Efficacy

- of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression. A double – blind, placebo – controlled study (The Bolder II Study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 600-609.
39. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter T, Sachs G, Bowden Ch, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079-1088.
 40. Vázquez GH, Strejilevich S, García Bonetto G et al. Consenso Argentino sobre el tratamiento de los trastornos bipolares 2005. *Vertex, Rev. Arg. de Psiquiat.* 2005; 16 Suppl: 3-24.
 41. Vieta E, Calabrese J, Goikolea J, Raines S, Macfadden W. The Bolder Study Group. Quetiapine monotherapy in the treatment of patients with bipolar I or II depression and a rapid-cycling disease course: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 423-425.
 42. Vieta E, Martínez-Aran A, Goikolea J, Torrent C, Colom F, Benabarre A et al. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 508-512.
 43. Yatham L, Kennedy S, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, Mc Intyre S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disord* 2006; 8: 721-739.
 44. Yatham L, Kennedy S, Schaffer, Parikh S, Beaulieu S, O'Donovan C et al. 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 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11: 225-255.
 45. Young A, et al. Efficacy of monotherapy quetiapine in bipolar depression. Embolden Study. 3rd Biennial Conf Int Soc Bipolar Disorders; January 2008; New Delhi, India.
 46. Young L, Joffe R, Robb J, MacQueen G, Marriott M, Patelis-Siotis I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 124-126.
 47. Zimmerman M, Posternak M, Attiullah N, Friedman M, Boland R, Baymiller S, et al. Why isn't bupropion the most frequently prescribed antidepressant? *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 603-610.
 48. Zimmerman M, Posternak M, Friedman M, Attiullah N, Baymiller S, Boland R, et al. Which factors influence psychiatrist's selection of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1285-1289.



Centro
Psitopatológico
Aranguren



Desde 1989
CASA DE MEDIO CAMINO Y HOSTAL
CON UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN
Y RESOCIALIZACIÓN PSIQUIÁTRICAS

Directores: *Dr. Pablo M. Gabay - Dra. Mónica Fernández Bruno*

Paysandú 661 - (C1405ANE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires -
Tel. (011)4431-6396 Web: www.centroaranguren.com.ar
Correo Electrónico: info@centroaranguren.com.ar