

# ¿Son los nuevos antipsicóticos nuevos eutimizantes?

E. Vieta, J. M. Goikolea, C. Daban

## Introducción

Los neurolépticos han sido ampliamente utilizados desde que fueron introducidos en la práctica clínica para el tratamiento de los trastornos del humor, pero sorprende comprobar que esta práctica está apoyada por escasos estudios comparativos: únicamente 15 ensayos clínicos doble ciego, comparativos, aleatorizados han investigado la eficacia de los antipsicóticos convencionales (típicos) en el trastorno bipolar<sup>1</sup>. Por otra parte, no existen ensayos que comparen la eficacia profiláctica de los antipsicóticos clásicos con la de los eutimizantes. Sin embargo, los resultados de estudios naturalísticos indican que una gran proporción de pacientes con el trastorno bipolar están tratados con neurolépticos durante las fases maníacas, y más de la mitad siguen tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos durante 6 meses después del alta<sup>2</sup>. Además, más de las tres cuartas partes de los pacientes con un primer episodio maniaco son tratados con medicación antipsicótica, y un 24% de ellos sigue en tratamiento con estos fármacos hasta 6 meses después del alta<sup>3</sup>.

Al disponer de los antipsicóticos atípicos, se han producido cambios sustanciales en este campo. En primer lugar, ha vuelto a suscitar interés la investigación terapéutica en el trastorno bipolar, y se han puesto en marcha más estudios comparativos para evaluar su eficacia en todas las fases de la enfermedad. En segundo lugar, su uso en pacientes con esquizofrenia ha proporcionado resultados fiables tanto a corto como a largo plazo, que demuestran que son mejor tolerados que los antipsicóticos clásicos. En tercer lugar, los resultados de la experiencia con

pacientes con esquizofrenia y de los estudios abiertos con pacientes bipolares sugieren que estos fármacos pueden funcionar también en algunos pacientes refractarios al tratamiento convencional. Finalmente, se ha sugerido que los antipsicóticos atípicos pueden influenciar los determinantes moleculares de la plasticidad neuronal que están relacionados en la respuesta de los fármacos usados para el tratamiento de los trastornos del humor<sup>4</sup>. La mejora de la seguridad, el amplio espectro de eficacia y la creciente evidencia científica del potencial terapéutico de estos fármacos están cambiando las guías clínicas para los pacientes con trastorno bipolar de una manera inconcebible hace diez años.

Aunque el uso de los antipsicóticos en la manía sigue siendo un aspecto controvertido en las guías terapéuticas y los libros de texto<sup>5,6</sup>, existe una evidencia creciente de que el tratamiento combinado con un eutimizante y un antipsicótico es el tratamiento de elección en la manía<sup>7,8</sup>. En efecto, las nuevas guías clínicas de la American Psychiatric Association recomiendan añadir un antipsicótico en la manía moderada o grave para alcanzar de forma más rápida una respuesta y un mejor control de la agitación y el insomnio<sup>9</sup>. Los riesgos, sin embargo, son los bien conocidos efectos extrapiramidales de los antipsicóticos clásicos, la posibilidad de que puedan favorecer el desarrollo de la discinesia tardía y de que puedan facilitar también la aparición de un episodio depresivo posmaniaco<sup>10</sup>. Por tanto, hay que ser cautos con las dosis y usar, por ejemplo, benzodiazepinas (como clonacepam) como adyuvantes cuando sea necesario<sup>11</sup>. Los antip-

sicóticos atípicos tienen menos efectos extrapiramidales y menos riesgos hematológicos, con la excepción de la clozapina, y pueden probablemente llegar a ser el complemento ideal para los eutimizantes. Por otra parte, algunos de ellos están disponibles ya en presentación intramuscular, para los casos que rechacen la medicación oral durante los primeros días de hospitalización<sup>12</sup>.

Los actuales ensayos clínicos, aleatorizados y doble ciego, estudian la mayoría de los fármacos dispuestos aquí por orden alfabético; los resultados obtenidos apoyan indiscutiblemente su eficacia.

## Amisulpride

Aunque este fármaco esté disponible desde hace varios años en algunos países, todavía no existen datos sobre su eficacia y seguridad en la enfermedad bipolar.

## Aripiprazol

Este antipsicótico atípico con propiedades agonistas en los autorreceptores dopaminérgicos presinápticos ha demostrado tener mayor eficacia antimaniaca que el placebo en un reciente ensayo doble ciego de tres semanas de duración<sup>13</sup>. Su tolerancia es buena.

## Clozapina

La clozapina, prototipo de antipsicótico atípico, ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los pacientes bipolares refractarios al tratamiento, pero debido a los riesgos asociados (inducción de agranulocitosis y crisis) no se ha estudiado tan extensamente como otros antipsicóticos atípicos. Sin embargo, hay que reconocer que la primera evidencia del uso de los antipsicóticos atípicos en el manejo de los episodios maniacos resultó de la experiencia con la clozapina y de los buenos resultados obtenidos con pacientes refractarios al tratamien-

to<sup>14,15</sup>.

Clozapina ha demostrado poseer las propiedades típicas de los eutimizantes en diferentes estudios abiertos y en observaciones clínicas, y puede ser especialmente indicada en pacientes esquizoafectivos, cicladores rápidos o en estados mixtos, con o sin síntomas psicóticos<sup>16,17</sup>. Un estudio abierto aleatorizado que comparaba el tratamiento a largo plazo con clozapina y combinaciones con otros tratamientos observó que la primera era más efectiva<sup>18</sup>. Experiencias previas en estudios abiertos llevados a cabo con muestras pequeñas de pacientes también indicaron la eficacia de la clozapina en la manía disfórica<sup>19</sup>.

## Olanzapina

La olanzapina ha sido extensamente estudiada en la manía aguda. Dos ensayos clínicos han comparado olanzapina en monoterapia frente a placebo<sup>20,21</sup>, dos más la han comparado con valproato<sup>22,23</sup> y otro lo ha hecho con el litio<sup>24</sup>; un estudio reciente ha analizado su uso en terapia combinada con litio o valproato frente a placebo más litio o valproato<sup>25</sup>. Los resultados de gran parte de estos estudios fueron significativamente positivos para la olanzapina, aunque la mayoría de pacientes que tomaban dicho fármaco tuvieron una mayor incidencia de aumento de peso, aumento de apetito y somnolencia. De manera similar, un estudio comparativo de olanzapina frente a haloperidol de 12 semanas de duración mostró una eficacia comparable y un menor riesgo de depresión después de la manía, aunque haloperidol pareció tener un inicio más rápido del efecto antimaniaco<sup>26</sup>. Los ensayos clínicos de olanzapina comparativos con placebo cuentan con un número razonable de pacientes mixtos y la eficacia fue similar a la hallada con los maniacos puros, con mejoría significativa con la coexistencia de síntomas depresivos<sup>27,28</sup>. La olanzapina parece ser razonablemente efectiva en los pacientes bipolares con una historia de ciclación

rápida<sup>29</sup> y los pacientes resistentes al litio y a los antiepilépticos<sup>30</sup>. Recientemente, se ha publicado el primer ensayo doble ciego comparativo con placebo de un antipsicótico atípico en la depresión bipolar<sup>31</sup>: la olanzapina ha demostrado ser superior al placebo, aunque con un tamaño del efecto muy pequeño, y la combinación de olanzapina y fluoxetina fue significativamente mejor que el placebo y que la olanzapina en monoterapia. El segundo ensayo que ha demostrado eficacia de un antipsicótico atípico en la depresión bipolar se presenta en Nueva York en mayo de 2004 (quetiapina). Respecto a los estudios de mantenimiento, la olanzapina es actualmente el único antipsicótico atípico que ha sido estudiado en esta indicación con estudios comparativos. Además de los estudios abiertos<sup>30,32</sup>, existen dos ensayos doble ciego de continuación tras la fase aguda<sup>33,34</sup>. Uno de ellos la comparaba con valproato: tras 47 semanas de tratamiento, ambos fármacos fueron igualmente efectivos en la prevención de recaídas<sup>33</sup>. El otro ensayo comparaba durante 18 meses la olanzapina con eutimizante frente al eutimizante solo; la primera demostró que aportaba cierto beneficio en la prevención de la manía, pero no de la depresión<sup>34</sup>.

Recientemente han concluido ensayos comparativos con litio<sup>35</sup> y placebo<sup>36</sup>, que han establecido su utilidad también en el tratamiento profiláctico. El ensayo que comparaba olanzapina con litio tiene un diseño de discontinuación. Todos los pacientes fueron tratados con olanzapina y litio y luego aleatorizados para quedarse al final con uno de los dos fármacos. Al cabo de un año, los pacientes tratados con olanzapina tuvieron significativamente menos episodios maníacos y similares episodios depresivos que los tratados con litio<sup>35</sup>. En un ensayo reciente, la olanzapina fue también mejor que el placebo en la prevención de recaídas, tanto maníacas como depresivas<sup>36</sup>.

El mayor problema asociado al tratamiento a largo plazo con olanzapina es el aumento de peso y sus secuelas, incluido un in-

cremento del riesgo de desarrollar diabetes mellitus<sup>37</sup>.

## Quetiapina

Es un antipsicótico atípico que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia con una incidencia de efectos extrapiramidales equivalente a la de placebo<sup>38</sup>. Todavía no han sido publicados resultados controlados del tratamiento del trastorno bipolar en adultos con este fármaco, pero los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de tratamiento combinado con litio o valproato en comparación con placebo indican que la combinación de quetiapina y un eutimizante es más efectiva que un eutimizante en monoterapia para el tratamiento de la manía aguda<sup>39</sup>. Previamente, Ghaemi y Katzow<sup>40</sup> publicaron buenos resultados con seis pacientes refractarios al tratamiento, y Zarate y cols.<sup>41</sup>, en un estudio retrospectivo, analizaron la respuesta a la quetiapina de un grupo heterogéneo de pacientes psicóticos. Entre ellos, los pacientes bipolares obtuvieron la mejor respuesta. Posteriormente, Sajatovic y cols.<sup>42</sup> observaron que la quetiapina era efectiva en pacientes con trastorno bipolar que no respondieron óptimamente a los eutimizantes en monoterapia.

Una cuestión difícil que puede plantearse en el tratamiento de la quetiapina es la selección de la dosis óptima y la velocidad de la titulación. Los pacientes maníacos pueden requerir dosis mayores en un principio, y a continuación dosis más reducidas. En cambio, cuando se usa como tratamiento coadyuvante para la depresión bipolar, las dosis pueden ser menores. En un estudio con una muestra de 14 pacientes cicladores rápidos, la dosis media de quetiapina utilizada como tratamiento coadyuvante para los eutimizantes fue significativamente diferente según la polaridad del episodio y la duración del tratamiento<sup>43</sup>.

Afortunadamente, hoy disponemos de datos fiables procedentes de estudios de

máximo rigor metodológico, en curso de publicación en revistas científicas. De hecho, ya ha sido publicado un ensayo comparativo en adolescentes que evaluó la respuesta de la combinación de quetiapina y valproato frente a valproato solo<sup>44</sup>. Aunque se trata de una muestra relativamente pequeña, dicho estudio ha demostrado la eficacia de la quetiapina en esta población, lo que la convierte en el único antipsicótico evaluado en un ensayo clínico comparativo en adolescentes maniacos. Los otros dos nuevos ensayos se han realizado en adultos y han comparado la eficacia y seguridad de la quetiapina con placebo, litio y haloperidol. Los dos estudios tenían tres ramas (quetiapina, placebo y un comparador activo) y una duración de 12 semanas. En ambos estudios, quetiapina resultó más eficaz que el placebo, como era de esperar, y respecto al comparador, se comportó de forma más similar al litio que al haloperidol, ya que el haloperidol fue más rápido de acción, pero provocó más fases depresivas y efectos secundarios, y el litio fue igual de rápido y no se asoció a mayor incidencia de fases depresivas<sup>45,46</sup>. Estos resultados son coherentes con el perfil clínico de los fármacos mencionados y apoyan la hipótesis, ya apuntada en el título, de que los antipsicóticos atípicos son eutimizantes.

## Risperidona

Aunque muchos autores habían hecho referencia al riesgo de la exacerbación de la manía presumiblemente debido a algunos efectos antidepressivos<sup>47</sup>, estudios posteriores han rechazado la relevancia clínica de este fenómeno. Dos ensayos comparativos con placebo (no publicados) de fecha reciente han estado utilizando este fármaco en monoterapia y han probado su eficacia antimaniaca<sup>49,50</sup>. Otro estudio comparativo realizado en Sudáfrica mostró una eficacia similar para haloperidol, risperidona y litio<sup>51</sup>, aunque el ensayo no fue suficientemente convincente para mostrar diferencias

estadísticas reales. Recientemente se han publicado los resultados de otros dos ensayos aleatorizados doble ciego con terapia combinada con estabilizadores del humor. El primer estudio, llevado a cabo por entero en los Estados Unidos, tenía tres ramas: placebo más eutimizante, risperidona más eutimizante y haloperidol más eutimizante. Los resultados fueron positivos para la risperidona y el haloperidol<sup>52</sup>. Este estudio, de hecho, aporta la evidencia científica más importante de que haloperidol es altamente efectivo en el episodio de la manía, incluso en pacientes no psicóticos, en coherencia con la experiencia clínica. La risperidona no sólo fue igualmente efectiva, sino también mejor tolerada. Además, otro ensayo internacional con un diseño similar, pero que incluía carbamacepina y excluía haloperidol, mostró significativamente más respondedores en el grupo tratado con risperidona más eutimizante que en el grupo tratado sólo con eutimizante<sup>53</sup>, aunque la carbamacepina disminuyó la eficacia de la risperidona por reducción de ésta de los niveles plasmáticos. Estos dos estudios, ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, tenían la ventaja de estar muy próximos a la práctica clínica diaria, que generalmente consiste en combinar un antipsicótico con un eutimizante. Por otra parte, estos estudios pudieron demostrar la superioridad de esta práctica sobre el uso de un único fármaco activo, como los eutimizantes, lo cual resulta aparentemente más difícil que en monoterapia frente a placebo. En un estudio multicéntrico realizado en España con una muestra grande de pacientes, también se observó que la risperidona combinada con litio o antiepilépticos puede ser efectiva en el tratamiento de la manía<sup>8</sup>, en el trastorno esquizoafectivo en la fase de manía<sup>54</sup> y en otras circunstancias relacionadas<sup>48</sup>. Todos los estudios efectuados anteriormente han confirmado que el riesgo de inducir o exacerbar la manía, que puede deberse al tratamiento con risperidona u otros fármacos antipsicóticos, es muy bajo. Una serie de estudios abiertos en

pacientes hipomaniacos con trastorno bipolar tipo II<sup>55</sup> y en estados mixtos<sup>56</sup> sugiere que la risperidona, tanto sola como en combinación con estabilizadores del humor, puede también ser efectiva en el tratamiento de estas complicaciones. Respecto a su uso a largo plazo como agente profiláctico, algunos estudios preliminares han encontrado una reducción sustancial de los síntomas maniacos y depresivos a medio término<sup>57</sup> y del número de episodios en cicladores rápidos<sup>58</sup>, pero no se han realizado ensayos comparativos en profilaxis. Los problemas de seguridad del fármaco pueden surgir a largo plazo por el bloqueo de los receptores D2 (teóricamente, síntomas extrapiramidales, discinesia tardía e hiperprolactinemia, aunque la incidencia de la discinesia tardía en la práctica clínica con este fármaco parece menor que la esperable por su perfil farmacodinámico).

### Ziprasidona

En el único ensayo doble ciego comparativo con placebo que se ha realizado con ziprasidona, este antipsicótico ha demostrado ser significativamente más efectivo que placebo en dosis de 80-160 mg/día en el tratamiento de episodios de manía aguda<sup>59</sup>.

### Conclusiones

¿Son los nuevos antipsicóticos nuevos eutimizantes? No hay duda de que tienen efectos estabilizadores más o menos pronunciados. La risperidona y la olanzapina parecen más antimaniacos que antidepressivos, la quetiapina se presenta como un fármaco equilibrado, con ambas acciones, y en cuanto a la ziprasidona y el aripiprazol, aún nos faltan datos para poder afirmar nada. Sin embargo, resulta evidente que, en general, los antipsicóticos son fármacos de amplio espectro y poseen propiedades que no limitan su aplicación a la esquizofrenia: aunque su eficacia en esta última ha sido demostrada, también son fármacos antimaniacos efecti-

vos (incluso en pacientes con manía no psicótica). Son efectivos en la reducción de la agitación y de la conducta agresiva, y mejoran algunos trastornos de comportamiento y los síntomas psicóticos asociados tanto a la depresión bipolar como a la unipolar. La disponibilidad de antipsicóticos atípicos ha mejorado marcadamente los efectos secundarios y la tolerancia del tratamiento de la esquizofrenia, pero sobre todo de los trastornos afectivos y en concreto en los bipolares, ya que como mínimo algunos de ellos aparecen por presentar propiedades estabilizadoras del humor. Actualmente, existe una clara evidencia de la eficacia de casi todos ellos en la manía aguda, de su superioridad frente al tratamiento con estabilizadores del humor únicamente, y de su eficacia también en algún caso en la depresión bipolar (quetiapina y olanzapina). En el tratamiento de mantenimiento, por ahora los resultados son prometedores particularmente con la olanzapina, pero también, a juzgar por los ensayos en curso, con quetiapina y aripiprazol.

### Bibliografía

1. Tohen M, Zhang F, Taylor CC y cols. A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001; 65(1): 85-93.
2. Keck PE Jr, Mc Elroy SL, Strawoski SM y cols. Factors associated with maintenance antipsychotic treatment of patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 147-151.
3. Zárate CA, Tohen M. Antipsychotic drug treatment in first-episode mania: a 6-month longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 33-38.
4. Duman RS. Synaptic plasticity and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 7 Supl 1: S29-S34.
5. Miller DS, Yatham LN, Lam RW. Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(12): 975-980.
6. Strakowski SM, DelBello MP, Adler C. Comparative efficacy and tolerability of drug treatments for

- bipolar disorder. *CNS Drugs* 2001; 15(9): 701-18.
- Cookson J. Use of antipsychotic drugs and lithium in mania. *Br J Psychiatry Suppl* 2001; 41: S148-S156.
  - Vieta E, Herraiz M, Parramon G y cols. Risperidone in the treatment of mania: efficacy and safety results from a large, multicenter, open study in Spain. *J Affect Disord* 2002; 72: 15-19.
  - American Psychiatric Association. Work Group on Bipolar Disorder. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder revised. *Am J Psychiatry* 2002.
  - Yatham LN. The role of novel antipsychotics in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Supl 3: 10-14.
  - Bottri T, Hüe B, Hillaire-Buys D y cols. Clonazepam in acute mania: time-blind evolution of clinical response and concentrations in plasma. *J Affect Disord* 1995; 36: 21-27.
  - Meehan K, Zhang F, David S y cols. A double-blind, randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4): 389-397.
  - Keck PE, Marcus R, Tourkodimitris S y cols. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* septiembre 2003; 160(9): 1.651-1.658.
  - Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ y cols. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 759-764.
  - Green AI, Tohen M, Patel JK y cols. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 982-986.
  - Hummel B, Dittmann S, Forsthoef A, et al. Clozapine as add-on medication in the maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *Neuropsychobiology* 2002; 45 Supl 1: 37-42.
  - Brown ES, Thomas NR, Carmody T y cols. Atypical antipsychotics in bipolar and schizoaffective disorders. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34 (2): 80-1.
  - Suppes T, Webb A, Paul B y cols. 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: 1.164-1.169.
  - McElroy SL, Dessain DC, Pope HG Jr y cols. Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 411-414.
  - Tohen M, Sanger T, McElroy S y cols. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 702-709.
  - Tohen M, Jacobs T, Grundy SL y cols. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841-849.
  - Zajacka J, Weisler R, Sommerville KW. Divalproex sodium versus olanzapine for the treatment of mania in bipolar disorder. En: *Proceedings of the 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology*. Nashville, Tenn: ACNP, 2000; 257.
  - Tohen M, Baker RW, Altshuler LL y cols. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1.011-1.017.
  - Berk M, Ichim L, Brook S. Olanzapine compared to lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(6): 339-343.
  - Tohen M, Chengappa KN, Suppes T y cols. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania on patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(1): 62-69.
  - Tohen M, Zhang F, González-Pinto AM y cols. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* diciembre 2003; 60(12): 1.218-1.226.
  - Baldessarini RJ, Hennen J, Wilson M y cols. Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. *J Clin Psychopharmacol* agosto 2003; 23(4): 370-376.
  - González-Pinto A, Lalaguna B, Mosquera F y cols. Use of olanzapine in dysphoric mania. *J Affect Disord* 2001; 66(2-3): 247-253.
  - Sanger TM, Tohen M, Vieta E y cols. Olanzapine in the acute treatment of bipolar I disorder with a history of rapid cycling. *J Affect Disord* enero 2003; 73(1-2): 155-161.

30. Vieta E, Reinares M, Corbella B y cols. Olanzapine as long-term adjunctive therapy in treatment-resistant bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(5): 469-473.
31. Tohen M, Vieta E, Calabrese JR y cols. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* noviembre 2003; 60(11): 1.079-1.088. Con erratas en: *Arch Gen Psychiatry* febrero 2004; 61(2): 176.
32. Sanger TM, Grundy SL, Gibson PJ y cols. Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar disorder: an open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(4): 273-281.
33. Tohen M, Ketter TA, Zarate C y cols. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* julio 2003; 160(7): 1.263-1.271.
34. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T y cols. Olanzapine combined with mood-stabilisers in prevention of recurrence in bipolar disorder: an 18-month study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5 Supl 1: S109.
35. Tohen M, Marneros A, Bowden C y cols. Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder: a randomized double-blind controlled 12-month clinical trial. *Bipolar Disord* 2002; 5 Supl 1: 135.
36. Tohen M. Olanzapine versus placebo in relapse prevention in bipolar disorder. ACNP Meeting, Puerto Rico, 2002.
37. McIntyre, RS. Psychotropic drugs and adverse events in the treatment of bipolar disorders revisited. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Supl 3: 15-20.
38. Small JG, Hiesh SR, Arvanitis LA y cols. Quetiapine in patients with schizophrenia: a high and low-dose double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 549-557.
39. Sachs GS, Mullen JA, Devine NA, Sweitzer DE. Quetiapine versus placebo as adjunct to mood stabilizer for the treatment of acute bipolar mania. 3rd European Stanley Foundation Conference on Bipolar Disorder. September 12-14, 2002, Freiburg, Germany. *Bipol Disord* 2002; 4 Supl 1: 133.
40. Ghaemi SN, Katzow JJ. The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 11: 137-140.
41. Zarate CA Jr, Rotschild A, Fletcher KE y cols. Clinical predictors of acute response with quetiapine in psychotic mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 185-189.
42. Sajatovic M, Brescan DW, Perez DE y cols. Quetiapine alone and added to a mood stabilizer for serious mood disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 62: 728-732.
43. Vieta E, Parramon G, Padrell E y cols. Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2002; 4: 335-340.
44. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL y cols. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* octubre 2002; 41(10): 1.216-1.223.
45. Vieta E, Brecher M, Huizar K. Quetiapine monotherapy for acute mania associated with bipolar disorder. 16th ECNP Congress. Praga, septiembre 2003.
46. Jones M, Huizar K. Quetiapine monotherapy for acute mania associated with bipolar disorder (STAMP 1 and STAMP 2). *Bipolar Disord*. 2003; 5: 57 (resumen P95).
47. Dwight MM, Keck PE, Stanton P y cols. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder. *Lancet* 1994; 344: 554-555.
48. Vieta E, Goikolea JM, Corbella B y cols. Risperidone and safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a six-month, multicenter, open study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 623-630.
49. Khanna S, Vieta E, Lyons B y cols. Risperidone in the treatment of acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study of 290 patients. *Br J Psychiatry* (en prensa).
50. Hirschfeld R, Keck PE, Karcher K y cols. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week, multicenter, double-blind placebo-controlled trial. 3<sup>rd</sup> International Review of Bipolar Disorders. Múnich, 6-8 abril 2003.
51. Segal J, Berk M, Brokk S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol mania: A double-blind randomised controlled study. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21: 176-180.
52. Sachs G, Grossman F, Ghaemi N y cols. Combina-

- tion of mood-stabiliser with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1.146-1.154.
53. Yatham L, Grossman F, Augustyns I y cols. A double-blind randomized, controlled trial of mood-stabilizers plus risperidone versus placebo add-on to mood-stabilisers in the treatment of acute mania. *Br J Psychiatry* (en prensa).
54. Vieta E, Herraiz M, Fernández A y cols. Efficacy and safety of risperidone in the treatment of schizoaffective disorder: initial results from a large multicenter surveillance study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 623-630.
55. Vieta E, Gastó C, Coom F y cols. The role of risperidone in bipolar II: an open six-month study. *J Affect Disord* 2001; 67: 213-219.
56. Benabarre A, Vieta E, Colom F y cols. Treatment of mixed mania with risperidone and mood stabilizers. *Can J Psychiatry* 2001; 46(9): 866-867.
57. Vieta E, Brugue E, Goikolea JM y cols. Acute and continuation risperidone monotherapy in mania. *Hum Psychopharmacol* enero 2004; 19(1): 41-45.
58. Vieta E, Gastó C, Colom F y cols. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 172-174.
59. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S y cols. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* abril 2003; 160(4): 741-748.

**CASO CLÍNICO**

**V**arón de 24 años con historia de dos episodios maníacos con síntomas psicóticos y dos episodios depresivos, que acude a la consulta acompañado por sus padres porque presenta síntomas de reagudización maníaca, con hiperactividad, irritabilidad, ideas de grandeza, locuacidad, aumento de la sociabilidad y del interés por el sexo, de 15 días de evolución. El paciente tiene antecedentes familiares de trastorno bipolar en un tío materno y de esquizofrenia en el abuelo materno. Mala respuesta previa a haloperidol, pues presentaba notables efectos extrapiramidales incluso con dosis bajas. Había recibido tratamiento con valproato, que abandonó por aumento de peso. En el momento actual no toma ninguna medicación.