

Recomendaciones Farmacoterapéuticas en Salud Mental

1. Introducción

- Descripción
- Epidemiología
- Criterios diagnósticos
- Instrumentos diagnósticos y de screening
- Curso clínico
- Aumento del diagnóstico de Trastorno Bipolar (TB)

2. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en el niño y el adolescente

- Litio
- Valproato
- Oxcarbacepina
- Lamotrigina
- Topiramato
- Risperidona
- Quetiapina
- Olanzapina
- Aripiprazol
- Omega-3

3. Limitaciones de los estudios

4. Recomendaciones para el manejo del trastorno bipolar en niños y adolescentes

- 4.I. Recomendaciones generales
- 4.II. Recomendaciones específicas

5. Aspectos ético-legales en el tratamiento de la manía en niños y adolescentes

Puntos clave

Autores.

Bibliografía.

Metodología de la búsqueda.

Trastorno bipolar en niños y adolescentes

1. INTRODUCCIÓN

DESCRIPCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno afectivo de larga evolución en el que se alternan a lo largo del tiempo episodios depresivos con episodios maníacos. Entre estos episodios los pacientes presentan periodos eutímicos de duración variable dependiendo de la gravedad del trastorno. A medida que progresa el trastorno suele disminuir el tiempo entre los episodios. Alrededor del 7% de los pacientes no presentan recurrencia de los síntomas, el 45% sufre más de un episodio y el 40% tiene un trastorno crónico. La breve duración de los episodios maníacos, la edad de comienzo avanzada, escasos pensamientos suicidas y pocos problemas psiquiátricos o médicos coexistentes presagian buen pronóstico¹.

La existencia de este trastorno en niños y adolescentes ha sido cuestionada históricamente, a pesar de que Kraepelin² describió ya la aparición del mismo en niños menores de 10 años. Sin embargo, desde hace algo más de una década ha aumentado considerablemente el interés y el estudio del trastorno bipolar infantil. A pesar de ello, la mayoría de los estudios de los que se dispone en la actualidad acerca del inicio del trastorno en la infancia y la adolescencia son retrospectivos o presentan muestras pequeñas, ausencia de grupo control, altas tasas de comorbilidad (sobre todo con TDAH) o evaluaciones no estandarizadas entre otros muchos factores. Por otro lado, no existe consenso en los criterios diagnósticos adecuados para la infancia y adolescencia, por lo que se asumen los criterios de adultos no teniéndose en cuenta las características propias de los menores. Como en el caso de los adultos, la etiología y patogénesis son atribuibles a múltiples causas con distinto grado de implicación, pero en los casos de aparición precoz la contribución de la genética parece ser un factor especialmente relevante.

EPIDEMIOLOGÍA

Existen diferencias considerables tanto en los datos epidemiológicos como en la conceptualización y el abordaje del TB infantil en Europa y EEUU. En nuestro medio, la ausencia de datos epidemiológicos dificulta aproximarnos de forma más adecuada a la magnitud del problema.

Los escasos estudios epidemiológicos con niños y adolescentes en población general han encontrado una prevalencia nula en niños, tanto en Europa como en EEUU^{3,4}. Sin embargo en la adolescencia la prevalencia se cifra en 1.9% en Europa⁵ y entre 1-2% e EEUU⁶.

Los datos de los estudios retrospectivos y de aquellos con muestras clínicas en población infantil, son sin embargo mucho más heterogéneos. En EEUU, en un estudio de Lish y cols.⁷ en adultos con trastorno bipolar, el 59% señalaban haber tenido síntomas durante la infancia y adolescencia. En un estudio posterior de Grant y cols.⁸, el 50-60% de los casos aparecía antes de los 19-23 años. En Europa varían considerablemente los resultados. Un estudio con datos de asociaciones de enfermos de 11 países europeos muestra que el 33% de los pacientes diagnosticados de trastorno bipolar tienen un inicio de la enfermedad antes de los 20 años⁹. Un estudio multicéntrico¹⁰ llevado a cabo entre 1994 y 2001 en Francia, Suiza y Alemania mostró tres picos de incidencia de la enfermedad: a los 17,6 años (21,4% de los pacientes), 24,6 años (57,3%) y 39,2 años (21,2%). En muestras clínicas, los resultados en EEUU y Europa son todavía más dispares. Así, en Europa menos del 1,7% de los ingresos psiquiátricos de menores de 18 años tienen diagnóstico de TB¹¹. Sin embargo, en EEUU se ha encontrado que un 40% de las hospitalizaciones psiquiátricas entre 5-13 años y un 25,86% entre

14-18 años tienen diagnóstico de trastorno bipolar¹². En España, el único estudio¹³ publicado, con una muestra clínica, encontró que el 4% de los pacientes tratados en una unidad de psiquiatría con edades entre 5-10 años cumplían criterios de TB.

En conclusión, podemos decir que en EEUU los estudios muestran una edad de inicio más temprana y una mayor prevalencia de TB en niños y adolescentes en muestras clínicas que en Europa¹⁴. Estas diferencias tan llamativas obedecen a diferentes perspectivas de la enfermedad, y sobre todo a diferentes formas de diagnóstico que se expondrán en siguiente apartado.

Una vez diagnosticado el TB, la intervención terapéutica es básica. La intervención multidisciplinar tanto psicoterapéutica como psicofarmacológica suele ser precisa así como el apoyo desde otras disciplinas como la educativa.

Aunque es aceptado que es preciso el uso de todos aquellos psicofármacos que se utilizan en adultos, fundamentalmente eutimizantes, como veremos a continuación existen pocos estudios controlados en este sector de población y la evidencia científica es escasa al respecto. Hay que tener en cuenta cómo se introducen y se ajustan las dosis de los distintos psicofármacos y los efectos secundarios posibles. Además, a la hora de planificar el tratamiento hay que considerar no sólo el tratamiento en fase aguda sino también el posible tratamiento más adecuado en el mantenimiento, destinado a evitar recaídas y empeoramiento del pronóstico.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los trastornos bipolares en la infancia y adolescencia se diagnostican con los criterios generales de adultos en las clasificaciones CIE-10 y DSM-IV-TR.

Estas 2 clasificaciones difieren principalmente en la duración de los síntomas y en el número de episodios necesarios para diagnosticar un TB. Mientras que la DSM-IV es la más utilizada en EEUU, la CIE-10 es la clasificación de referencia en la mayoría de los países europeos. A continuación se detallan los síntomas que deben estar presentes en los episodios maníacos, hipomaniacos y mixtos:

Episodio hipomaniaco

Criterios

- Periodo diferenciado de estado de **ánimo persistentemente elevado, expansivo o irritable**, de duración ≥ 4 días (DSM-IV), CIE-10 no especifica duración mínima
- DSM-IV- presentes al menos 3 (4 si el ánimo es irritable) de los síntomas descritos para la manía
- CIE-10- irritabilidad, \uparrow sociabilidad, \uparrow sentimientos de bienestar, \uparrow presión habla, \uparrow vigor sexual, \uparrow distractibilidad, \downarrow sueño (no especifica número de síntomas)
- **Sin alteración del funcionamiento laboral o social, sin síntomas psicóticos**
- No debido al efecto de sustancias o a enfermedades médicas

Episodio maníaco

Criterios

- Periodo caracterizado por estado de **ánimo persistentemente elevado, expansivo o irritable**, duración ≥ 7 días (menos si precisa hospitalización)
- Al menos 3 (4 si el ánimo es irritable) de los siguientes síntomas (DSM-IV), CIE-10 no especifica número de síntomas
 - Grandiosidad
 - \downarrow necesidad de sueño
 - Verborrea
 - Fuga de ideas
 - Distractibilidad
 - \uparrow actividad dirigida a un fin o agitación psicomotriz
 - \uparrow implicación en actividades placenteras con potencial para producir consecuencias graves (compras excesivas, indiscreciones sexuales...)
- **Alteración del funcionamiento social o laboral**
- No debido al efecto de sustancias o a enfermedades médicas

Episodio mixto

Criterios

- Sucesión rápida de síntomas maníacos, hipomaniacos y depresivos
- Los síntomas depresivos y maníacos destacan igualmente durante la mayor parte de la enfermedad
 - **CIE-10: ≥ 2 semanas**
 - **DSM-IV: ≥ 1 semana**

El TB tiene 4 variantes, éstas son:

1. Trastorno bipolar I (TB-I)
2. Trastorno bipolar II (TB-II)
3. Ciclotimia
4. Trastorno bipolar no especificado (TB-NOS)

I. Clasificación DSM-IV

1. TRASTORNO BIPOLAR I

Hay 6 criterios para el TB-I en función de la naturaleza del episodio actual (o más reciente) en los sujetos que han tenido episodios afectivos recidivantes, al menos uno de ellos maníaco o mixto. El episodio maníaco único se utiliza para describir a los sujetos que presentan un primer episodio de manía o que no vuelvan a tener un episodio.

Código	Trastorno Bipolar I	Criterios
F30.x	Episodio maníaco único	Presencia de un único episodio maníaco, sin episodios depresivos mayores anteriores.
F31.0	Episodio más reciente hipomaniaco	Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto
F31.x	Episodio más reciente maníaco	Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor, un episodio maníaco o un episodio mixto.
F31.6	Episodio más reciente mixto	Previamente se ha presentado al menos un episodio depresivo mayor, un episodio maníaco o un episodio mixto.
F31.x	Episodio más reciente depresivo	Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto
F31.9	Episodio más reciente no especificado	Previamente se ha presentado al menos un episodio maníaco o un episodio mixto

2. TRASTORNO BIPOLAR II

Este diagnóstico queda reservado para los sujetos que presentan tanto episodios depresivos mayores como episodios hipomaniacos.

Código	Criterios
F 31.8	A. Presencia (o historia) de uno o más episodios depresivos mayores. B. Presencia (o historia) de al menos un episodio hipomaniaco. C. No ha habido ningún episodio maníaco ni un episodio mixto.

3. TRASTORNO CICLOTÍMICO. TIENE QUE CUMPLIR ESTOS 3 PUNTOS:

Código	Criterios
F 34.0	A. Presencia, durante al menos 2 años, de numerosos períodos de síntomas hipomaniacos y numerosos períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor. En los niños y adolescentes la duración debe ser de al menos 1 año. B. Durante el período de más de 2 años (1 año en niños y adolescentes) la persona no ha dejado de presentar los síntomas del criterio A durante un tiempo superior a 2 meses. C. Durante los primeros 2 años de la alteración no se ha presentado ningún episodio depresivo mayor, episodio maníaco o episodio mixto.

4. TRASTORNO BIPOLAR NO ESPECIFICADO

Esta categoría incluye los trastornos con características bipolares que no cumplen los criterios para ningún tipo de TB específico de los anteriores.

Por último cabe mencionar que el TB-I ó II puede presentarse con ciclos rápidos, denominándose cicladores rápidos a los pacientes que presentan al menos 4 episodios, en cualquier orden y combinación, de depresión mayor, manía, manía mixta o hipomanía en el último año. Esta categoría está asociada a una respuesta más pobre al tratamiento farmacológico¹⁵.

II. Clasificación CIE-10

Las diferencias con la clasificación DSM-IV-TR en cuanto a la clasificación de los episodios son que en la CIE-10 se matiza si los episodios maníacos presentan o no síntomas psicóticos. Además los episodios depresivos pueden ser leves, moderados o graves y estos últimos con o sin síntomas psicóticos. La CIE-10 contempla también el diagnóstico de TB actualmente en remisión, empleada cuando en la actualidad no hay ninguna alteración significativa del humor ni la ha habido en varios meses.

Códigos CIE-10	
F.30	Episodio maníaco
F.30.0	Hipomanía
F30.1	Manía sin síntomas psicóticos
F30.2	Manía con síntomas psicóticos
F31	Trastorno bipolar
F31.0	Trastorno bipolar, episodio actual hipomaniaco
F31.1	Trastorno bipolar, episodio actual maníaco sin síntomas psicóticos
F31.2	Trastorno bipolar, episodio actual maníaco con síntomas psicóticos
F31.3	Trastorno bipolar, episodio actual depresivo leve o moderado
F31.4	Trastorno bipolar, episodio actual depresivo grave sin síntomas psicóticos
F31.5	Trastorno bipolar, episodio actual depresivo grave con síntomas psicóticos
F31.6	Trastorno bipolar, episodio actual mixto
F31.7	Trastorno bipolar, actualmente en remisión
F31.8	Otros trastornos bipolares
F31.9	Trastorno bipolar sin especificación

III. Diferencias diagnósticas DSM-IV-TR y CIE-10

Los criterios diagnósticos para clasificar un paciente según TB-I ó II varían según la clasificación. Así, para diagnosticar un TB-I según CIE-10 se requieren al menos 2 episodios, bien depresión y manía/episodio mixto o 2 episodios de manía/episodios mixtos. Sin embargo para el DSM-IV-TR es suficiente con un episodio maníaco o mixto.

Para diagnosticar un TB-II se necesita al menos un episodio de depresión y uno de hipomanía. En este caso no hay diferencias entre CIE-10 y DSM-IV-TR.

INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS Y DE SCREENING

Hay que tener presente que el diagnóstico del TB debe ser clínico y nunca derivado exclusivamente de cuestionarios u otro tipo de exploraciones complementarias. Los instrumentos diagnósticos requieren un entrenamiento para su aplicación y deben ser aplicados por especialistas en salud mental, a poder ser con experiencia en el área infanto-juvenil.

Uno de los instrumentos más utilizados por distintos estudios para el diagnóstico de TB es el Washington Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (WASH-U-KSADS). Se trata de una entrevista semiestructurada en la que los síntomas se valoran por los padres y por los propios pacientes según una escala de severidad. Tiene que ser administrada por un clínico entrenado y raramente se usa en la práctica clínica habitual. Se puede usar entre los 6-18 años. Además incluye preguntas específicas importantes para la clasificación de los cicladores rápidos. El test sigue los criterios diagnósticos DSM-IV-TR. Sin embargo, la entrevista es muy detallada, larga y laboriosa, lo que probablemente influye en la fiabilidad de la misma, por agotamiento del paciente, y dificulta utilizarla de forma secuencial para ver la evolución diagnóstica. La entrevista Kiddie-SADS-present and lifetime versión (K-SADS-PL)¹⁶, permite un diagnóstico fiable tanto del TB como de posible comorbilidad asociada y es una de las más utilizadas en investigación.

Además, existen pruebas de screening o cribado, que ayudan a identificar y a valorar la gravedad de los síntomas relacionados con este trastorno. Resultados positivos en estas pruebas no implican que el niño o adolescente tenga un TB, sino que sugieren que tiene más posibilidades de tenerlo y por tanto debería ser evaluado clínicamente para confirmar o descartar el diagnóstico. Algunas de estas escalas se utilizan además para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Además, conviene mencionar que los niños y adolescentes presentan algunas dificultades diagnósticas propias de la edad que tienen que ver con:

- El nivel de desarrollo cognitivo. Éste dificulta la expresión de las emociones complejas, por lo que es frecuente realizar inferencias sobre el estado de ánimo a partir del comportamiento¹⁷.
- Con las discrepancias que se producen en los síntomas referidos por los padres, profesores y por los propios niños¹⁸.
- Por la heterogeneidad en las escalas diagnósticas utilizadas en los distintos estudios.

CURSO CLÍNICO

Las descripciones clínicas se asemejan a las de los adultos aunque es importante tener en cuenta que en la población pediátrica aparecen más cicladores rápidos. Así en un estudio con pacientes bipolares¹⁹ se observó que el 83,3% de los participantes fueron clasificados como cicladores rápidos. Éstos incluían 3 tipos: los rápidos (4 ó más episodios al año), ultrarápidos (varios episodios en pocos días o semanas) y ultradianos (ciclan varias veces en 24 horas). La población pediátrica además presenta más episodios mixtos²⁰.

Se ha sugerido que el TB en edad pediátrica se acompaña frecuentemente de TDAH y trastorno oposicionista desafiante²¹. Sin embargo, dichos cuadros comórbidos son poco frecuentes en adultos²². Por una parte, los cuadros de manía moderada se confunden fácilmente con problemas de conducta²³. Por otra, puesto que la mayoría de los cuadros de TDAH no desaparecen al llegar a la edad adulta, es posible que lo que se está diagnosticando como comorbilidad con TDAH se deba a una expresión sintomática específica del TB a estas edades.

Escalas	Edad	Características
Young Mania Rating Scale (YMRS)	5-17	Es una escala con 11 ítems que valora la gravedad de los síntomas maníacos. Tarda entre 15-30 minutos en ser pasada. Se usa en la práctica clínica desde 1978. Esta escala no valora síntomas depresivos.
Parent Version of the Young Mania Rating Scale (P-YMRS)	5-17*	Es una adaptación de la escala anterior para que sean los padres quienes puntúen la severidad de los síntomas maníacos. Es muy útil para valorar el impacto de las intervenciones terapéuticas. Se tarda tan solo unos 5 minutos en pasarse.
General Behavior Inventory (GBI)	11+ 5-17	Se trata de un cuestionario de cribado autoaplicado con 73 ítems. Los sujetos puntúan sus propios síntomas de hipomanía/ humor alternante.
Parent Version, General Behavior Inventory (P-GBI)	5-17**	Se trata de una adaptación del instrumento anterior que permite a los padres puntuar los síntomas depresivos, hipomaniacos, maníacos y alternantes en sus hijos. Esta escala se usa principalmente en investigación y su aplicación en contextos clínicos es muy escasa.
Weinberg Screening Affective Scale (WSAS)	7-17	Se trata de una escala auto-aplicada de 56 ítems que puede ser completada en 5 minutos
Mood Disorder Questionnaire (MDQ)	12+	Se trata de un instrumento de 15 ítems sí/no en relación a síntomas afectivos. Se puede repetir para valorar la mejoría tras tratamientos.

*Escala validada para padres de pacientes de 5 a 17 años de edad. Referencia: Gracious BL, Youngstrom EA, Findling RL, Calabrese JR. Discriminative validity of a parent version of the Young Mania Rating Scale. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002 Nov;41(11):1350-9.

**Escala validada para padres de pacientes de 5 a 17 años. Referencia: Youngstrom EA, Findling RL, Danielson CK, Calabrese JR. Discriminative validity of parent report of hypomanic and depressive symptoms on the General Behavior Inventory. *Psychol Assess*. 2001 Jun;13(2):267-76.

■ AUMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO BIPOLAR (TB)

En EEUU entre los años 1996 y 2004 el diagnóstico de TB infantil se ha multiplicado por 5,6 en niños hospitalizados de 5-13 años y por 4 en adolescentes hospitalizados de 14-18 años¹¹. Varias son las razones que se han intentado dar a esta realidad entre las que destaca la posible reconceptualización de los fenómenos clínicos que antes recibían diferentes diagnósticos, sobre todo los relacionados con problemas de conducta.

El diagnóstico no sólo ha aumentado en pacientes hospitalizados, sino también en las consultas. Así, en un periodo de 10 años, entre 1994 y 2003, en EEUU el diagnóstico de TB ha aumentado por dos en adultos, mientras que en niños y adolescentes ha aumentado por 40²⁴.

Estos resultados indican, entre otras, dos posibilidades no excluyentes: que anteriormente fuera infradiagnosticado o confundido con otros cuadros, o lo más probable, que debido a un cambio en la práctica clínica actualmente se esté sobrediagnosticando en este grupo de edad.

■ 2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO BIPOLAR EN EL NIÑO Y EL ADOLESCENTE

A pesar de que el objeto de este capítulo es revisar el tratamiento psicofarmacológico del TB en niños y adolescentes, **el tratamiento adecuado precisa**, como se ha mencionado anteriormente, **un abordaje integral, que incluya tratamiento psicoterapéutico y, en ocasiones, apoyo en el medio escolar**. Otras estrategias no farmacológicas, tales como la terapia electroconvulsiva, también han sido empleadas en adolescentes con TB, aunque el nivel de evidencia es menor que el de otras intervenciones^{25,26}.

El tratamiento del TB incluye la resolución actual del episodio (depresivo, maniaco o mixto) y la profilaxis efectiva para prevenir recaídas y reducir la morbilidad. La evidencia científica acerca de los tratamientos más adecuados es muy limitada. Además, aunque son muy pocos los ensayos clínicos aleatorizados que se han realizado, los más numerosos son aquellos destinados a probar la eficacia de tratamientos farmacológicos para resolver las fases agudas de manía. No hay publicado ningún ensayo aleatorizado doble ciego para el estudio de la depresión bipolar en esta franja de edad y los estudios de mantenimiento son escasos y presentan importantes limitaciones metodológicas.

A continuación se analizan los estudios de eficacia de aquellos fármacos estudiados en TB infanto-juvenil. Dada la escasez de ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en esta revisión se han incluido además datos procedentes de ensayos abiertos, fundamentalmente para ilustrar la tolerabilidad y potenciales efectos adversos de los fármacos.

[La metodología de la búsqueda bibliográfica puede consultarse en la página 20 de este documento.](#)

■ LITIO

1. Tratamiento en fase aguda

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: Entre los estudios revisados, se ha incluido un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, publicado en 1998 que evalúa la eficacia del litio en fase aguda pero no evalúa la eficacia clínica del litio sobre los síntomas específicos del trastorno bipolar en la fase aguda y que, por los criterios de búsqueda elegidos, no se encontraba a priori entre las publicaciones seleccionadas.

Los autores de este estudio²⁷ reclutaron a 25 pacientes ambulatorios de 12 a 18 años con diagnóstico de síndrome de dependencia a sustancias y TB-I o II, manía o trastorno depresivo mayor con algún predictor de futuro TB (presencia de delirios, viraje a TB durante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos, marcado enlentecimiento psicomotor, familiar de primer grado diagnosticado de TB), pero sólo la mitad de la muestra tenía diagnóstico de TB-I (12 pacientes) y otros 5 tenían diagnóstico de TB-II. Durante 6 semanas, 13 pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir tratamiento con litio (2 semanas de ajuste de dosis hasta alcanzar niveles plasmáticos de 0,9-1,3 mEq/l, y 4 semanas a dosis mantenidas) y 12 recibieron placebo. El grupo en tratamiento con principio activo mostró de forma significativa un menor porcentaje de test positivos a sustancias a partir de la tercera semana de tratamiento y una mayor tasa de respuesta en el funcionamiento (determinada por una puntuación ≥ 65 en la C-GAS).

B. Otros estudios: Hasta la fecha sólo se han encontrado 2 estudios abiertos con litio en fase aguda. Uno se realizó con pacientes en fase depresiva y el otro en combinación con valproato en pacientes en fase maníaca.

En el primero de ellos, Patel y cols.²⁸ evaluaron durante 6 semanas a 31 pacientes entre 12-18 años hospitalizados y diagnosticados de TB en fase depresiva, definida con la escala Children Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R ≥ 40). Se administró litio a dosis inicial de 30 mg/Kg/día hasta conseguir niveles plasmáticos de 1,0-1,2 mEq/l y se permitió lorazepam a dosis de 2 mg/día como tratamiento coadyuvante. Solo 48% de los pacientes respondieron (respuesta definida como disminución $\geq 50\%$ en la CDRS-R basal). Tres pacientes abandonaron el estudio por ineficacia del tratamiento.

El segundo estudio corresponde a la 1ª fase de un estudio multifase. En él, Findling y cols.²⁹ valoraron durante 20 semanas la combinación de litio y valproato en 90 pacientes entre 5-17 años. Todos estaban diagnosticados de TB-I ó II y habían padecido al menos un episodio maniaco o hipomaniaco en los 3 meses previos a la evaluación. Se permitió mediación coadyuvante con antipsicóticos y estimulantes a dosis recomendadas por la FDA. Un 75.6% de los pacientes presentaban comorbi-

lidad psiquiátrica, sobre todo con TDAH y trastorno de conducta. Al final de las 20 semanas el 46.7% de los pacientes cumplió criterios de remisión (CDRS-R ≤ 40 y YMRS ≤ 12.5 y CGAS ≥ 51 durante 4 semanas consecutivas). La dosis media de valproato fue de 862.5 mg/día (niveles plasmáticos 79.8 $\mu\text{g/ml}$) y la de litio de 923.3 mg/día (niveles de 0.9 mEq/l). De este estudio cabe destacar la muestra más grande de lo habitual, la mayor duración y los criterios de remisión más exigentes.

C. Tolerabilidad: Según muestran los estudios comentados, el litio es bien tolerado en esta población, siendo los efectos secundarios más frecuentes: polidipsia, poliuria, náuseas, vómitos y mareos²⁷.

En el estudio abierto en fase depresiva se observó un aumento de peso en el 55.3% de la muestra³⁰.

En el estudio de litio y valproato durante 20 semanas²⁹ se observó que los efectos secundarios más frecuentes fueron: emesis (47.8%), enuresis (45.6%), dolor de estómago (45.6%) y temblor (41.1%). Un 16.7% de los pacientes abandonaron el estudio por intolerancia. Ésta fue atribuible en un 80% de los casos al litio y consistió en efectos secundarios neurológicos (5 pacientes), niveles elevados de tirotrópina (3 pacientes), proteinuria (1 paciente), emesis (1 paciente) y disforia (1 paciente). Dos abandonos se atribuyeron al valproato, debidos a aumento de transaminasas y empeoramiento de los síntomas maníacos.

D. Dosis: Las dosis estudiadas se corresponden a unos niveles plasmáticos entre 0,6 y 1,3 mEq/l (rango de dosis 923.3-1733 mg/día)^{27,29}.

2. Tratamiento de mantenimiento

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: Se han encontrado dos ensayos clínicos con litio de estas características.

En el estudio de Findling y cols. mencionado previamente²⁹, la segunda fase consistía en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 76 semanas de duración que comparaba la eficacia del litio y del valproato en el tratamiento de mantenimiento en pacientes ambulatorios (5-17 años de edad) con diagnóstico de TB-I o II³¹. Treinta pacientes recibieron litio y 30 valproato, controlándose las dosis mediante las concentraciones plasmáticas (0,6-1,2 mmol/l para el litio y 50-100 $\mu\text{g/ml}$ para el valproato sódico). El objetivo era determinar el tiempo hasta discontinuación del tratamiento por recaída o por otros motivos (efectos secundarios y mala adherencia entre ellos), que no mostró diferencias significativas entre ambos tratamientos. Otras variables secundarias (cambio a lo largo del estudio en las escalas CDRS-R, YMRS y CGAS) tampoco fueron diferentes entre las dos ramas de tratamiento. El tiempo medio hasta una recaída fue de unas 16 semanas (114 \pm 57,4 días en el caso del litio y 112 \pm 56 en el valproato). El 60% de los pacientes tratados con litio y el 66,7% de los tratados con valproato abandonaron el estudio por reagudización de la sintomatología afectiva.

Otro estudio de discontinuación³² evaluó la eficacia del litio como tratamiento de mantenimiento. La primera parte del estudio³⁰ consistía en una fase abierta de tratamiento con litio durante 4 semanas, en la que fueron incluidos 108 pacientes (hospitalizados o ambulatorios, con TB-I en fase maniaca) de 12 a 18 años. Se permitió medicación coadyuvante antipsicótica a dosis recomendadas por la FDA. Cuarenta y cinco de los 108 pacientes fueron clasificados como respondedores al tratamiento con litio (al presentar una disminución $\geq 33\%$ en la puntuación de las YMRS y mejoría en la CGI tras las 4 semanas) y, de estos, 40 entraron en la fase controlada con placebo y fueron asignados de forma aleatoria a continuar o no el tratamiento con litio. En la fase doble ciego, 19 pacientes recibieron tratamiento con litio (niveles plasmáticos de 0,6-1,2 mEq/l) y 21 con placebo (en este grupo la puntuación de la YMRS era leve pero significativamente mayor). En ambos grupos se halló una tasa de empeoramiento (determinada según puntuación en Global Clinical Judgments) no significativamente diferente a las 2 semanas. Además, tampoco hubo diferencias en las puntuaciones de YMRS, HAM-D, BPRS, CGI-S y GAS en las 2 semanas y un número similar de pacientes en ambos brazos tuvo que abandonar el estudio debido a falta de eficacia (26,3% en el grupo con litio y 28,5% en el grupo placebo).

B. Otros estudios: Por último la 3ª fase del estudio de Findling y cols.³³ consistió en un estudio abierto de 8 semanas, en el que se valoró la tasa de reestabilización tras introducir tratamiento combinado con litio y valproato en 38 pacientes que habían recaído previamente estando en monoterapia con alguno de estos dos fármacos³³. Tras las 8 semanas, un 89.5% de los pacientes respondieron al tratamiento combinado sin necesidad de añadir más fármacos. Un 10.53% de los pacientes requirieron tratamiento coadyuvante con antipsicóticos. La respuesta se midió exclusivamente como una disminución significativa de puntuación en las 3 escalas (YMRS, CDRS-S y CGAS) entre el final y el principio del tratamiento. Ninguno de los pacientes abandonó el estudio por intolerancia. Cabe destacar que este estudio multifase es el primero que valora la reestabilización de niños y adolescentes tras recaídas por discontinuación de medicación.

C. Tolerabilidad: Los efectos adversos observados durante el tratamiento de mantenimiento fueron: emesis, poliuria, enuresis, diarrea, aumento del apetito, cefalea y náuseas³¹⁻³³.

D. Dosis: Las dosis estudiadas se corresponden con niveles plasmáticos entre 0,6 y 1,2 mEq/l.

3. Conclusión

No existe ningún ensayo aleatorizado doble ciego que haya evaluado la eficacia del litio en el tratamiento del TB en fase aguda frente a placebo en niños y/o adolescentes. El único ensayo de estas características incluía solo 17 pacientes con TB de total (25 pacientes reclutados), siendo el tamaño muestral insuficiente para mostrar diferencias entre litio y placebo.

Además, todos los participantes presentaban dependencia a sustancias, situación distinta a la de la mayoría de los niños y adolescentes que habitualmente acuden a tratamiento. Los ensayos abiertos sugieren utilidad potencial en las fases de manía pero no orientan hacia la posible eficacia del litio para las fases depresivas del TB infantil.

Por otra parte, los estudios de mantenimiento sólo proporcionan datos preliminares sobre la utilidad del litio en la prevención de recaídas. Mientras que en la comparación con placebo las tasas de recaída son similares en las primeras semanas de tratamiento, en la comparación con otro estabilizante del ánimo, el valproato, las tasas de recaída a medio plazo también son similares, siendo el tiempo medio de recaída con cualquiera de los tratamientos de unos 4 meses y recayendo antes del año y medio aproximadamente los 2 tercios de los pacientes, no demostrándose por tanto la utilidad del litio en monoterapia a largo plazo.

VALPROATO

1. Tratamiento en fase aguda

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: La búsqueda realizada no encontró estudios controlados con placebo que evalúen la eficacia del valproato en el tratamiento del TB en niños y adolescentes en fase aguda.

La misma búsqueda sí halló un ensayo clínico³⁴ aleatorizado, doble ciego, que comparaba el tratamiento con valproato y con quetiapina en adolescentes hospitalizados con diagnóstico de TB-I en episodio maníaco o mixto. Cincuenta pacientes (12-18 años) fueron distribuidos aleatoriamente para recibir valproato (niveles plasmáticos medios de 101 µg/ml) o quetiapina (dosis media de 412 mg/día) durante 4 semanas. Ambos fármacos fueron igual de eficaces a la hora de producir mejoría clínica (cambio significativo en la puntuación de la YMRS), pero esta mejoría fue significativamente más rápida en el grupo tratado con quetiapina. Además, la rama de tratamiento con quetiapina mostró significativamente mayor tasa de respuesta (definida por una puntuación de la CGI-I ≤ 2) y de remisión (definida por una puntuación en la YMRS ≤ 12). Sin embargo, debemos tener en cuenta que este estudio no dispone de grupo control con placebo, que la mayoría de los pacientes presentaban un episodio mixto y la mitad tenían síntomas psicóticos.

B. Otros estudios: La búsqueda realizada ha encontrado un estudio abierto de Pavuluri y cols.³⁵ en el que durante 6 meses se estudió el efecto del valproato en 35 pacientes entre 5-18 años diagnosticados de TB-I ó II en fase mixta. Se permitió tratamiento con estimulantes según la recomendaciones de la FDA, risperidona durante un máximo de 7 días y 3 dosis de trazodona en 2 ocasiones consecutivas como medicación de rescate. El 73.5% mostró respuesta clínica (disminución ≥ 50% en la YMRS y CDRS-R final ≤ 40) y el 52.9% tuvo remisión clínica (mejoría clínica más CGI-I ≤ 2).

C. Tolerabilidad: Los efectos adversos referidos con más frecuencia son: sedación, aumento de peso, mareo y molestias gastrointestinales^{34,35}. Se ha observado una plaquetopenia sin repercusión clínica³⁴.

D. Dosis: Las dosis iniciales estudiadas son de 20 mg/Kg/día, que se incrementan paulatinamente hasta alcanzar unos niveles plasmáticos de 50-120 µg/ml^{34,35}.

2. Tratamiento de mantenimiento

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: No se han encontrado estudios que evalúen la eficacia frente a placebo en el tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, se ha hallado un estudio³¹ aleatorizado doble ciego de 76 semanas de duración que comparaba la eficacia del valproato y del litio en el tratamiento de mantenimiento en pacientes ambulatorios (5-17 años de edad) con diagnóstico de TB-I o II. Como ya se comentó en el apartado del litio, el grupo tratado con valproato (30 pacientes con concentraciones plasmáticas de 50-100 µg/ml) no mostró diferencias significativas comparado con litio (30 pacientes con concentraciones plasmáticas de 0,6-1,2 mmol/l) en el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento por recaída (unas 16 semanas) u otros motivos (entre ellos, efectos secundarios o mala adherencia) ni en el cambio a lo largo del estudio en las escalas CDRS-R, YMRS y CGAS. El 60% de los pacientes tratados con litio y el 66,7% de los tratados con valproato abandonaron el estudio por sintomatología afectiva.

B. Otros estudios: No se encontraron.

C. Tolerabilidad: Los efectos adversos referidos con más frecuencia fueron cefalea y gastralgia³¹.

D. Dosis: Dosis necesarias para obtener unos niveles plasmáticos de 50-100 µg/ml, empezando por 20 mg/Kg/día³¹.

3. Conclusión

No existen estudios que evalúen la eficacia frente a placebo en el tratamiento, agudo o de mantenimiento. Los datos de estudios en fase aguda sugieren cierta utilidad con aceptable tolerabilidad. Como se acaba de comentar en el caso del litio, existe evidencia preliminar aunque limitada de su utilidad en monoterapia en el tratamiento a medio plazo del trastorno bipolar infanto-juvenil (ver conclusiones relativas al litio)³¹.

OXCARBACEPINA

1. Tratamiento en fase aguda

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: Sólo se ha encontrado un ensayo controlado con placebo que evalúe la eficacia y seguridad de oxcarbacepina en el tratamiento agudo del TB en niños y adolescentes. Se trata de un estudio³⁶ multicéntrico, con

116 pacientes ambulatorios (7-18 años), con diagnóstico de TB-I con episodio maniaco o mixto, de los cuales 59 fueron asignados al grupo de oxcarbacepina (dosis media de 1515 mg/día) y 57 al grupo placebo. Tras 7 semanas de tratamiento (2 semanas de incremento progresivo de dosis, 4 semanas de mantenimiento y 1 semana de ajuste a la baja de la dosis) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal de eficacia (cambio en la puntuación de la YMRS a lo largo del estudio) ni en las secundarias (porcentaje de pacientes con una reducción $\geq 50\%$ en la puntuación de la YMRS, cambio en puntuaciones de CDRS, CGI y CHQ) entre ambas ramas.

B. Otros estudios: No se encontraron otros estudios que evaluaran la oxcarbacepina.

C. Tolerabilidad: En el estudio de Wagner y cols.³⁶ los efectos adversos comunicados eran similares a los de estudios en epilepsia, pero más frecuentes. Los efectos secundarios más frecuentes en el grupo tratado con oxcarbacepina (frecuencia de al menos el 5%) fueron: diplopía, mareo, náusea, somnolencia y rash; en niños además visión borrosa, aumento del apetito y fatiga; y en adolescentes vómitos y exacerbación del TB. El 19% de los abandonos entre los pacientes tratados con oxcarbacepina fueron por efectos adversos frente al 2,4% en el grupo placebo.

D. Dosis: Las dosis medias evaluadas fueron de 1200 mg/día en niños de 7 a 12 años y 2040 mg/día en adolescentes de 13 a 18 años, que se alcanzaron con una pauta de incremento de 300 mg cada 2 días.

2. Tratamiento de mantenimiento

La búsqueda realizada no ha hallado ningún estudio que evalúe la eficacia de la oxcarbacepina en el tratamiento de mantenimiento del TB en niños y adolescentes.

3. Conclusión

El único estudio aleatorizado controlado con placebo no demuestra ventajas del tratamiento con oxcarbacepina en la manía aguda. No hay estudios en fase de mantenimiento que permitan evaluar la eficacia de la oxcarbacepina.

LAMOTRIGINA

1. Tratamiento en fase aguda

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: La búsqueda realizada no ha hallado estudios de estas características que evalúen la eficacia de la lamotrigina en el tratamiento agudo del TB en niños y adolescentes.

B. Otros estudios: existe un estudio abierto de Chang y cols.³⁷ en el que se evalúa el efecto de la lamotrigina durante 8 semanas como monoterapia o tratamiento coadyuvante en 20 pacientes ambulatorios entre 12-17 años con diagnóstico de

TB-I-II o NES y episodio depresivo (CDRS-R ≥ 36) o manía mixta. Este estudio permite utilizar medicación coadyuvante siempre que no cambien las dosis en el último mes. Se define 2 tipos de respuesta, primaria y secundaria. La 1º mide la impresión clínica global y se mide a través de la escala CGI. Una respuesta primaria positiva se considera entonces cuando CGI-I ≤ 2 . La respuesta 2º mide la sintomatología depresiva y queda definida como un descenso mínimo de la CDRS-R del 50%. Teniendo en cuenta esta diferenciación en la respuesta, al final del estudio se halló que 84% de los pacientes cumplían criterios de respuesta primaria y un 63% de respuesta secundaria. Un 58% presentó remisión (valorada como CGI-I ≤ 2 y CDRS ≤ 28). Se observó que los pacientes que al final del estudio no cumplían criterios de respuesta primaria y secundaria tenían valores más altos de la escala YMRS al inicio del mismo lo que lleva a suponer que los pacientes con manía mixta responden peor a la lamotrigina que los pacientes bipolares con sólo síntomas depresivos.

C. Tolerabilidad: los efectos adversos descritos con más frecuencia fueron cefalea, astenia y náuseas. Cabe señalar que un 10.5% de los pacientes presentaron irritaciones de la piel, que se comprobó que no eran rash cutáneos. Un paciente abandonó el estudio por ideación suicida.

D. Dosis: la dosis máxima usada fue de 100 mg/día si el paciente no tomaba valproato y de 50-100 mg/día si tomaba valproato.

2. Tratamiento de mantenimiento

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: La búsqueda bibliográfica descrita no encontró ningún estudio clínico doble ciego controlado con placebo que evalúe la eficacia de la lamotrigina en tratamiento de mantenimiento del TB. Sólo se ha hallado un estudio³⁸ multicéntrico de 12 semanas de duración realizado en pacientes adultos y adolescentes con TB-I estable sobre la eficacia de un programa de atención dermatológica en la disminución de incidencia de rash secundario al tratamiento con lamotrigina. Secundariamente se valoraba la mejoría clínica medida a través de las escalas Clinical Global Impressions-Bipolar versión (CGI-BP) y Clinical Global Impressions- Efficacy Index (CGI-EI). La muestra consistía en 1175 pacientes ambulatorios, de los cuales 40 estaban en el rango de edad de 13 a 17 años. En este subgrupo mejoró la CGI-BP-Severity tras 12 semanas de tratamiento.

B. Otros estudios: No se encontraron.

C. Tolerabilidad: El estudio de Ketter y cols.³⁸ encontró incidencia de rash no grave algo menor en los adolescentes que en los adultos tratados con lamotrigina, aunque el tamaño del subgrupo de adolescentes es muy pequeño comparado con el tamaño muestral y los pacientes estaban tomando además otras medicaciones que podían interferir en la observación. Este mismo estudio, no concreta otros efectos secundarios específicos en adolescentes.

D. Dosis: Las dosis medias evaluadas en los estudios son de 100 a 200 mg/día.

3. Conclusión

Aunque hay datos preliminares que sugieren la posible utilidad de la lamotrigina en los síntomas depresivos del TB, son insuficientes para determinar la eficacia en los episodios depresivos en los niños y adolescentes con TB. Con los datos referidos tampoco es posible extrapolar conclusiones acerca de la eficacia de la lamotrigina en el tratamiento de mantenimiento del TB. Los estudios revisados apuntan hacia tolerabilidad similar a la del fármaco en adultos.

■ TOPIRAMATO

1. Tratamiento en fase aguda

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego. Un ensayo clínico³⁹ publicado en 2005, comparó la eficacia de topiramato (dosis media de 278±121 mg/día) frente a placebo durante 4 semanas en el tratamiento de 56 pacientes de 13 a 17 años, con TB-I y episodio maniaco o mixto. El grupo con tratamiento activo (29 sujetos) no mostró mejoría significativamente mayor en la YMRS frente al grupo control (27 pacientes). Entre las variables secundarias (CGI-I, BPRS-C, C-GAS y CDRS) sólo hubo diferencias significativas en los valores de la BPRS-C al final del estudio, a favor del tratamiento activo. Estos resultados pueden estar influidos por el pequeño tamaño muestral y la breve duración del estudio.

B. Otros estudios: No se han localizado otros estudios con topiramato en esta población.

C. Tolerabilidad: En el estudio descrito el topiramato se toleró bien, siendo los efectos adversos más frecuentes disminución del apetito y náuseas. De todos modos, este estudio se interrumpió antes de lo previsto ante la falta de eficacia del topiramato en un ensayo paralelo en adultos con TB.

D. Dosis: Se han ensayado dosis de hasta 400 mg/día.

2. Tratamiento de mantenimiento

La búsqueda realizada no ha hallado ningún estudio que evalúe la eficacia del topiramato en el tratamiento de mantenimiento del TB en niños y adolescentes.

3. Conclusión

No existen datos que apoyen la eficacia del topiramato ni en el tratamiento agudo ni en el de mantenimiento en el TB en niños y adolescentes.

■ RISPERIDONA

1. Tratamiento en fase aguda

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: Aunque la búsqueda inicial no localizó ningún estudio controlado con placebo, una búsqueda manual posterior permitió encontrar datos relativos al estudio multicéntrico en el que se ha basado la autorización de la

risperidona en el tratamiento de la manía pediátrica aguda por la FDA, publicados en la página de dicha agencia. En este estudio⁴⁰ se evaluó el tratamiento con risperidona a dosis altas y bajas, en niños y adolescentes de 10 a 17 años diagnosticados de TB-I con episodio maniaco o mixto. Durante tres semanas, 50 pacientes recibieron dosis de 0,5-2,5 mg/día de risperidona, 61 pacientes tomaron 3-6 mg diarios de risperidona y 58 pacientes tomaron placebo. Ambos grupos tratados con risperidona obtuvieron un descenso significativo en los valores de la YMRS comparado con placebo. No están publicados todos los datos de este estudio, por lo que no es posible su evaluación en profundidad.

B. Otros estudios: En la búsqueda realizada se han encontrado 3 estudios abiertos. Uno de ellos sólo con risperidona, otro de risperidona en pacientes en tratamiento con litio y otro que evalúa la combinación de risperidona con litio o valproato.

En el primero de ellos⁴¹ se evaluó el efecto del tratamiento en monoterapia con risperidona a dosis entre 2-4 mg/día durante 8 semanas en 30 pacientes entre 6-17 años diagnosticados de TB-I, II o NOS con episodio maniaco, hipomaniaco o mixto en el momento de la evaluación. Se permitió tratamiento coadyuvante con estimulantes, benzotropina y lorazepam. Tras este periodo un 70% de los pacientes presentaron respuesta (reducción en la YMRS ≥30%). Solo el 23% de los pacientes alcanzó la eutimia (definida como YMRS <10 y CDRS <28) al final del estudio.

El segundo estudio⁴² evaluaba la eficacia de añadir tratamiento con risperidona (hasta un máximo de 2 mg/día) durante 12 meses a 38 pacientes entre 4-17 años de edad que no respondieron tras 8 semanas de tratamiento con litio a dosis terapéuticas (niveles de 0.6-1.0 mEq/l). Los pacientes fueron diagnosticados de TB o de episodio maniaco o hipomaniaco antes de los 5 años de edad y en el momento de la evolución todos presentaban un episodio maniaco o hipomaniaco. Se permitió mantener el tratamiento con estimulantes y utilizar clonidina puntualmente. Al final del estudio se observó un aumento tanto en la tasa de respuesta (reducción de la YMRS ≥50%) como en la tasa de remisión (disminución en la YMRS ≥ 50% y mejoría en la CGI-I ≤2). La tasa de respuesta pasó del 55.3% tras 8 semanas de monoterapia con litio a 85.7% tras tratamiento combinado con risperidona. La tasa de remisión al final del tratamiento alcanzó el 57.1%.

En el último estudio⁴³ se compararon la eficacia y seguridad del tratamiento durante 6 meses con risperidona y litio o con risperidona y valproato en 37 pacientes ambulatorios entre 5-18 años con TB-I con un episodio maniaco o hipomaniaco. La dosis máxima de risperidona fue de 3 mg/día y se alcanzaron niveles plasmáticos de 0.6-1.0 mEq/l para el litio y 50-120 µg/ml para el valproato. Se permitió tratamiento coadyuvante con estimulantes, benzotropina, clonidina y trazodona. La tasa de respuesta (disminución en la YMRS ≥ 50%) fue del 82.4% en los pacientes tratados con risperidona y litio y del 80% en los tratados con risperidona y valproato. La tasa de remisión (disminución en la YMRS ≥ 50% y mejoría en la CGI-I ≤2) fue de 64.7% en el brazo de risperidona y litio y de 60% en el de risperidona y valproato.

Un estudio adicional⁴⁴ abierto que compara risperidona y olanzapina en niños de 4 a 6 años será comentado en la sección dedicada a la olanzapina.

C. Tolerabilidad: En el estudio aleatorizado controlado con placebo⁴⁰ los efectos adversos que ocurrieron en al menos el 5% de los pacientes y al menos el doble con risperidona que con placebo fueron: somnolencia, dolor abdominal, náuseas, vértigo, fatiga, dispepsia, faringitis y aumento de la frecuencia cardíaca. Presentaron síntomas extrapiramidales el 23% de los pacientes tratados con 3-6 mg/día y el 12% de los que recibieron 0,5-2,5 mg/día de risperidona, aunque en ningún caso se observó discinesia tardía. Los pacientes en tratamiento activo también presentaron efectos relacionados con aumento de prolactina (galactorrea y alteración de la eyaculación) y aumento de peso significativamente mayor que placebo, pero no relacionado con la dosis (risperidona 0,5–2,5 mg: 1,90 Kg [DE: 1,68]; risperidona 3-6 mg: 1,44 Kg [DE: 2,41]). El 6% de los pacientes en la rama de 0,5-2,5 mg/día de risperidona y el 8,1% de la rama de 3-6 mg/día presentaron efectos secundarios graves (efectos psiquiátricos y/o respiratorios) comparado con el 5,1% del grupo control.

En el estudio abierto en monoterapia⁴¹, 20% de los pacientes presentaron problemas gastrointestinales, 20% resfriados, 16% aumento del apetito y 13% sedación. En el estudio en pacientes con tratamiento previo con litio los efectos adversos más observados fueron aumento de peso (52.4%), náuseas y vómitos (42.9%), aumento del apetito (47.6%) y dolor de estómago (38.1%). En el estudio abierto combinado con valproato y litio, en ambas combinaciones, los 4 efectos secundarios más frecuentes fueron: aumento de peso, sedación, náuseas y aumento del apetito.

D. Dosis: Se ha demostrado eficacia y seguridad de la risperidona con dosis de hasta 6 mg/día⁴⁰.

2. Tratamiento de mantenimiento

La búsqueda realizada no ha hallado ningún estudio que evalúe la eficacia de la risperidona en el tratamiento de mantenimiento del TB en niños y adolescentes.

3. Conclusión

Los resultados indican que la risperidona puede ser eficaz en el tratamiento agudo de la manía y que dosis altas conllevan más efectos secundarios sin incremento en la eficacia. Algunos estudios abiertos sugieren la necesidad de tratamiento prolongado y combinado con estabilizantes del ánimo para mejorar las tasas de respuesta, aunque no hay estudios que permitan evaluar las tasas de recaída en el tratamiento de mantenimiento. En el caso de utilización prolongada habría que sopesar la utilidad clínica potencial frente a la aparición de efectos secundarios.

QUETIAPINA

1. Tratamiento en fase aguda

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: Se han hallado dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego^{34,45}, que evalúan la eficacia de la quetiapina en el tratamiento de la manía aguda, en monoterapia en uno de los estudios y como tratamiento coadyuvante en el otro. Ambos evalúan pacientes con TB-I en fase maníaca o mixta y con frecuente comorbilidad con TDAH, que reclutan durante un ingreso hospitalario.

El primer estudio³⁴, compara quetiapina (dosis media al final del estudio de 432 mg/día) y placebo, ambos como tratamiento coadyuvante al valproato (niveles plasmáticos de 80-130 mg/dl). Durante seis semanas, 15 adolescentes (12-18 años), recibieron valproato y quetiapina y otros 15 valproato y placebo. El grupo que recibió quetiapina mostró mejoría clínica significativamente mayor (reducción significativa en la YMRS) y mayor tasa de respuesta (disminución $\geq 50\%$ en la YMRS). Aunque el grupo con tratamiento activo presentó sedación (referida por el 80% de los pacientes) como único efecto adverso más frecuente que el grupo control, tuvo también mayor tasa de abandonos. Estos resultados deben ser interpretados con precaución ya que el análisis estadístico asume una hipótesis unidireccional para la eficacia del tratamiento combinado, es decir, se asume que la introducción de la quetiapina no puede producir un empeoramiento.

Un estudio⁴⁵ posterior del mismo grupo, comparó la quetiapina frente al valproato. Cincuenta adolescentes (12-18 años) recibieron aleatoriamente quetiapina (dosis media de 412 mg/día) o valproato (niveles plasmáticos medios de 101 $\mu\text{g/ml}$) durante 4 semanas. Aunque ambos fármacos fueron igual de eficaces a la hora de producir mejoría clínica (cambio significativo en la YMRS), la mejoría fue más rápida en el grupo tratado con quetiapina. Además, la rama de tratamiento con quetiapina mostró significativamente mayor tasa de respuesta (puntuación de la CGI-I ≤ 2) y de remisión (puntuación en la YMRS ≤ 12) a las 4 semanas. Sin embargo, debemos tener en cuenta que este estudio no dispone de grupo control con placebo, que la mayoría de los pacientes presentaba un episodio mixto y la mitad tenían síntomas psicóticos.

B. Otros estudios: Con los criterios de búsqueda descritos, no se han encontrado otros estudios que examinen la quetiapina en el tratamiento agudo de la manía en niños y adolescentes.

C. Tolerabilidad: Los efectos adversos más frecuentes observados con la administración de quetiapina fueron (por orden descendente de frecuencia): sedación, mareos, molestias gastrointestinales, sequedad de boca, incremento del apetito e insomnio^{34,45}.

D. Dosis: Las dosis evaluadas en los estudios comentados son de 400-600 mg/día^{34,45}.

2. Tratamiento de mantenimiento

La búsqueda realizada no ha hallado ningún estudio que evalúe la eficacia de la quetiapina en el tratamiento de mantenimiento del TB en niños y adolescentes.

3. Conclusión

Aunque hay datos que apuntan a la eficacia del tratamiento combinado con quetiapina y valproato en la manía aguda, existen limitaciones metodológicas que obligan a interpretar con precaución dichos hallazgos. Los datos de utilidad en monoterapia en fase aguda son limitados y comparables a los del valproato.

OLANZAPINA

1. Tratamiento en fase aguda

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego. En la búsqueda bibliográfica descrita hemos hallado únicamente un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo que evalúe la eficacia del tratamiento con olanzapina en adolescentes diagnosticados de TB-I con episodio agudo maníaco o mixto⁴⁶. Los 161 pacientes incluidos (ambulatorios u hospitalizados), con edades comprendidas entre los 13-17 años, fueron aleatorizados tras un periodo de lavado de medicación antimaníaca, estabilizante o antidepressiva, de manera que durante 3 semanas 107 recibieron olanzapina a dosis de 2,5-20 mg/día (media de 10,7±4,5 mg/día) y 54 placebo. Los resultados mostraron diferencias significativas a favor del tratamiento con olanzapina en el cambio en las puntuaciones de la YMRS y en el cambio en la CGI-BV, así como mayores tasas de respuesta (disminución ≥50% en la YMRS) y remisión (YMRS ≤12 en la semana 3) y menos tiempo hasta conseguir la respuesta y la remisión.

B. Otros estudios: sólo se ha encontrado un estudio abierto con olanzapina. En este estudio Biederman y cols.⁴⁴ comparan la olanzapina y la risperidona durante 8 semanas en 31 niños entre 4-6 años con TB-I, II ó NOS y episodio maníaco, hipomaníaco o mixto en el momento de la evaluación. Se permitió tratamiento coadyuvante con estimulantes, benzotropina y lorazepam. La tasa de respuesta (YMRS ≥ 30% y CGI-I 1 ó 2) fue de 69% para olanzapina y 53% para risperidona, sin diferencias significativas entre grupos. Sólo los pacientes en tratamiento con risperidona mostraron diferencias significativas en la escala CDRS final respecto a la basal.

C. Tolerabilidad: En cuanto a la valoración de la seguridad del fármaco en esta población (13-17 años), se ha observado que la olanzapina puede producir: incremento de peso y de apetito, somnolencia, sedación y aumento, en comparación con el nivel basal, de los valores de presión sistólica, pulso, prolactina, enzimas hepáticas, ácido úrico, glucosa, colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos⁴⁶.

En el estudio abierto⁴⁴ (4-6 años de edad) no se encontraron diferencias significativas en los efectos secundarios entre ambos grupos. En los grupos de olanzapina y risperidona los efectos más frecuentes fueron aumento del apetito (60 y 50%), aumento de peso (2.2 Kg en el grupo de risperidona y 3.2 en el grupo de olanzapina), resfriado (40 y 30%), cefalea (12 y 30%) y sedación (20 y 25%)

D. Dosis: 2,5-20 mg diarios de olanzapina. En el estudio abierto⁴⁴ las dosis máximas usadas fueron 2 mg/día de risperidona y 10 mg/día de olanzapina.

2. Tratamiento de mantenimiento

La búsqueda realizada no ha hallado ningún estudio que evalúe la eficacia de la olanzapina en el tratamiento de mantenimiento del TB en niños y adolescentes.

3. Conclusión

Los estudios revisados muestran que la olanzapina puede ser eficaz en el tratamiento de la manía aguda en población pediátrica. No existe evidencia de la utilidad de esta medicación en el tratamiento a medio plazo o en la prevención de recaídas. Los efectos secundarios deben ser monitorizados durante su uso.

ARIPIPRAZOL

1. Tratamiento en fase aguda

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: La búsqueda realizada no ha encontrado estudios de estas características. Sin embargo, una búsqueda manual permitió localizar un estudio multicéntrico controlado con placebo. En este estudio⁴⁷ 296 pacientes ambulatorios (de 10-17 años), con diagnóstico de TB-I con episodio maníaco o mixto, fueron distribuidos aleatoriamente a recibir placebo o aripiprazol (dosis de 10 ó 30 mg/día) durante 4 semanas. El aripiprazol (en ambas dosis) mostró mayor reducción en la puntuación de la YMRS a partir de la primera semana de tratamiento y mejoría en las puntuaciones de la CGAS, CGIS-BP-S, CBI y ADHD-RS-IV, comparado con placebo. Las tasas de respuesta (definida como una reducción ≥50% en la puntuación de la YMRS) fueron significativamente mayores con aripiprazol (45% de respuesta a dosis de 10 mg/día y 64% a dosis de 30 mg/día).

B. Otros estudios: Biederman y cols.⁴⁸, realizaron un estudio abierto con aripiprazol en monoterapia durante 8 semanas a dosis media de 9,4 ± 4,2 mg/día en 19 pacientes entre 6-17 años con diagnóstico de TB y presencia de sintomatología maníaca, hipomaníaca o mixta (YMRS ≥15). La variable respuesta se considera como una disminución del 30% en la YMRS o una CGI-I de 1 ó 2. Se permitió tratamiento coadyuvante con esti-

mulantes y bengtropina. A las 8 semanas el 95% y 79% de los pacientes presentó una reducción de la YMRS mayor del 30% y del 50% respectivamente. Un 95% presentó mejoría en la escala CGI-I de manía. En contraste con estos resultados no se encontró reducción significativa en los síntomas depresivos medidos con la CDRS-R.

C. Tolerabilidad: Los efectos secundarios con una frecuencia mayor al 5% y de al menos el doble con aripiprazol que con placebo en el estudio de Chang y cols.⁴⁷, fueron: somnolencia, síntomas extrapiramidales y fatiga. El 7% de los pacientes tratados con aripiprazol abandonaron el estudio, comparado con el 2% del grupo control. No se evidenció un aumento significativo de peso en ninguna de las ramas de tratamiento.

En el estudio de Biederman y cols.⁴⁸ 2 pacientes (11%) abandonaron debido a efectos secundarios extrapiramidales. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: sedación (57%), problemas gastrointestinales (42%), resfriados (32%), cefaleas (32%) y astenia (20%).

D. Dosis: Las dosis usadas en los estudios son de 10 a 30 mg diarios (Biederman y cols.⁴⁸ reducen el máximo a 15 mg/día en los pacientes de menos de 12 años), empezando por 2-5 mg/día y posteriores incrementos de 5 mg/día cada al menos 2 días.

2. Tratamiento de mantenimiento

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: La búsqueda realizada no ha encontrado estudios de estas características. Sin embargo, una búsqueda manual permitió localizar un estudio multicéntrico controlado con placebo. Este estudio⁴⁹ constituye la continuación del estudio de Chang y cols.⁴⁷ comentado en el apartado anterior al hablar del tratamiento en fase aguda, con el objetivo de evaluar la seguridad en el tratamiento de mantenimiento. De los 296 pacientes ambulatorios que fueron incluidos en la fase de tratamiento agudo de 4 semanas de duración, 237 la completaron y entraron en el estudio de mantenimiento de 26 semanas (84 pacientes en el grupo con aripiprazol a 10 mg/día, 77 con aripiprazol a 30 mg/día y 76 con placebo). Este estudio no evalúa eficacia, sino seguridad y tolerabilidad, y la única variable referida sobre el efecto del tratamiento en la psicopatología es la incidencia de hospitalización debida a empeoramiento del TB, que no mostró diferencias significativas entre los 3 grupos. Los autores hallaron cambios significativos a las 30 semanas en las escalas Simpson Angus Scale (en la rama de 30 mg/día de aripiprazol) y Abnormal Involuntary Movement Scale en ambas ramas de aripiprazol), pero no en la Barnes Akathisia Rating Scale.

B. Otros estudios: La búsqueda realizada no ha encontrado otros estudios que evalúen el tratamiento de mantenimiento con aripiprazol en el TB en niños y adolescentes.

C. Tolerabilidad: Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia, síntomas extrapiramidales (parkinsonismo y acatisia) y fatiga. La somnolencia y los síntomas extrapiramidales fueron dosis dependientes. No se han hallado cambios clínicamente significativos en los parámetros bioquímicos ni en el peso (cuando se tiene en cuenta el crecimiento)⁴⁹.

D. Dosis: Las dosis de mantenimiento evaluadas son de 10-30 mg/día⁴⁹.

3. Conclusión

Los resultados indican que el aripiprazol puede ser eficaz en el tratamiento agudo de la manía y que tanto la respuesta como los efectos secundarios son dosis dependientes. No disponemos de evidencia en la eficacia en el tratamiento de mantenimiento, aunque sí hay datos que sugieren que a largo plazo puede ser un tratamiento seguro.

OMEGA 3

1. Tratamiento en fase aguda

A. Ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego: la búsqueda realizada no ha encontrado estudios de estas características.

B. Otros estudios: Existe un estudio abierto⁵⁰ con ácidos grasos omega-3 de 8 semanas de duración en 20 pacientes entre 6-17 años con TB-I, II ó NOS y episodio maniaco, hipomaniaco o mixto. Se permitió tratamiento coadyuvante con dosis fijas de estimulantes. La disminución en la YMRS fue significativa, aunque modesta. Tan sólo el 35% de los sujetos presentaron respuesta clínica (reducción \geq 50% en la YMRS) al final del estudio.

C. Tolerabilidad: los efectos secundarios más frecuentes fueron: molestias gastrointestinales (25%), resfriado (20%), cefalea (15%), disminución del apetito (10%) y problemas de sueño (10%). Cuatro pacientes abandonaron el estudio por falta de eficacia.

D. Dosis: 1290-4300 mg/día de una combinación de ácidos grasos omega 3 (EPA y DHA).

2. Tratamiento de mantenimiento

La búsqueda realizada no ha hallado ningún estudio que evalúe la eficacia de los ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de mantenimiento del TB en niños y adolescentes.

3. Conclusión

Dados los resultados del estudio, los omega-3 se asocian con una muy modesta mejoría de los síntomas maniacos.

3. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS

Los estudios comentados tienen varias limitaciones, que pueden clasificarse en dos grandes categorías: limitaciones relacionadas con la propia enfermedad y limitaciones relacionadas con el diseño de los estudios.

I. Limitaciones relacionadas con la propia enfermedad

En la mayoría de los estudios los pacientes presentan una alta comorbilidad con TDAH, que puede llegar a ser del 70%, lo que implica que muchos pacientes estén siendo tratados de forma concomitante con psicoestimulantes, que pueden interferir con el tratamiento examinado y que pueden tener efectos clínicos que generen confusión en los resultados. Muchos de ellos también tienen comorbilidad elevada con el trastorno oposicionista desafiante y con otros trastornos de conducta. Todos estos trastornos pueden presentar síntomas que se solapen con la clínica maníaca.

Otro aspecto relacionado con la manía y su respuesta al tratamiento es el amplio rango de manifestaciones clínicas, que pueden incluir episodios mixtos, la presencia o no de síntomas psicóticos, etc. Algunos estudios limitan sus criterios de inclusión al TB-I, mientras que otros incluyen también el TB-II e incluso depresiones con características que hagan sospechar un TB (viraje con tratamiento antidepressivo, antecedentes familiares de TB, etc.). Además, algunos estudios reclutan pacientes hospitalizados, ambulatorios o de ambos tipos, lo que supone diferencias en la gravedad. Esta heterogeneidad clínica puede condicionar la respuesta terapéutica y la generalización posterior de los resultados.

Los rangos de edad en los estudios de tratamientos antimaniacos suelen ser bastante amplios, sin distinguir en ocasiones entre pacientes pre y post-púberes. Puesto que la maduración de los receptores de los neurotransmisores sobre los que actúan los psicofármacos está relacionada con la edad, esta distinción tiene implicaciones farmacodinámicas que no siempre se recogen adecuadamente.

En cuanto a las dosis utilizadas de los fármacos antimaniacos, disponemos de información sobre la dosis segura de algunos fármacos por la experiencia previa en niños y adolescentes como antiepilépticos (p. ej., valproato, carbamacepina, lamotrigina) o como tratamientos en los trastornos de conducta (p. ej. risperidona). Sin embargo, para otros fármacos estudiados es necesario extrapolar las dosis estudiadas en adultos, teniendo en cuenta las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de esta población.

Las conclusiones obtenidas en adultos no son extrapolables a la población infantil. Las enfermedades infantiles son cualitativa y cuantitativamente diferentes a las de los adultos. Los niños presentan diferencias metabólicas respecto a los adultos, por

lo que el tipo de interacciones farmacológicas puede ser diferente y, al estar en periodo de crecimiento, pueden presentar reacciones adversas que afecten a su desarrollo y que no se observarán en adultos. En comparación con los adultos, los niños tienen más reserva hepática, mayor filtración glomerular y menos tejido adiposo, por lo que eliminan más rápidamente medicamentos como el litio y pueden almacenar en su tejido graso menos fármacos que los adultos. La maduración secuencial de los receptores de los neurotransmisores también influye en el efecto diferencial de los tratamientos en niños y adolescentes.

Dada la escasa disponibilidad de información sobre la eficacia de tratamientos antimaniacos en niños y adolescentes, algunos estudios pretenden validar un determinado tratamiento comparándolo con otro aún sin eficacia suficientemente demostrada frente a placebo en este rango de edad.

La respuesta de los niños al efecto placebo es alta, al menos a corto plazo. Esto dificulta encontrar diferencias aunque las haya entre producto activo y placebo, obligando a realizar estudios a medio-largo plazo donde se evalúe la persistencia del efecto placebo frente al efecto del fármaco. Los estudios con casos más graves de manía (puntuación más alta en la YMRS o pacientes hospitalizados) tienen mayor capacidad para conseguir resultados positivos.

II. Limitaciones relacionadas con el diseño de los estudios

La dificultad para reclutar este tipo de pacientes hace que la mayoría de los estudios cuenten con tamaños muestrales pequeños y por lo tanto, con bajo poder estadístico y capacidad para encontrar diferencias entre los grupos de tratamiento en estudio.

Además, la duración de la mayoría de los estudios es bastante breve limitándose a pocas semanas de tratamiento, lo que restringe la capacidad para encontrar diferencias en fase aguda y no permite valorar la eficacia como tratamiento de mantenimiento a largo plazo.

Existe heterogeneidad de criterios para valorar la respuesta a los tratamientos, de manera que algunos estudios utilizan el descenso en la puntuación YMRS, mientras que otros usan la mejoría en la escala CGI-I.

Aunque lo ideal a la hora de diseñar un estudio de eficacia sería poder disponer de un grupo control con placebo, esto genera ciertas implicaciones éticas y lleva a que en muchos estudios se excluyan los casos más severos como aquellos con riesgo suicida o con necesidad de hospitalización.

La gravedad de este trastorno justificaría la realización de ensayos clínicos aleatorizados independientes que permitiesen dilucidar la eficacia potencial de medicaciones que se han demostrado eficaces en población adulta.

■ 4. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL TRASTORNO BIPOLAR EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

■ I. RECOMENDACIONES GENERALES

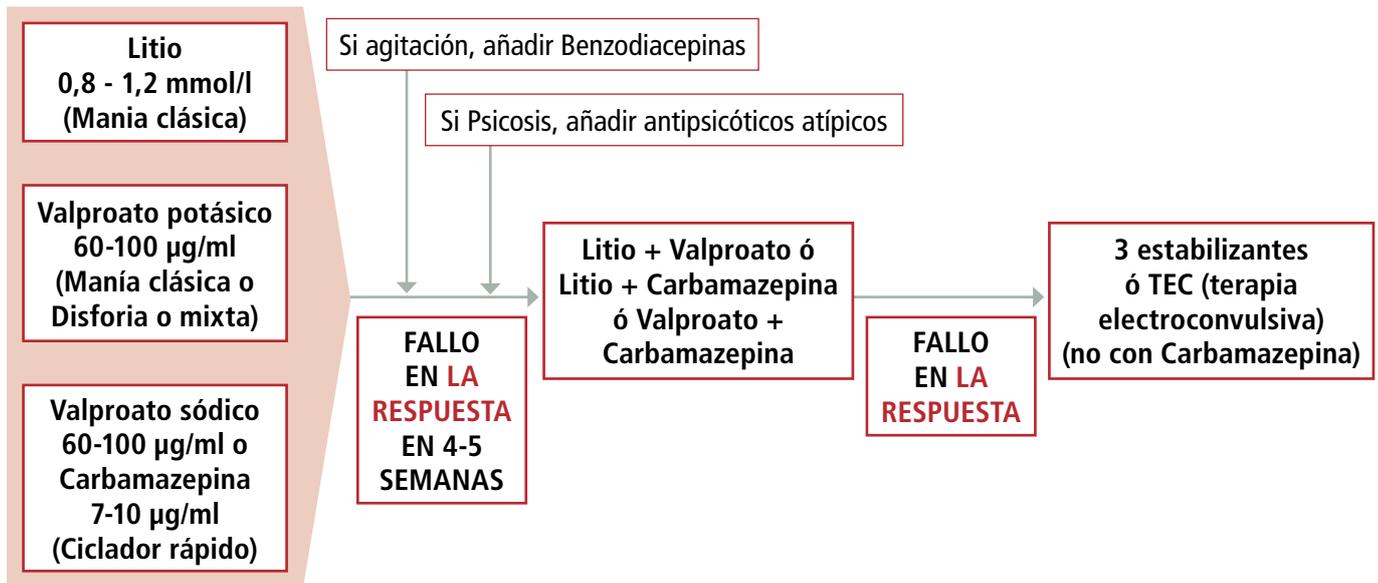
1. Los niños no son adultos en pequeño, por tanto, los tratamientos de unos no obligatoriamente son adecuados para los otros.
2. Una vez realizado un diagnóstico correcto, la intervención terapéutica es básica y debe ser de tipo integrador. La medicación debe ser prescrita siempre por profesionales expertos.
3. La utilización de los psicofármacos tiene que ser ponderada según el diagnóstico, la gravedad de los síntomas, la fase de la enfermedad y los posibles efectos secundarios.
4. Una vez realizada la indicación, es importante alcanzar una dosis individualizada en base a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas propias de los pacientes menores.
5. El tratamiento debe adecuarse al contexto psicosocial propio del paciente y su familia (horarios escolares, espacios de ocio y tiempo libre, etc).
6. Las conductas de riesgo (abuso de tóxicos, conductas sexuales, etc.) deben ser valoradas y vigiladas a lo largo de todo el tratamiento, tomando medidas adicionales si fuese preciso (tratamiento anticonceptivo, analíticas de control, etc).
7. El no tratamiento puede conllevar daños graves en el niño y el adolescente con TB, así como empeoramiento del pronóstico a medio y largo plazo debido a la repercusión de la enfermedad en el funcionamiento social, escolar y familiar.

■ II. RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS

1. El tratamiento depende de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente, tanto en lo referente a la polaridad (manía, hipomanía, depresión, eutimia) como a la gravedad. El tratamiento difiere también en situaciones agudas o en las que hay que plantear la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

2. En la fase aguda de tratamiento los fármacos con mayor nivel de evidencia y con mayor rapidez de acción serían los antipsicóticos. A pesar de que la FDA ha aprobado recientemente 2 de ellos (la risperidona y el aripiprazol) para su uso en esta franja de edad en las fases de manía aguda, ni la Agencia Europea del Medicamento ni la Agencia Española del Medicamento han aprobado aún el uso de ninguno de ellos.
3. En caso de insomnio o gran inquietud, las benzodiazepinas pueden servir como tratamiento coadyuvante.
4. En aquellos pacientes con un diagnóstico confirmado, en la fase de mantenimiento y/o reagudización de los síntomas, el uso de eutimizantes es una alternativa con cierto nivel de evidencia (litio y valproato).
5. Se recomienda el tratamiento en régimen de ingreso ante la presencia de:
 - Síntomas psicóticos
 - Negativa a tomar el tratamiento o presencia de efectos secundarios severos.
 - Conductas de alto riesgo asociadas (auto o heteroagresividad, etc)
 - Falta de contención familiar.
 - Comorbilidad grave.
6. En el caso de que se pauté tratamiento farmacológico:
 - La indicación debe ser realizada por un psiquiatra.
 - Es de primera elección.
 - Mientras el paciente esté en tratamiento, deberá tener un riguroso seguimiento por el especialista de Salud Mental, a poder ser experimentado en psiquiatría infanto-juvenil.
 - El tratamiento de mantenimiento tras un primer episodio debe tener una duración en torno a los dos años (siguiendo criterios de adultos), dependiendo, entre otros factores, de los efectos secundarios.

Dada las dificultades encontradas para hacer recomendaciones basadas en la evidencia, desde la perspectiva clínica, sugerimos el siguiente algoritmo basado en el de los autores europeos James y Javaloyes⁵¹.



5. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES EN EL TRATAMIENTO DE LA MANÍA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la manía no son inocuos: los efectos de los antipsicóticos sobre el metabolismo son ampliamente conocidos y el tratamiento con estabilizadores del ánimo tampoco está exento de riesgos. Sin embargo, no tratar un episodio maniaco en niños y adolescentes puede tener consecuencias psicosociales importantes, como dificultades académicas, deterioro de las relaciones sociales y familiares, promiscuidad sexual y abuso de sustancias, que pueden derivar en problemas legales y hospitalizaciones. La aparición de una enfermedad mental de esta gravedad puede truncar las expectativas vitales del paciente y la familia, impidiéndole desarrollar su potencial.

El hecho de que el trastorno bipolar sea difícil de diagnosticar, especialmente durante las primeras etapas de la vida, puede generar cierta ambivalencia a la hora de plantear cuál es el tratamiento más adecuado y cuál debe ser la duración del mismo. La duda sobre el tratamiento puede surgir tanto en el profesional como en la familia. Los profesionales pueden demorar el inicio del tratamiento debido a la corta edad del paciente y los potenciales efectos adversos de los fármacos. A esto hay que añadir que la atipicidad de los cuadros de inicio hace difícil su diagnóstico.

Por otra parte, muchos padres pueden mostrarse inicialmente reacios a que sus hijos tomen un tratamiento psicótropero por temor a que adquieran un aspecto de "drogados", al estigma que pueda generar entre sus compañeros, a las repercusiones académicas o a que estos fármacos sean adictivos.

Antes de iniciar el tratamiento, es necesario que el paciente y sus padres se familiaricen con los riesgos y beneficios de la intervención farmacológica y los posibles efectos adversos, así como con las complicaciones a corto, medio y largo plazo de la instauración o no del tratamiento.

Algunos fármacos administrados (como el litio y el valproato) precisan un control analítico regular al que debe comprometerse la familia. Así mismo, el paciente y su familia deben ser informados de que la aparición de efectos adversos debe ser comunicada inmediatamente a su psiquiatra y de que antes de cualquier cambio de dosis tienen que consultar con el especialista. También deben saber dónde acudir en caso de observar reacciones adversas (urgencias, teléfono y horarios del Servicio de Salud Mental).

Sería conveniente obtener por parte de los padres o tutores legales del menor el consentimiento informado para la administración de estos tratamientos, pero, en cualquier caso, todas estas intervenciones deben quedar reflejadas en la historia clínica.

La ficha técnica de algunos de los fármacos estudiados en el tratamiento del trastorno bipolar en niños y adolescentes incluye la indicación para su uso en menores con enfermedades psiquiátricas (como por ejemplo la risperidona), mientras que otros están aprobados para su uso en la población pediátrica pero con otra indicación (por ejemplo la lamotrigina) y otros no incluyen ninguna indicación en menores (por ejemplo la olanzapina). En el caso de que los fármacos sin indicación sean prescritos en estos pacientes se seguirá la legislación vigente. Se requerirá el consentimiento informado del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, artículo 28, y RD 1015/2009 de 29 de junio por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales).

PUNTOS CLAVE

1. Los estudios disponibles sólo permiten inferir eficacia de algunas medicaciones antipsicóticas para el tratamiento de la manía aguda.
2. No existen datos concluyentes en estudios de niños y adolescentes relativos al tratamiento de mantenimiento destinado a la prevención de recaídas. Sin embargo, es importante tener en cuenta el balance riesgo/beneficio a la hora de plantear un tratamiento farmacológico a medio largo plazo, especialmente en población pediátrica.
3. La mayoría de las recomendaciones terapéuticas, tanto relativas a tratamientos como a duración de los mismos, derivan de los estudios realizados en adultos⁵².
4. A pesar de que los tratamientos con antipsicóticos atípicos ofrecen ventajas respecto a la facilidad de uso frente a estabilizantes como el litio y el valproato que necesitan monitorización de niveles sanguíneos y analítica frecuentes, no hay que olvidar el perfil de efectos secundarios metabólicos y su posible impacto en el desarrollo de niños y adolescentes.

AUTORES DE LA REVISIÓN

(Orden alfabético)

Mar Álvarez Segura.

Psiquiatra. Hospital Gregorio Marañón.

Servicio Madrileño de Salud.

Concepción Campos Asensio.

Bibliotecaria. Hospital Universitario de Getafe.

Servicio Madrileño de Salud.

María de la Corte García.

Farmacéutica. Área de Proyectos Farmacéuticos. Subdirección de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios. Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.

Servicio Madrileño de Salud.

M^a de los Ángeles Cruz Martos.

Farmacéutica. Servicio de Farmacia Área 10.

Servicio Madrileño de Salud.

Inmaculada Fernández Esteban.

Farmacéutica. Servicio de Farmacia Área 11. Atención Primaria.

Servicio Madrileño de Salud.

Cloe Llorente Sarabia.

Psiquiatra. Hospital Gregorio Marañón.

Servicio Madrileño de Salud.

Miguel Moreno Íñiguez.

Psiquiatra. Hospital Gregorio Marañón.

Servicio Madrileño de Salud.

Dolores M^a Moreno Pardillo.

Psiquiatra. Hospital Gregorio Marañón.

Servicio Madrileño de Salud.

Carmen Moreno Ruiz.

Psiquiatra. Hospital Gregorio Marañón.

Servicio Madrileño de Salud.

Coordinación:

Subdirección de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios.

Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos

Sanitarios y Farmacéuticos. Servicio Madrileño de Salud.

Agradecimientos:

José Manuel Estrada Lorenzo.

Biblioteca Virtual. Agencia Laín Entralgo. Consejería de Sanidad.

Comunidad de Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Kaplan-Sadock. *Synopsis of Psychiatry*. N. York; 2003.
- 2 Kraepelin. *Manic-Depressive insanity and paranoia*. Livingstone ed. Edinburg; 1921.
- 3 Ford T, Goodman R, Meltzer H. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Oct 2003;42(10):1203-11.
- 4 Costello EJ, Angold A, Burns BJ, Erkanli A, Stangl DK, Tweed DL. The Great Smoky Mountains Study of Youth. Functional impairment and serious emotional disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. Dec 1996;53(12):1137-43.
- 5 Verhulst FC VdEJ, Rietbergen A. Ten-year time trends of psychopathology in Dutch children and adolescent: no evidence for strong trends. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;96:7-13.
- 6 Johnson JG, Cohen P, Brook JS. Associations between bipolar disorder and other psychiatric disorders during adolescence and early adulthood: a community-based longitudinal investigation. *Am J Psychiatry*. Oct 2000;157(10):1679-81.
- 7 Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, Price RA, Hirschfeld RM. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members. *J Affect Disord*. Aug 1994;31(4):281-94.
- 8 Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. Oct 2005;66(10):1205-15.
- 9 Morselli PL, Elgie R. GAMIAN-Europe/BEAM survey I--global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders. *Bipolar Disord*. Aug 2003;5(4):265-78.
- 10 Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M, et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry*. May 2003;160(5):999-1001.
- 11 Sourander A, Santalahti P, Haavisto A, Piha J, IkAheimo K, Helenius H. Have there been changes in children's psychiatric symptoms and mental health service use? A 10-year comparison from Finland. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Sep 2004;43(9):1134-45.
- 12 Blader JC, Carlson GA. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996-2004. *Biol Psychiatry*. Jul 15 2007;62(2):107-14.
- 13 Soutullo CA, Chang KD, Diez-Suarez A, et al. Bipolar disorder in children and adolescents: international perspective on epidemiology and phenomenology. *Bipolar Disord*. Dec 2005;7(6):497-506.
- 14 Post RM, Luckenbaugh DA, Leverich GS, et al. Incidence of childhood-onset bipolar illness in the USA and Europe. *Br J Psychiatry*. Feb 2008;192(2):150-1.
- 15 Bauer M, Beaulieu S, Dunner DL, Lafer B, Kupka R. Rapid cycling bipolar disorder--diagnostic concepts. *Bipolar Disord*. Feb 2008;10(1 Pt 2):153-62.
- 16 Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children--Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997 Jul;36(7):980-8.

- 17 Harrington R, Myatt T. Is preadolescent mania the same condition as adult mania? A British perspective. *Biol Psychiatry*. Jun 1 2003;53(11):961-69.
- 18 Tillman R, Geller B, Craney JL, Bolhofner K, Williams M, Zimmerman B. Relationship of parent and child informants to prevalence of mania symptoms in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Am J Psychiatry*. Jul 2004;161(7):1278-84.
- 19 Geller B, Williams M, Zimmerman B, Frazier J, Beringer L, Warner KL. Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affect Disord*. Nov 1998;51(2):81-91.
- 20 Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Sep 1997;36(9):1168-76.
- 21 Tillman R, Geller B, Bolhofner K, Craney JL, Williams M, Zimmerman B. Ages of onset and rates of syndromal and subsyndromal comorbid DSM-IV diagnoses in a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Dec 2003;42(12):1486-93.
- 22 McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. Mar 2001;158(3):420-6.
- 23 Harrington R. Affective disorders. In: Rutter M, Taylor E. *Child and adolescent psychiatry*. Blackwell 4ª ed; 2002.
- 24 Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olfson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry*. Sep 2007;64(9):1032-9.
- 25 Rey JM, Walter G. Half a century of ECT use in young people. *Am J Psychiatry*. May 1997;154(5):595-602.
- 26 Taieb O, Flament MF, Chevret S, et al. Clinical relevance of electroconvulsive therapy (ECT) in adolescents with severe mood disorder: evidence from a follow-up study. *Eur Psychiatry*. Jul 2002;17(4):206-12.
- 27 Geller B, Cooper TB, Sun K, et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Feb 1998;37(2):171-8.
- 28 Patel NC, DelBello MP, Bryan HS, Adler CM, Kowatch RA, Stanford K, et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Mar;45(3):289-97.
- 29 Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Aug 2003;42(8):895-901.
- 30 Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Sep 2003;42(9):1038-45.
- 31 Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD, et al. Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 May;44(5):409-17.
- 32 Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Pleak RR, Alvir JM. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Aug 2004;43(8):984-93.
- 33 Findling RL, McNamara NK, Stansbrey R, et al. Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom re-stabilization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Feb 2006;45(2):142-8.
- 34 DelBello MP, Kowatch RA, Adler CM, Stanford KE, Welge JA, Barzman DH, et al. A double-blind randomized pilot study comparing quetiapine and divalproex for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006 Mar;45(3):305-13.
- 35 Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord*. Jun 2005;7(3):266-73.
- 36 Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, Findling RL, Wilens TE, McCague K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006 Jul;163(7):1179-86.
- 37 Chang K, Saxena K, Howe M. An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Mar 2006;45(3):298-304.
- 38 Ketter TA, Greist JH, Graham JA, Roberts JN, Thompson TR, Narry KP. The effect of dermatologic precautions on the incidence of rash with addition of lamotrigine in the treatment of bipolar I disorder: a randomized trial. *J Clin Psychiatry*. Mar 2006;67(3):400-6.
- 39 Delbello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA, et al. A pilot controlled trial of topiramate for mania in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005 Jun;44(6):539-47.
- 40 RIS-BIM-301. Estudio de risperidona. Pendiente de publicación.
- 41 Biederman J, Mick E, Wozniak J, Aleardi M, Spencer T, Faraone SV. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Apr 2005;15(2):311-7.
- 42 Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson GA, Naylor MW, Janicak PG. A one-year open-label trial of risperidone augmentation in lithium nonresponder youth with preschool-onset bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Jun 2006;16(3):336-50.
- 43 Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, Naylor MW, Janicak PG. Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord*. Oct 2004;82 Suppl 1:S103-11.
- 44 Biederman J, Mick E, Hammerness P, Harpold T, Aleardi M, Dougherty M, Wozniak J. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol Psychiatry*. Oct 1 2005;58(7):589-94.
- 45 Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Oct 2002;41(10):1216-23.

- 46 Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, Delbello M, Wozniak J, Kowatch R, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2007 Oct;164(10):1547-56.
- 47 Chang K, Nyilas M, Aurang C, et al. Efficacy of Aripiprazole in Children (10-17 Years Old) with Mania. Paper presented at: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, October 23-28, 2007; Boston, MA.
- 48 Biederman J, Mick E, Spencer T, Doyle R, Joshi G, Hammerness P, et al. An open-label trial of aripiprazole monotherapy in children and adolescents with bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2007 Sep;12(9):683-9.
- 49 Correll C, M Nyilas M, C Aurang C, et al. Safety and Tolerability of Aripiprazole in Children (10-17) with Mania. Paper presented at: American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, October 23-28, 2007; Boston, MA.
- 50 Wozniak J, Biederman J, Mick E, Waxmonsky J, Hantsoo L, Best C, et al. Omega-3 fatty acid monotherapy for pediatric bipolar disorder: a prospective open-label trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 May-Jun;17(6-7):440-7.
- 51 James AC, Javaloyes AM. The treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. May 2001;42(4):439-49.
- 52 NICE clinical guideline 38. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. *National Collaborating Centre for Mental Health*, 2006.

■ METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

(Grupo TBIP)

Para la recuperación de la información de evidencia científica respecto a la eficacia del uso de fármacos en el trastorno bipolar (TBIP) en niños y adolescentes se emplearon las fuentes de información siguiendo el modelo de "5S" de Haynes¹ de organización estableciendo dos grupos: documentos de síntesis, sinopsis y sumarios de la evidencia (SSS) y estudios originales (EO).

Dentro de documentos SSS se buscan Guías de Práctica Clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis, revistas secundarias e informes de evaluación. Para su localización se utiliza TripDatabase, la Biblioteca Cochrane Plus, Clinical Evidence, UpToDate, MEDLINE (OVID), EMBASE (OVID) y PsycINFO (Proquest).

Para la localización de los EO se busca artículos que sean ensayos clínicos de intervenciones terapéuticas farmacológicas empleando las bases de datos automatizadas MEDLINE (OVID), EMBASE (OVID) y PsycINFO (Proquest).

En estas bases de datos se realiza una primera búsqueda en enero de 2007 (ver tabla con estrategias de búsqueda). Para la estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE y EMBASE relativa a ensayos clínicos y revisiones sistemáticas se utilizaron filtros metodológicos validados.

En las búsquedas en las bases de datos se emplearon diversos límites como la población de estudio empleando como rango de edad niños y adolescentes y límites de idiomas para excluir aquellos escritos en lenguas diferentes al inglés, español y francés. Por último, en la búsqueda de ensayos clínicos se emplea el límite temporal de año de publicación a los últimos 5 años (2002-2007). Para la búsqueda de otro tipo de documentos (SSS) no hay limitación temporal.

Los registros obtenidos de las bases de datos se vuelcan en el programa gestor de referencias Referente Manager[®] eliminándose las referencias duplicadas.

Se obtuvieron 235 referencias bibliográficas (186 correspondientes al bloque de EO y 49 al bloque de SSS). Tras su valoración, y siguiendo los criterios de inclusión establecidos por el grupo de trabajo, se decidió la selección de 9 estudios originales (uno adicional no recuperado en la búsqueda primaria por ser del año 1998 pero que cumple el resto de criterios predefinidos, uno se descarta porque su objetivo no va dirigido a evaluar la eficacia de un fármaco en este trastorno y se incluye otro que cumple todos los criterios pero no aparece en la búsqueda por ser del año 2007) y 4 del bloque de SSS para su revisión y volcado. Además se seleccionaron 8 referencias para lectura y se dejan 13 estudios dudosos que en principio no reúnen las condiciones metodológicas o de edad requeridas para la selección.

Para la selección de los artículos se tuvo en cuenta en primer lugar la metodología del ensayo clínico (asignación aleatoria, doble ciego y controlado con placebo), el año de publicación reciente, tamaño de la muestra y edad de la muestra (niños y adolescentes). En cuanto a las revisiones, fundamentalmente, se incluyeron las sistemáticas y relacionadas con el tratamiento.

Sólo 9 artículos cumplieron estrictamente los criterios predefinidos de selección y se procedió a su revisión y volcado de toda la bibliografía seleccionada en documentos normalizados.

Tras valorar la evidencia localizada el grupo concluye que existe poca evidencia disponible, que además tiene limitaciones, por lo que se dificulta la extracción de conclusiones y recomendaciones. Por este motivo el grupo de trabajo decide en marzo de 2008 realizar una actualización de la búsqueda bibliográfica así como hacer otra búsqueda ampliando la anterior con estudios abiertos, ya que con la evidencia disponible no se obtienen conclusiones definitivas sobre el uso de medicamentos en niños y adolescentes con trastorno bipolar.

En la actualización de la búsqueda se obtuvieron 67 referencias bibliográficas y 244 en la búsqueda ampliada. Los criterios de selección es que fueran estudios de tratamiento farmacológico en niños y/o adolescentes con trastorno bipolar. Tras su valoración, y siguiendo los criterios de inclusión establecidos por el grupo de trabajo, se decidió la selección de 16 estudios originales y 1 del bloque de SSS para su revisión y volcado.

Además, previamente a la finalización de la elaboración de la guía se aprobó la utilización por parte de la FDA (Food and Drug Administration) de la risperidona y el aripiprazol para los episodios de manía aguda en niños y adolescentes desde los 10 años de edad. El grupo revisó los estudios, publicados bien en la web de la FDA o en forma de póster presentados en congresos internacionales, que llevaron a dicha aprobación seleccionándose 3 documentos.

Como parte de la metodología general de la Guía, para los ensayos clínicos con asignación aleatoria (ECA), se pasa la escala Jadad² para constatar la calidad de dichos estudios y apoyar la selección de los fármacos en esta patología. De los 9 artículos seleccionados del grupo EO, un ensayo clínico con asignación aleatoria (ECA) obtuvo el máximo de puntuación, 5 puntos, tres ECA 4 puntos y cinco ECA 3 puntos.

■ BIBLIOGRAFÍA

- 1 Haynes RB. Of studies, syntheses, synopses, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evid Based Med*. 2006 Dec;11(6):162-164.
- 2 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos.

	MEDLINE (OVID)	EMBASE (OVID)	PsycINFO(Proquest)
1.	exp Bipolar Disorder/	exp Bipolar Disorder/	DE("BIPOLAR DISORDER") OR DE("MANIA") OR DE("AFFECTIVE DISORDERS") OR DE("AFFECTIVE PSYCHOSIS") AND DE("DRUG THERAPY")
2.	bipolar.mp.	bipolar.mp.	
3.	mania.mp.	exp Mania/	
4.	maniac-depress\$.mp.	mania.mp.	
5.	mood disorder\$.mp.	maniac-depress\$.mp.	
6.	affective disorder\$.mp.	Mood Disorder/	
7.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	mood disorder\$.mp.	
8.	exp "behavior and behavior mechanisms"/ or exp "psychological phenomena and processes"/ or exp mental disorders/ or exp "behavioral disciplines and activities"/	affective disorder\$.mp.	
9.	7 and 8	exp mental function/ or exp "psychological and psychosocial phenomena"/ or exp mental disease/ or exp "psychological and psychiatric procedures, techniques and concepts"/	
10.	drug therapy.fs.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	
11.	exp Central Nervous System Agents/	dt.fs.	
12.	10 or 11	exp Central Nervous System Agents/	
13.	9 and 12	11 or 12	
14.		9 and 13	



Correspondencia: Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos. Subdirección de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios. Plaza de Carlos Trías Bertrán nº 7 planta 5ª. Edificio Sollube. 28020. Madrid. Tf: 914269917.

Edita: Consejería de Sanidad. Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.

Documento digital: Pixel Creación y Producción Gráfica, S.L.

ISSN: 1697-6274 / Depósito Legal: M-13724-2004



Servicio Madrileño de Salud

