Reseña educativa
Psiquiatría y Salud Integral. 2003;3(1):67-75

Palabras clave: trastorno bipolar, tratamiento farmacológico, trastornos del ánimo, manía, esquizofrenia, depresión mayor

Lineamientos del concenso de expertos para el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar: una nueva herramienta terapéutica

Dr. David A. Kahn, Dr. Gary S. Sachs, Dr. David J. Printz, Prof. Daniel Carpenter, Dr. John P. Docherty, y Mtra. Ruth Ross

Introducción

En los últimos años, el número de opciones terapéuticas para las enfermedades mentales severas ha incrementado ostensiblemente. Mientras estas son buenas noticias para los pacientes y los médicos, también se ha complicado considerablemente el proceso de toma de decisión en cuanto al tratamiento a seguir. Para ayudar a los médicos a elegir el tratamiento más adecuado para cada paciente, individualmente, y en un intento por mejorar la calidad del servicio en forma global, se han visto muchos esfuerzos, tanto en la psiquiatría como en otras áreas de la medicina, para crear lineamientos para el tratamiento clínico. Muchos de estos lineamientos basados en evidencia, como aquella derivada de la revisión y valoración de los hallazgos de investigación publicados (por ejemplo, los lineamientos de la Asociación Americana de Psiquiatría [APA] para el tratamiento del trastorno depresivo mayor,[1] trastorno bipolar,[2] y esquizofrenia[3]). Tales lineamientos revisan una variedad de opciones terapéuticas y valoran meticulosamente la evidencia científica que apoya su eficacia. Aunque estos lineamientos proveen algún consenso clínico acerca de las indicaciones más probables de los diferentes tratamientos, generalmente se quedan cortos en la recomendación de la secuencia de medicamentos.[4] Otro problema de los lineamientos basados en evidencia es que, debido a la naturaleza de la investigación clínica es que, en la realidad, muchas preguntas sobre tratamientos no son adecuadamente enfocadas. Asimismo, hay un gran retraso con respecto al lanzamiento de los mismos, lo cual deja a los médicos con muchas preguntas sin respuesta acerca de su uso. Por ejemplo, durante la última década, se ha documentado un número significativo de nuevos tratamientos para el trastorno bipolar; sin embargo, la evidencia para estos tratamientos varia ampliamente, incluyendo datos particularmente limitados en cuanto a comparaciones, entre tratamiento y la secuencia de aplicación.

Dado el posible número de combinaciones y secuencias de tratamientos disponibles para muchas enfermedades, es difícil establecer lineamientos prácticos basados totalmente en datos científicos,[5,6] por lo que el consenso de expertos sigue jugando un papel importante en el desarrollo de lineamientos prácticos. Para llenar vacíos entre datos de investigación y decisiones clínicas importantes, se han realizado un número relevante de encuestas de opinión de expertos, y los resultados se han utilizado para crear lineamientos clínicos prácticos para un gran número de enfermedades psiquiátricas, incluyendo la esquizofrenia,[7,8] el trastorno obsesivo-compulsivo,[9] la agitación en la demencia,[10] el trastorno de estrés postraumático,[11] y los problemas psiquiátricos en el retraso mental.[12] Los lineamientos originales del consenso de expertos para el tratamiento del trastorno bipolar fueron publicados en 1966.[13] En 1999, se realizó una segunda encuesta sobre nuevos hallazgos de investigación y tratamientos introducidos desde la publicación original de los lineamientos. Los resultados de esta nueva encuesta fueron publicados en abril del 2000 (copias de los lineamientos completos pueden ser descargadas en formato Adobe Acrobat de la página www.psychguides.com. También se pueden obtener copias enviando una solicitud incluyendo 5.00 dólares por copia, para pago de envío, a AdMail, 840 Access Road, Stratford, CT 06615). En este artículo describimos brevemente la metodología utilizada en esta encuesta, resumimos las recomen-daciones clínicas clave de los lineamientos, y consideramos su efectividad en mejorar la práctica clínica y los estándares de atención médica.

El Dr. Kahn es profesor clínico asociado de psiquiatría y el Dr. Printz es director de la Clínica de Investigación del Trastorno Bipolar (Bipolar Disorder Research Clinic) y profesor clínico asistente de psiquiatría, ambos en la Universidad de Columbia en Nueva York.

El Dr. Sachs es director del Centro Partners de Tratamiento del Trastorno Bipolar (Partners Bipolar Treatment Center) del Hospital General de Massachusetts, y profesor asistente de psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard, ambas instituciones en Boston.

El Profesor Carpenter es vicepresidente de sistemas de informacón y el Dr. Docherty es presidente y ejecutivo prinicipal de Comprehensive NeuroScience, Inc, en Whiteplains, Nueva York.

La Sra. Ross es directora de Ross Editorial en Independence, Virginia.

Este trabajo ha sido realizado gracias al apoyo financiero de becas no-restrictivas otorgadas por Expert Knowledge Systems, LLC, y a Health Knowledge Improvement Foundation, de Abbott Laboratories, Janssen Pharmaceutica, Eli Lilly and Company, Glaxo Wellcome, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Pfizer, y AstraZeneca. Partes de este artículo han sido reproducidas con permiso de Expert Knowledge Systems, LLC.

Método del concenso de expertos para el desarrollo de lineamientos

Metodología de la encuesta

Los editores de los lineamientos para trastornos bipolares, utilizaron un método desarrollado para describir la opinión experta de forma cuantitativa y fiable, entrevistando a expertos en trastorno bipolar acerca de cuestiones clínicas que no habían sido adecuadamente registradas o respondidas categóricamente en la literatura.[14] El cuestionario preguntaba acerca de 48 situaciones clínicas específicas en 166 subsecciones, con 1,276 posibles opciones de intervención. La encuesta fue enviada a 65 expertos estadounidenses en trastorno bipolar y líderes en su campo, 58 de los cuales (89 %) completaron la encuesta. Los expertos fueron identificados en base a sus publicaciones durante los 5 años anteriores a la encuesta; becas de investigación recibidas del gobierno o la industria, su participación en la publicación de la APA: *Lineamientos depráctica en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar*" (*Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder*),[2] y su trabajo en otros lineamientos para trastornos del ánimo y de la sección de trastornos afectivos del *Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales,* Cuarta Edición (*Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* [*DSM-IV*]).[15] Se le pidió a los expertos que evaluaran las opciones en una escala de 9 puntos, adaptada dede un formato desarrollado por RAND Corporation.[16] Para una discusión detallada de la metodología y análisis de los datos utilizados se recomienda a los lectores referirse a la publicación completa de estos lineamientos.[17]

¿Qué significan las valoraciones?

Los "tratamientos de primera línea" son opciones que los expertos consideran normalmente apropiados como tratamiento inicial en una situación dada. El "tratamiento preferencial" es un tratamiento de primera línea especialmente recomendado (calificado con "9" por al menos la mitad de los expertos). Al elegir entre los diferentes tratamientos de primera línea, o al decidir incluso si utilizar uno, los médicos deben considerar la situación clínica en general, incluyendo la respuesta del paciente a un tratamiento en el pasado, efectos secundarios, problemas médicos en general, y las preferencias del paciente. Los "tratamientos de segunda línea" son una elección razonable para pacientes que no toleran o que no responden a opciones de primera línea. Alternativamente, una opción de segunda línea podría ser utilizada como tratamiento inicial si las opciones de primera línea no son adecuadas para el paciente (por ejemplo, debido a una reacción negativa pasada, dosificación inconveniente, particularmente los inconvenientes efectos secundarios, contraindicación médica general, posible interacción fármaco-fármaco, o si los expertos no concuerdan en un tratamiento de primera línea).

Los "tratamientos de tercera línea" son normalmente inapropiados, o utilizados solo cuando las alternativas recomendables no han sido efectivas.

De los resultados de la encuesta a los lineamientos

Tras analizar los resultados de la encuesta y asignar calificaciones, se desarrollaron unoss lineamientos fáciles de usar, organizados según situaciones clínicas (Tabla 1). En general, los lineamientos presentan dos niveles de recomendaciones: opciones "preferenciales" (generalmente correspondientes a opciones clasificadas como de primera línea) y opciones "alternativas" (generalmente correspondientes a opciones con clasificaciones elevadas entre aquellas de segunda línea). Cuando más de una opción caía en un mismo nivel de clasificación (por ejemplo, cuando varias opciones eran clasificadas como de primera línea) las opciones eran ordenadas en función de sus puntuaciones medias.

Recomendaciones para tratamiento farmacológico

En esta sección, resumimos las recomendaciones de tratamiento del consenso de expertos, considerando la relación entre opinión y evidencia en las decisiones claves de los expertos. (Debido a que el número de fármacos potencialmente útiles ha hecho el proceso de decisión clínica incluso más complejo, en esta encuesta sólo nos enfocamos en lo fármacos. Los lectores pueden dirigirse a la edición anterior de los lineamientos para trastornos bipolares[13] en cuanto a las recomendaciones para tratamiento psicosocial.)

Estrategia general para el tratamiento de la manía

Tal y como se muestra en la Tabla 2, inicialmente es preferible utilizar un estabilizador del ánimo como monoterapia para la mayoría de los tipos de manía. mientras que para la manía con psicosis se prefiere claramente la combinación de un estabilizador del ánimo con un antipsicótico. La valoración del tratamiento preferencial representa una recomendación particularmente fuerte. Si el paciente no pudiera ser controlado con monoterapia, tras intentar estas estrategias iniciales, el médico deberá añadir fármacos complementarios—benzodiazepina o un antipsicótico—cuya elección depende de la subclase de manía.

Estabilizadores del ánimo para tratamiento de la manía

Tal y como se observa en la Tabla 3, divalproex y litio son los tratamientos de primera línea recomendados para todas las subclases de manía. Se prefiere divalproex como tratamiento preferencial, tanto para la manía disfórica como combinada. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de un estudio clínico prospectivo de larga escala que compara el divalproex, el litio, y el placebo en la manía aguda,[18] y los análisis *a posteriori* de la reacción por subclase.[19] Carbamazepina es la alternativa favirecida entre los estabilizadores del ánimo, ya que es el único fármaco no antipsicótico que, en estudios bien estructurados, se ha mostrado efectivo en el tratamiento de la manía.[20] La lamotrigina como tratamiento inicial calificó, como mucho, en los niveles inferiores de segunda línea, reflejando la naturaleza de la evidencia preliminar de su eficacia en la manía,[21] así como tal vez preocupación acerca de la necesidad del reajuste lento de la dosificación para minimizar el riesgo de reacciones cutáneas. La gabapentina fue catalogada mayormente como opción de

67-75 PSI V3 N1 Kahn 3/7/03 5:50 PM Page 69

tercera línea, lo cual es consistente con la falta de investigaciones de alta calidad,[22] obteniendo puntuaciones más altas en su uso para el trastorno de pánico comórbido y como un complemento de otros estabilizadores del ánimo.

No se recomendó mucho la monoterapia antipsicótica excepto por su posible uso en la manía psicótica. El papel de los antipsicóticos en el trastorno bipolar se discutirá luego en más detalle.

Tratamiento de depresión bipolar

Debido a que la falta de datos sobre el trastorno depresivo mayor en el trastorno bipolar hace difícil profundizar en este tema, según los lineamientos basados en la evidencia, en este caso es realmente importante examinar el consenso de opinión.

La Tabla 4 resume las recomendaciones sobre las estrategias para tratamiento inicial de la depresión bipolar. Para el trastorno depresivo bipolar leve sin ciclos rápidos, recomiendan solo el uso de un estabilizador de ánimo. Sin embargo, para la depresión severa, recomiendan añadir un antidepresivo desde el principio , asi como para la depresión psicótica añadirían un antipsicótico o tratamiento electroconvulsivo.

La Tabla 5 provee las recomendaciones de los expertos al elegir el estabilizador del ánimo para la depresión bipolar. La primera opción del estabilizador del estabilizador del ánimo como monoterapia para la depresión es el litio, junto con el divalproex (no estudiado a fondo para este uso) y la lamotrigina también catalogados como fármacos de primera línea, aunque por debajo del litio. En un estudio clínico controlado, aleatorio y de gran tamaño, la lamotrigina es el único fármaco que recientemente se ha mostrado efectivo para la depresión bipolar.[23] Estudios de décadas anteriores también han demostrado el efecto beneficioso del litio.

La elección de estabilizador del ánimo varía cuando se ha de utilizar en combinación con un antidepresivo. En este caso, la lamotrigina ya no es de primera línea mientras que el divalproex recibe valoraciones muy similares al litio. Estos resultados pueden reflejar la preferencia de los expertos de utilizar estabilizadores del ánimo ya establecidos, para evitar la manía inducida por los antidepresivos. Sólo la opción preferencial, el litio, ha sido bien estudiada en esta situación; en un estudio de mantenimiento a largo plazo se pudo determinar que protegía contra la manía cuando se combinaba con la imipramina.[24]

Tabla 1
Organización de los lineamientos para el tratamiento médico del trastorno bipolar

I. Tratamiento de la manía	
1er lineamiento:	Estrategia inicial para el primer episodio maníaco
2do lineamiento:	Paso siguiente luego de una respuesta inadecuada a la estrategia inicial para el primer episodio maníaco
3er lineamiento:	Tratamiento de mantenimiento tras un episodio maníaco
4to lineamiento:	Dosis adecuada y duración de los estabilizadores del ánimo
II. Tratamiento de la depresión bipolar	
5to lineamiento:	Tratamiento del primer episodio de la depresión mayor bipolar
6to lineamiento:	Respuesta inadecuada a la estrategia inicial para la depresión bipolar
III. Tratamiento del trastorno bipolar de ciclos rápidos	
7mo lineamiento:	Tratamiento del trastorno bipolar de ciclos rápidos
IV. Otros aspectos del tratamiento	
8vo lineamiento:	Seleccionando fármacos para situaciones bipolares parecidas a otros trastornos
9no lineamiento:	Uso de hormona tiroidea en pacientes con trastorno bipolar
10mo lineamiento:	Manejo de problemas especiales

Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ, Carpenter D, Docherty JP, Ross R. *Psiquiatría y Salud Integral.* Vol 3, No 1. 2003.

Tabla 2
Lineamiento 1A: Selección del régimen terapéutico como estrategia inicial para tratamiento del primer episodio maníaco

Presentación Clínica	Estrategias Iniciales Preferenciales	Estrategias Alternativas
Manía con psicosis	***Estabilizador del ánimo+antipsicótico***	Estabilizador del ánimo+ antipsicótico+ benzodiazepina
Manía disfórica o manía mixta verdadera*	***Solamente estabilizador del ánimo***	Estabilizador del ánimo+ benzodiazepina o Estabilizador del ánimo+ antipsicótico
Manía eufórica†	***Estabilizador del ánimo*** o Estabilizador del ánimo+ benzodiazepina	Estabilizador del ánimo+ antipsicótico
Hipomanía	***Estabilizador del ánimo***	Estabilizador del ánimo+ benzodiazepina

Negrita itálica=tratamiento preferencial.

*=Manía disfórica=el paciente tiene un episodio maníaco y también cumple de dos a cuatro criterios diagnósticos, pero está por debajo del límite para su definición como diagnóstico concreto de un episodio depresivo mayor.

Manía mixta verdadera=el paciente cumple todos los criterios para ambos, el episodio maníaco y el episodio depresivo mayor.

†=Manía eufórica=el paciente tiene un episodio maníaco sin características depresivas.

Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ, Carpenter D, Docherty JP, Ross R. *Psiquiatría y Salud Integral.* Vol 3, No 1. 2003.

Para la depresión en avance (un episodio de depresión que ocurre mientras el paciente está en tratamiento de mantenimiento con litio o divalproex), los expertos prefieren primero maximizar las dosis de litio o divalproex. Si la monoterapia con litio falla, el divalproex, la lamotrigina, son los antidepresivos valorados igualmente como elementos complementarios, nuevamente evidenciando el papel creciente de la lamotrigina. Existen pocos datos de investigación en los cuales los expertos puedan basar sus recomendaciones para la elección de antidepresivos específicos para la depresión bipolar; por lo tanto, sus valoraciones reflejan ampliamente su experiencia clínica. Los expertos otorgan clasifican como de primera línea al bupropion, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), y la venlafaxina, favoreciendo especialmente al bupropion para la depresión moderada. (Todos los ISRSs disponibles recibieron valoraciones muy comparables). Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) son un buen tratamiento de refuerzo, habiendo recibido la misma valoración que la nefazodona y la mirtazapina. Los antidepresivos tricíclicos son los menos favorecidos para la depresión bipolar pero tuvieron algunos votos de peso en conrespecto a la depresión más severa.

Si un paciente no responde al tratamiento inicial con ISRSs los expertos recomiendan cambiar a bupropion (tratamiento preferencial), o alternativamente a la venlafaxina (primera línea). El bupropion fue valorado como el antidepresivo con menos probabilidades de ocasionar manía, tanto en pacientes sufriendo un episodio inicial, como en aquellos con historia de episodios maníacos en reacción a otros antidepresivos. Este resultado es consistente con el hecho de que el bupropion es el único antidepresivo que ha sido estudiado prospectivamente con este tema en mente.[25]

Si la depresión bipolar no responde al tratamiento inicial con la combinación de un estabilizador del ánimo y un antidepresivo, los expertos recomiendan añadir litio a cualquier regimen que no lo incluya—especialmente para intensificar una reacción parcial. No hubo recomendaciones claras acerca de otras estrategias de intensificación, aunque los expertos parecen sugerir la siguiente secuencia:

(1) Si el paciente no lo está ya tomando, probar con un anticonvulsivo (divalproex o lamotrigina, luego carbamazepina, y después gabapentina)
(2) Intentar con otro antidepresivo
(3) Añadir hormona tiroidea (T3 preferible a T4)
(4) Añadir un estimulante
(5) Añadir un antipsicótico atípico, posiblemente clozapina
(6) Utilizar fototerapia para la depresión estacional

Fototerapia para la depresión estacional.

Tratamiento del trastorno bipolar de ciclos rápidos

El tratamiento preferencial inicial que los expertos recomiendan, tanto para el episodio maníaco como para el depresivo, en un paciente con trastorno bipolar de ciclos rápidos es un estabilizador del ánimo (Tabla 6). La Tabla 7 muestra las recomendaciones preferenciales de estabilizadores del ánimo específicos para los ciclos rápidos. El divalproex es el tratamiento preferido para la fase de manía del ciclo rápido. La carbamazepina es otro tratamiento de primera línea para todos los tipos de manía, siendo el litio la opción de primera línea para la manía eufórica. La monoterapia con divalproex es también el tratamiento preferido para la fase de depresión del ciclo rápido, mientras que la lamotrigina y el litio son equivalentes como opciones inferiores de primera línea. Los expertos recomiendan añadir antidepresivos solo si los estabilizadores del ánimo fallan.

El fuerte concenso de los expertos en cuanto a los tratamientos para los ciclos rápidos generalmente concuerda con

Tabla 3
Lineamientos 1B: Elección inicial del estabilizador del ánimo para el primer episodio maníaco

Presentación clínica	Estabilizadores del ánimo preferenciales*	Estabilizador del ánimo
Manía con psicosis	***Divalproex*** Litio	Carbamazepina
Manía disfórica o manía mixta verdadera	***Divalproex*** Litio	Carbamazepina
Manía eufórica	***Litio*** Divalproex	Carbamazepina
Hipomanía	Litio Divalproex	Carbamazepina

Negrita itálica=tratamiento preferencial.

*=los expertos no distinguieron entre formulación del litio de liberación inmediata o el de liberación modificada. El valprpoato genérico recibió valoraciones altas como tratamiento de segunda línea.

Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ, Carpenter D, Docherty JP, Ross R. *Psiquiatría y Salud Integral.* Vol 3, No 1. 2003.

Tabla 4
Lineamiento 5A: Estrategia inicial para el primer episodio de depresión mayor bipolar

Presentación clínica	Estrategias iniciales preferenciales	Estrategias alternativas
Depresión severa con psicosis	Estabilizador del ánimo+ antidepresivo o antipsicótico o TEC	Estabilizador del ánimo+antipsicótico o Estabilizador del ánimo+antidepresivo
Depresión severa sin psicosis	Estabilizador del ánimo+ antidepresivo	Estabilizador del ánimo sólo o TEC
Depresión leve a moderada	Estabilizador del ánimo	Estabilizador del animo+antidepresivo
Manía inicial precipitada por el tratamiento de una supuesta depresión unipolar con antidepresivos	Estabilizador del ánimo	Estabilizador del ánimo+antidepresivo

TEC=terapia electroconvulsiva.

Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ, Carpenter D, Docherty JP, Ross R. *Psiquiatría y Salud Integral.* Vol 3, No 1. 2003.

los resultados de estudios abiertos y análisis retrospectivos. Estos muestran que el divalproex y la carbamazepina son superiores al litio[26,27]—especialmente en la manía—y que la lamotrigina es más beneficiosa en la depresión que en la manía severa.[28] La gabapentina recibió apoyo moderado para uso en ciclos rápidos. Los antipsicóticos atípicos fueron favorecidos como adición para la manía resistente al tratamiento o depresión con ciclos rápidos, basado sólo en informes sobre casos clínicos.

Tratamiento preventivo a largo plazo

Para la prevención a largo plazo, tras un episodio maníaco los expertos favorecen el uso del litio o divalproex, o una combinación de ambos, lo que haya funcionado durante la fase aguda del tratamiento. La eficacia del litio en la prevención ha sido establecida en base a los datos desde los años 70 (aunque datos más recientes indican un índice considerable de fracaso). La confianza en el divalproex refleja la experiencia clínica; ha sido más difícil obtener evidencia controlada con divalproex en tratamiento de mantenimiento debido a la dificultad de incluir pacientes adecuados en estudios aleatorios controlados, incluyendo el placebo.[29] Sin embargo los informes de casos clínicos y los estudios prospectivos abiertos muestran que en algunos casos, con la adición de litio—incluso utilizado en terapia triple en combinación con litio y carbamazepina—el divalproex puede tener éxito en pacientes con trastonrnos resistentes al tratamiento, incluyendo aquellos con ciclos rápidos.[30,31] Aunque no preguntamos acerca del uso de la carbamazepina como tratamiento preventivo, los estudios en pequeña escala han mostrado beneficios de su uso en monoterapia,[32] y en combinación con litio.[33]

Dosificación y duración del tratamiento con los fármacos habituales

Al preguntar sobre las dosis de los estabilizadores del ánimo, se encontraron desviaciones estándar del 30% al 40% en las recomendaciones de los expertos para las dosis agudas de carbamazepina, divalproex y litio, y alrededor del 50% en sus recomendaciones para las dosis de mantenimiento a largo plazo. Las variaciones en sus recomendaciones fueron incluso más amplias para la lamotrigina, la gabapentina, el topiramato, y la tiagabina. Estas variaciones tan amplias probablemente reflejan la gran variabilidad entre los distintos individuos respecto a su metabolismo, requerimientos dosis-reacción, y tolerancia de los efectos secundarios. Hay que enfatizar que hubo concordancia respecto a las dosis de los agentes más arraigados, lo cual es consistente con la disponibilidad de mayor cantidad de datos experimentales.

Si en una semana no se ve una reacción de la manía al estabilizador del ánimo, los expertos considerarían cambiar de fármaco. Si luego de 2 ó 3 semanas la respuesta parcial alcanza estabilización, los expertos introducirían otra medicina.

Cuando se inicia el tratamiento para manía con divalproex, la mayor parte de los expertos sugiere empezar con una dosis terapéutica completa, de 20 mg/[Kg...día], frecuentemente definida como dosis de carga. En consistencia con este enfoque, los expertos piensan que pueden verse resultados en 1 ó 2 días, con divalproex más que con los estabilizadores del ánimo

Tabla 5
Lineamiento 5C: Opciones del estabilizadores del ánimo para el primer episodio de la depresion mayor bipolar

Cómo debe usarse	Estabilizadores del ánimo	Estabilizadores alternativos del ánimo
Sin un antidepresivo	***Litio*** Divalproex Lamotrigina	Carbamazepina
En combinación con un antidepresivo	***Litio*** Divalproex	Lamotrigina Carbamazepina

Negrita itálica=tratamieinto preferencial.

Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ, Carpenter D, Docherty JP, Ross R. *Psiquiatría y Salud Integral.* Vol 3, No 1. 2003.

Tabla 6
Lineamiento 7A: Estrategias globales para tratamiento de los ciclos rápidos

Presentación	Estrategias preferenciales	Estrategias alternativas
Maníaco en la actualidad, nunca tratado		***Un solo estabilizador del ánimo*** Dos estabilizadores del ánimo Estabilizador del ánimo + antipsicótico atípico
Maníaco en la actualidad, reacción inadecuada a tratamiento con un solo estabilizador del ánimo	***Añadir un segundo estabilizador del ánimo*** Estabilizador(es) del ánimo + antipsicótico atípico	
Deprimido en la actualidad, nunca tratado	***Un solo estabilizador del ánimo***	Dos estabilizadores del ánimo Estabilizador del ánimo + antidepresivo Estabilizador del ánimo + antipsicótico atípico (tratatiento inferior de segunda línea)
Deprimido en la actualidad, reacción inadecuada a tratamiento con un solo estabilizador del ánimo + antidepresivo	Añadir un segundo estabilizador del ánimo, descontinuar el antidepresivo	Añadir un antipsicótico atípico

Negrita itálica=tratamieinto preferencial.
Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ, Carpenter D, Docherty JP, Ross R. *Psiquiatría y Salud Integral.* Vol 3, No 1. 2003.

(generalmente advierten esperar 1 a 2 semanas antes de añadir otro estabilizador del ánimo). Aconsejan esperar menos tiempo para ver la reacción a un antipsicótico complementario y solo esperarían 1 semana, o menos, antes de intentar un segundo antipsicótico si el paciente no responde al primero. Los expertos también están dispuestos a combinar antipsicóticos atípicos y convencionales en trastornos resistentes al tratamiento, de acuerdo con la práctica clínica habitual, aunque no corroborada experimentalmente.

Aunque no repetimos una pregunta hecha en 1995, sobre las dosis de antidepresivos para la fase aguda, la recomendación de la encuesta anterior fue comenzar, y continuar, con una dosis baja mientras que, a la vez, el objetivo es alcanzar las mismas dosis máximas que para depresión no bipolar. Tanto en la encuesta actual como en la anterior, los expertos recomendaron reducir los antidepresivos luego de 2–6 meses en remisión, y no los 6–12 meses habitualmente recomendados.

Antipsicóticos atípicos

La discusión sobre el tratamiento médico del trastorno bipolar no estaría completa sin mencionar el papel creciente de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento del trastorno bipolar, especialmente a la luz de la reciente aprobación por la Administraciórn de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos (United States Food and Drug Administration [FDA]) de la olanzapina para la manía y las aprobaciones anteriores de antipsicóticos convencionales (como la clorpromazina) para la manía. En esta encuesta, los expertos evaluaron los antipsicóticos atípicos, excepto la clozapina, como tratamiento adjunto de primera línea para la manía (así como las benzodiazepinas en casos no-psicóticos (Tabla 2). Los antipsicóticos atípicos son también valorados como agentes de primera línea para el tratamiento combinado de la depresión psicótica. Además, el panel actual prefiere los atípicos, cuando se necesita un antipsicótico para el mantenimiento a largo plazo. Los atípicos también fueron altamente calificados como refuerzo en cualquier fase de ciclos rápidos. Los antipsicóticos convencionales recibieron puntuaciones de primera línea solo para su uso en la manía psicótica o para pacientes con manía que no respondieron a pruebas con 1 o 2 antipsicóticos atípicos. Los antipsicóticos convencionales de larga duración recibieron apoyo significativo como tratamiento de segunda línea para pacientes inconsistentes con sus medicamentos.

Los resultados de la encuesta son comparables con los datos disponibles, incluyendo un estudio que muestra que la olanzapina es más efectiva que el placebo como monoterapia para la manía,[34] creciente evidencia en favor de la risperidona,[35,36] y experiencia preliminar con quetiapina.[37] Datos recientes también disipan miedos anteriores sobre la frecuente "activación" por parte de los atípicos (aunque hay casos aislados). Junto con el riesgo más bajo de efectos secundarios extrapiramidales, esto coincide con las recomendaciones de los expertos.

¿Cuál debería ser la secuencia de los antipsicóticos atípicos durante el tratamiento? Primero, aunque los expertos apoyan contundentemente el uso complementario de antipsicóticos atípicos, todavía tienen dudas a la hora de recomendarlos en vez de los estabilizadores del ánimotradicionales como monoterapia para la manía. Segundo, como medicamento complementario a un estabilizador del ánimo en la hipomanía, los expertos prefieren la benzodiazepina en vez de un antipsicótico. El panel da igual puntuación a las benzodiazepinas complementarias o antipsicóticos en el tratamiento de la manía más severa, sin psicosis, y apoyan el uso de antipsicóticos como esenciales para la manía psicótica. Esta recomendación, la de reservar los antipsicóticos para casos más severos, concuerda con la tradición clínica más que con datos empíricos.

La clozapina resultó altamente calificada para cualquier fase del tratamiento de las enfermedades resistentes al tratamiento o para los ciclos rápidos. Estas utilizaciones están apoyadas por estudios bien diseñados.[38] Aunque su uso aún no estaba aprobado en el momento de esta encuesta, la ziprasidona fue vista favorablemente por los expertos que la habían utilizado en estudios clínicos para varios trastornos. También fue mencionada como una buena alternativa para pacientes que habían subido de peso con otros fármacos. El papel de los antipsicóticos atípicos como tratamientos complementarios y como estabilizadores del ánimocomo tratamientos primarios en diferentes fases del trastorno bipolar es un área importante para investigación contínua.

Tabla 7
Lineamiento 7B: Elección del estabilizador del ánimo como monoterapia para los ciclos rápidos

Presentación Clínica	Estabilizadores del ánimo preferenciales	Tratamiento superior de segunda línea	Otro tratamiento de segunda línea
Bipolar I, deprimido	***Divalproex*** Litio Lamotrigina	Carbamazepina	
Bipolar I, manía eufórica	***Divalproex*** Litio Carbamazepina		Antipsicótico atípico Lamotrigina
Bipolar I, manía mixta o disfórica	***Divalproex*** Carbamazepina	Litio	Antipsicótico atípico Lamotrigina
Bipolar II, hipomanía	***Divalproex*** Litio	Carbamazepina	Lamotrigina

Negrita itálica=tratamieinto preferencial.

Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ, Carpenter D, Docherty JP, Ross R. *Psiquiatría y Salud Integral.* Vol 3. No 1. 2003.

Posibles nuevos estabilizadores del ánimo

Tras el descubrimiento de que los anticonvulsivos, el divalproex y la carbamazepina son efectivos por lo menos en la fase maníaca del trastorno bipolar, y que parecieran ser efectivos en su prevención a largo plazo, la investigación de nuevos anticonvulsivos como potenciales estabilizadores del ánimo, es ahora rutinario. Tres anticonvulsivos introducidos en los Estados Unidos, entre principios y mediados de los 90, han atraído singular atención: la lamotrigina, la gabapentina, y el topiramato. En la encuesta, la única recomendación de primera línea para un anticonvulsivo nuevo fue el uso de la lamotrigina en la depresión bipolar, ya sea como monoterapia inicial o como una buena opción para potenciar el litio o el divalproex. Tal como mencionado anteriormente, aparte del divalproex y la carbamazepina, la lamotrigina es el único anticonvulsivo sobre el que se han publicado datos de estudios aleatorios controlados, multicéntricos, y en una muestra grande y específica, para la depresión bipolar.[23] Enfatizamos que un pequeño estudio aleatorio piloto documentó que tiene la lamotrigina tiene una eficacia igual a la del litio en la manía aguda,[39] y que un estudio abierto prospectivo , en una muestra grande, reportó que tenía efectos preventivos para la manía, hipomanía, y depresión, con una duración mayor de 48 semanas, principalmente cuando se utilizaba para potenciar el regimen existente.[21] La naturaleza preliminar de la evidencia que establece el papel de la lamotrigina en la manía se refleja en las calificación relativamente baja que su utilización recibió.

El resto de anticonvulsivos evaluados no recibió recomendaciones de primera línea, pero valen la pena mencionar por su creciente popularidad. La gabapentina es ampliamente utilizada, fuera de la epilepsia, para la ansiedad y el dolor neuropático, así como para trastornos del ánimo. Estudios abiertos publicados reportan su utilidad como fármaco auxiliar para acompañar a otros tratamientos mejor establecidos, tanto para su uso en etapas agudas como en el largo plazo, para ambas depresión y manía.[40-43] En breve aparecerá un estudio controlado negativo sobre la manía aguda.[44] Dada la ausencia de hallazgos positivos, es poco probable que se publiquen nuevos datos controlados para la gabapentina y, quizá debido a la inminente expiración de la patente de la gabapentina, y la consecuente ausencia de potencial comercial, es dudoso que se realicen nuevos estudios. Los expertos apoyan su utilización principalmente en pacientes bipolares con trastornos de ansiedad comórbida; en cualquier caso solo la recomiendan para pacientes con trastornos resistentes al tratamiento, que no han respondido a los fármacos más comunes. Especulamos que su aceptación entre los médicos refleja su recomendación en el tratamiento del trastorno bipolar II (la encuesta se enfocó más en el trastorno bipolar I) y su facilidad de uso (sin análisis de sangre, menos efectos secundarios, bajo potencial tóxico). La pregabalina, un anticonvulsivo relacionado, aún no disponible, podría merecer investigación más rigurosa.

Existe interés especial en el topiramato para el tratamiento de los trastornos del ánimo, ya que parece ser que, en algunos pacientes que han subido de peso con otros anticonvulsivos, ocasiona pérdida de peso, aparentemente debido a la supresión del apetito y la intensificación del metabolismo.[45] Tres estudios abiertos sobre la fase aguda sugieren que la pregabalina es efectiva en alrededor del 50% de pacientes con manía, pero sus efectos en la depresión son menos claros.[46-48] Los efectos secundarios, tales como cálculos renales, neuropatía periférica, y especialmente limitaciones cognitivas, podrían limitar su aceptación. Los expertos reservaron su utilización para el tratamiento de la manía resistente al tratamiento. Respecto a otros anticonvulsivos, hay nuevos datos, limitados pero interesantes, que indican que la oxcarbazepina, un derivado de la carbamazepina introducida en los Estados Unidos, en el 2001 y que parece producir menos reacciones secundarias, pueda ser efectiva para la manía.[49] La oxcarbazrpina no estaba disponible en el momento de la encuesta. En un pequeño estudio piloto,[50] la tiagabina, disponible desde 1997, parecía carecer de eficacia como tratamiento para la manía, y el panel de expertos no recomendó su uso. La zonisamida y el levetiracetam son dos anticonvulsivos nuevos cuya comercialización en los Estados Unidos se inició en el 2001. No existe material publicado sobre la utilización del levetiracetam para el trastorno bipolar, aunque su fácil administración (no precisa un ajuste lento de la dosis) y la ausencia de interacciones con otros fármacos, lo hacen un candidato atractivo.[51] En un pequeño estudio piloto, se ha documentado la utilidad de la zonisamida para el tratamiento de la manía.[52]

Terapia electroconvulsiva

A pesar de la disponibilidad de varios fármacos nuevos para el trastorno bipolar, respecto a la depresión psicótica los expertos todavía favorecen la aplicación de terapia electroconvulsiva (TEC), temprano en el proceso de decisión, y la prefieren a aumentar la dosis de litio si los fármacos iniciales no son efectivos. Insistirían en la aplicación de TEC para la depresión no psicótica, si el paciente ha respondido inadecuadamente al tratamiento con dos estabilizadores del ánimo, incluyendo haber probado con litio, más 2 antidepresivos. Para un paciente con un episodio maníaco, que no ha respondido al litio y al divalproex además de los antipsicóticos, los expertos dieron igual valor a la aplicación de TEC y a la adición de un tercer estabilizador del ánimo. En varias preguntas acerca de los ciclos rápidos y la resis-tencia al tratamiento, muchos expertos designaron la TEC como su recomendación preferencial para la fase aguda o el tratamiento de mantenimiento, incluso cuando la TEC no era una opción ofrecida. Estas recomendaciones concuerdan con estudios de investigación sobre manía[53] y depresión en los que la TEC es apoyada.

Conclusión

¿Mejoran los resultados los lineamientos para la práctica clínica? Dada la proliferación de los esfuerzos, en la última década, para crear lineamientos de tratamiento, una pregunta clave sería: Estos tipos de herramientas para el manejo del tratamiento ¿producen realmente algún beneficio global en comparación a los tratamientos rutinarios? Y si es así, ¿cuál es el costo o el ahorro? Se ha demostrado que hay una gran variante en el tipo de atención médica administrada a los pacientes con condiciones psiquiátricas.[55] Asimismo, el número creciente de nuevos tratamientos significa que los médicos deben

Tabla 8
Opciones altamente valoradas como tratamiento inicial*

Condición	Fármaco
Manía eufórica o hipomanía	
Litio o divalproex	
Manía disfórica o mixta	Divalproex
Manía con psicosis	Divalproex o litio con antipsicótico (atípico o convencional)
Depresión leve	Litio
Depresión más severa	Litio o divalproex+antidepresivo (bupropion, un ISRS, o venlafaxina)+un antipsicótico atípico, si presenta alucinaciones
Manía o depresión con ciclos rápidos recientes	Divalproex

ISRS=inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

*=Se asume que no hay contraindicaciones; si indicado, se añaden fármacos complementarios.

Kahn DA, Sachs GS, Printz DJ, Carpenter D, Docherty JP, Ross R. *Psiquiatría y Salud Integral.* Vol 3, No 1. 2003.

hacer un gran esfuerzo para permanecer informados y actualizar las opciones disponibles para sus pacientes. El uso de lineamientos y algoritmos de tratamiento para la práctica clínica ha sido propuesto para ayudar a mejorar la calidad global de la atención médica, reducir variaciones indeseables en la práctica clínica, y proveer a los médicos unos lineamientos de tratamiento basados en los hallazgos más actualizados de las investigaciones.[56-58] Los resultados de los estudios que evalúan la utilidad y efectividad de los lineamientos de la práctica clínica han sido generalmente alentadores respecto al valor de tales herramientas para mejorar la atención médica y sus resultados.[59-65] Por ejemplo, Grimshaw y Russell[59] realizaron un metanálisis de 59 estudios sobre la efectividad de los lineamientos para la práctica clínica, y concluyeron que, en la mayoría de estos estudios, el uso de tales lineaminetos mostró una mejora significativa de los resultados en los pacientes. Los problemas relacionados con el cumplimiento y diseminación de los lineamientos pueden, por supuesto, reducir su efectividad,[65-69] habiéndose hecho varias propuestas sobre la manera en que tales herramientas pueden ser implementadas y presentadas más eficientemente (por ejemplo, como algoritmos formales a manera de árbol de toma de decisiones,[4] en programas interactivos computarizados[56]) para hacerlos más fáciles de usar y alentar a los médicos a utilizarlos más. Sin embargo, aunque se precisa mucho más trabajo en esta área y los lineamientos no pueden reemplazar el juicio del médico, parece que para la práctica clínica pueden jugar un papel importante en mejorar la calidad del cuidado y los resultados.

Bibliografía

1 American Psychiatric Association. Practice guidelines for major depressive disorder in adults. *Am J Psychiatry*. 1993;150(suppl 4):1-26.

2. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1994;151(suppl 12):1-36.

3. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997;154(suppl 4):1-63.

4. Rush AJ, Crismon ML, Toprac MG, et al. Implementing guidelines and systems of care: experiences with the Texas Medication Algorithm Project (TMAP). *J Pract Psychiatry Behav Health*. 1999;5:75-86.

5. Djulbegovic B, Hadley T. Evaluating the quality of clinical guidelines: linking decisions to medical evidence. *Oncology*. 1998;12:310-314.

6. Shekelle PG, Kahan JP, Bernstein SJ, Leape LL, Kamberg CJ, Park RE. The reproducibility of a method to identify the overuse and underuse of medical procedures. *N Engl J Med*. 1998;338:1888-1895.

7. McEvoy JP, Weiden PJ, Smith TE, Carpenter D, Kahn DA, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(suppl 12b):1-58.

8. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia 1999. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(suppl 11):1-80.

9. March JS, Frances A, Carpenter D, Kahn D. The expert consensus guideline series: treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(suppl 4):1-72.

10. Alexopoulos GS, Silver JM, Kahn DA, Frances A, Carpenter D. The expert consensus guideline series: treatment of agitation in older persons with dementia. *Postgrad Med Special Rep*. April 1998:1-88.

11. Foa EB, Davidson JRT, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 (suppl 16):1-76.

12. Rush AJ, Frances A. Expert consensus guideline series: treatment of psychiatric and behavioral problems in mental retardation. *Am J Ment Retard*. 2000;105:159-228.

13. Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(suppl 12a):1-88.

14. Kahn DA, Docherty JP, Carpenter D, Frances A. Consensus methods in practice guideline development: a review and description of a new method. *Psychopharm Bull*. 1997;33:631-639.

15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

16. Brook RH, Chassin MR, Fink A, et al. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Tech Assess Health Care*. 1986;2:53-63.

17. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000. *Postgrad Med Special Rep*. April 2000:1-104.

18. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*. 1994;271:918-924.

19. Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:37-42.

20. Emilien G, Maloteaux JM, Seghers A, et al. Lithium compared to valproic acid and carbamazepine in the treatment of mania: a statistical meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1996;6:245-252.

21. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1019-1023.

22. Letterman L, Markowitz JS. Gabapentin: a review of published experience in the treatment of bipolar disorder and other psychiatric conditions. *Pharmacotherapy*. 1999;19:565-572.

23. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:79-88.

24. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate–imipramine combination. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:1096-1104.

25. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 1994;55:391-393.

26. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, et al. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(suppl 1):S53-S56.

27. Calabrese JR, Fatemi SH, Kujawa M, et al. Predictors of response to mood stabilizers. *Clin Psychopharmacol*. 1996;16(2 suppl 1):S24-S31.

28. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SI, et al. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1999;45:953-958.

29. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, et al. Maintenance clinical trials in bipolar disorder: design implications of the divalproex-lithium-placebo study. *Psychopharmacol Bull*. 1997;33:693-699.

30. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, et al. Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1456-1458.

31. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, et al. Lithium plus valproate as maintenance polypharmacy for patients with bipolar I disorder: a review. *Clin Psychopharmacol*. 1998;18:38-49.

32. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:470-478.

33. Greil W, Kleindienst N. The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in patients with bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:277-281.
34. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry*. 1999;156:702-709.
35. Tohen M, Zarate CA Jr, Centorrino F, et al. Risperidone in the treatment of mania. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:249-253.
36. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21:176-180.
37. Ghaemi SN, Katzow JJ. The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *Ann Clin Psychiatry*. 1999;11:137-140.
38. Suppes T, Webb A, Paul B, et al. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1164-1169.
39. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in acute mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry*. 2000;12:5-10.
40. Schaffer CB, Schaffer LC. Open maintenance treatment of bipolar disorder spectrum patients who responded to gabapentin augmentation in the acute phase of treatment. *J Affect Disord*. 1999;55:237-240.
41. Sokolski KN, Green C, Maris DE, DeMet EM. Gabapentin as an adjunct to standard mood stabilizers in outpatients with mixed bipolar symptomatology. *Ann Clin Psychiatry*. 1999;11:217-222.
42. Young LT, Robb JC, Hasey GM, et al. Gabapentin as adjunctive treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 1999;55:73-77.
43. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Sartini S, Simonini E, Akiskal H. Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32:136-141.
44. Pande AC, Crockatt JG, Janey CA, Worth JL. Gabapentin Bipolar Study Group. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Bipol Disord*. In press.
45. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deschaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*. 2000;16:961-966.
46. Chengappa KNR, Rathore D, Levine J, et al. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord*. 1999;1:42-53.
47. McElroy SL, Suppes T, Keck PE, et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiatry*. 2000;47:1025-1033.
48. Marcotte D. Use of topiramate, a new antiepileptic, as a mood stabilizer. *J Affect Disord*. 1998;50:245-251.
49. Grant SM, Faulds D. Oxcarbazepine: a review. *Drugs*. 1992;43:873-888.
50. Grunze H, Erfurth A, Marcuse A, Amann B, Normann C, Walden J. Tiagabine appears not to be efficacious in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:759-762.
51. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000;55:236-242.
52. Kanba S, Yagi G, Kamijima K, et al. The first open study of zonisamide, a novel anticonvulsant, shows efficacy in mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994;18:707-715.
53. Mukherjee S, Sackeim HA, Scnurr DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review. *Am J Psychiatry*. 1994;151:249-276.
54. Suppes T, Habermacher E, Potter W. Bipolar disorder. In: Fawcett J, Stein DJ, Jobson KO, eds. *Textbook of Treatment Algorithms in Psychopharmacology*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1999:59-66.
55. Kerr MR, Blizard R, Mann A. General practitioners and psychiatrists: comparison of attitudes toward depression using the depression attitude questionnaire. *Br J Gen Pract*. 1995;45:89-92.
56. Trivedi MH, Kern JK, Baker SM, Altshuler KZ. Computerizing medication algorithms and decision support systems for major psychiatric disorders. *J Psychiatr Pract*. 2000;6:237-246.
57. Schoenbaum SC, Gottlieb LK. Algorithm based improvement of clinical quality. *Br Med J*. 1990;301:1374-1377.
58. David DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research in the adoption of clinical practice guidelines. *Can Med Assoc*. 1997;157:408-416.
59. Grimshaw JM, Russell IA. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993;342:1317-1322.
60. Lomas JL, Anderson JM, Dominick-Pierre K, Vayda E, Enkin MW, Hannah WJ. Do practice guidelines guide practice? The effect of a consensus statement on the practice of physicians. *N Engl J Med*. 1989;321:1307-1311.
61. Lubarsky DA, Glass PS, Ginsberg B, et al. The successful implementation of pharmaceutical practice guidelines: analysis of associated outcomes and cost savings. *Anesthesiology*. 1997;86:1145-1160.
62. Nestor A, Calhoun AC, Dickson M, Kalick C. Cross-sectional analysis of the relationship between national guideline recommended asthma drug therapy and emergency/hospital use within a managed care population. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81:327-330.
63. Webb LZ, Kuykendall DH, Zeiger RS, et al. The impact of status asthmaticus practice guidelines on patient outcome and physician behavior. *Qual Rev Bull.* 1992:471-476.
64. Lobach DF, Hammond WE. Computerized decision support based on a clinical practice guidelines improves compliance with care standards. *Excerpta Medica*. 1997;102:89-98.
65. Lohr KN, Brook RH. Quality of care in episodes of respiratory illness among Medicaid patients in New Mexico. *Academia Clin*. 1980;92:99-106.
66. Greco PJ, Eisenberg JM. Changing physicians' practices. *N Engl J Med*. 1993;320:1271-1274.
67. Pathman DE, Konrad TR, Freed GL, Freeman VA, Koch GG. The awareness-to-adherence model of the steps to clinical guideline compliance: the case of pediatric vaccine recommendations. *Med Care*. 1996;34:873-889.
68. Flocke SA, Stange KC, Fedirko TL. Dissemination of information about the US Preventive Service Task Force guidelines. *Arch Fam Med*. 1994;3:10068.
69. Gupta L, Ward JE, Hayward R. Clinical practice guidelines in clinical practice: a national survey of recall, attitudes and impact. *Med J Aust*. 1997;166:69-72.
70. Rush AJ, Rago WV, Crismon ML, et al. Medication treatment for the severely and persistently mentally ill: the Texas Medication Algorithm Project. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:284-291.
71. Dennehy EB, Suppes T. Medication algorithms for bipolar disorder. *J Pract Psychiatry Behav Health*. 1999;5:142-152.