

Trastorno bipolar

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción. Definición y clasificación

III. Fisiopatología del trastorno bipolar

IV. Aspectos clínicos

V. Tratamiento

- Tratamiento del episodio maniaco agudo
- Tratamiento del episodio depresivo agudo
- Tratamiento de mantenimiento
- Tratamiento en situaciones especiales
 - Niños y adolescentes
 - Personas mayores
 - Embarazo y lactancia
- Medidas no farmacológicas
- Perspectivas de futuro

VI. El papel asistencial del farmacéutico

VII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Cada 10 de octubre se celebra el **Día Mundial de la Salud Mental**, con el objetivo de recordar la importancia de la detección temprana, el abordaje integral y el apoyo a las personas con problemas de salud mental. Haciéndose partícipe de esta efeméride, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España publica un informe monográfico sobre el **trastorno bipolar** que pone en valor el compromiso de los farmacéuticos con las personas afectadas por este problema de salud mental.

El trastorno bipolar es una enfermedad mental grave y crónica que se caracteriza por la alternancia de episodios de manía o hipomanía y de depresión, con fases de estabilidad emocional o eutimia entre ellos. En general, produce un impacto considerable sobre la vida personal de quienes lo padecen y también afecta al ámbito familiar, social y laboral. Si bien su prevalencia se estima en torno al 1-2 % de la población, con un inicio que suele producirse en la adolescencia o al inicio de la vida adulta, es un problema de salud mental que continúa siendo objeto de estigmatización y malinterpretaciones sociales que no reflejan el sufrimiento real de los pacientes ni la complejidad de su abordaje.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología del trastorno bipolar han permitido comprender mejor la heterogeneidad de la enfermedad. Su etiopatogenia es multifactorial e incluye factores genéticos, alteraciones en la neurotransmisión, disfunciones en redes neuronales de regulación emocional, alteraciones en los ritmos circadianos y fenómenos inflamatorios. En el plano clínico, los síntomas abarcan tanto la manía –caracterizada por fenómenos como la exaltación del estado de ánimo, un aumento de la energía y la impulsividad y una disminución de la necesidad de dormir– como la depresión, en la que predominan la tristeza, la anhedonia, la fatiga y un riesgo incrementado de ideación suicida. El

curso de la enfermedad es recurrente, con una elevada tasa de recaídas.

El tratamiento farmacológico constituye la base del manejo del trastorno bipolar. En la fase aguda de manía, los antipsicóticos atípicos son los fármacos de elección por su rápido inicio de acción, y en ocasiones se combinan con estabilizadores del ánimo como el litio o el valproato. Para los episodios de depresión, el uso de antidepresivos presenta mayores limitaciones que en el caso del trastorno depresivo mayor, por lo que con frecuencia se emplean también antipsicóticos como la quetiapina o antiepilépticos como la lamotrigina, habitualmente combinados con litio. En la fase de mantenimiento, el litio continúa siendo el fármaco de referencia por su eficacia en la prevención de las recaídas.

Por otra parte, las medidas no farmacológicas, como la psicoeducación, la terapia cognitivo-conductual y las intervenciones sobre hábitos de vida, complementan el tratamiento y favorecen la adherencia, un reto central dado que el incumplimiento terapéutico es un problema frecuente, que puede afectar incluso a más de la mitad de los pacientes en algún momento de un proceso terapéutico que en la mayoría de los casos se plantea de forma crónica.

En tal escenario, el farmacéutico desempeña un papel clave como profesional sanitario accesible y cercano, contribuyendo a la educación sanitaria, la detección precoz de efectos adversos, la mejora de la adherencia y la reducción del estigma. Con la publicación del presente informe técnico, este Consejo General pone de relieve la importancia de un abordaje integral, interdisciplinar y humanizado del trastorno bipolar, encaminado a promover la integración y a mejorar la calidad de vida de las personas que lo padecen y de su entorno social.

INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El **trastorno bipolar** (en adelante, **TB**) es una enfermedad mental crónica caracterizada por la alternancia de episodios de elevación del estado de ánimo (manía o hipomanía) y episodios depresivos, que condicionan de manera persistente el funcionamiento psicosocial, laboral y la calidad de vida de las personas afectadas. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que afecta a aproximadamente una de cada 200 personas, es decir, a unos 37 millones de personas en todo el mundo¹.

La alternancia entre estados de ánimo –depresión y exaltación– ha sido objeto de interés desde un punto de vista sanitario desde la Antigüedad, pero su descripción sistemática se produjo a finales del siglo XIX, cuando el psiquiatra alemán Emil Kraepelin definió la “psicosis maniaco-depresiva” como un cuadro unitario con oscilaciones entre manía y depresión, sentando las bases de la enfermedad hoy conocida como *trastorno bipolar* (Mason *et al.*, 2016). A lo largo del siglo XX el término y la conceptualización fueron evolucionando: en los años 80, la denominación “bipolar” se popularizó con las revisiones del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), y en el siglo XXI ha ganado terreno la visión de un **espectro bipolar** que incluye formas y manifestaciones atípicas.

Aunque probablemente la forma más conocida es el TB de tipo I, que cursa con episodios maníacos plenos, existen formas menos graves, como el tipo II, caracterizado por hipomanías y episodios depresivos mayores, y otras formas descritas en un continuo clínico que incluye, entre otras, el trastorno ciclotímico. Esta visión amplia está respaldada por la evidencia de que muchos pacientes presentan síntomas intermedios, mixtos o fluctuantes que no encajan completamente en una categoría rígida, pero que comparten mecanismos fisiopatológicos y respuesta a los mismos tratamientos.

El TB suele comenzar en la adolescencia tardía o en la adultez temprana, con un pico de inicio entre los 15 y 25 años. El **Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales**, en su quinta edición (**DSM-5**), publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría (AAP), establece una clasificación detallada del TB dentro del capítulo de los trastornos bipolares y relacionados. El DSM-5 mantiene la distinción entre TB I, TB II, trastorno ciclotímico y otras categorías especificadas o no especificadas, incorporando además los *especificadores* que permiten afinar la caracterización clínica (AAP, 2014).

El **TB tipo I** se define por la presencia de al menos un episodio maniaco (**Figura 1**), que puede estar precedido o seguido de episodios hipomaníacos o depresivos mayores.

Episodio maniaco:

- A. Período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objeto, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si necesita hospitalización)
- B. Durante el período anteriormente descrito, existen tres o más de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:
 - 1. Aumento de autoestima o sentimiento de grandeza
 - 2. Disminución de la necesidad de dormir
 - 3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación
 - 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad
 - 5. Facilidad de distracción
 - 6. Aumento de la actividad dirigida a un objeto (social, en el trabajo o escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo)
 - 7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (fiestas, compras impulsivas, inversiones económicas, relaciones sexuales)
- C. La alteración del estado de ánimo es suficientemente grave para causar un *deterioro importante en el funcionamiento social o laboral*, para necesitar hospitalización con el fin de evitar el daño a sí mismo o a otros, o porque existen características psicóticas
- D. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otra afección médica

Figura 1. Características del episodio maniaco asociado al trastorno bipolar de tipo I, de acuerdo al DSM-5. Tomada de (Santana *et al.*, 2019).

¹ Información disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/bipolar-disorder>.

El **TB tipo II** se diagnostica cuando existe al menos un episodio hipomaniaco (**Figura 2**) y al menos un episodio depresivo mayor, sin que se haya presentado nunca un episodio

maniaco. El episodio hipomaniaco comparte la misma fenomenología que el maniaco, pero es de menor intensidad, no provoca deterioro funcional grave ni requiere hospitalización.

Episodio hipomaniaco:

- 1) Período bien definido de estado de ánimo anormalmente y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objeto, que *dura como mínimo 4 días* y está presente la mayor parte del día, casi todos los días
- 2) Durante el período anteriormente descrito, existen tres o más de los síntomas siguientes (cuatro si el estado de ánimo es solo irritable) en un grado significativo y representan un cambio notorio del comportamiento habitual:
 1. Aumento de autoestima o sentimiento de grandeza
 2. Disminución de la necesidad de dormir
 3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener la conversación
 4. Fuga de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos van a gran velocidad
 5. Facilidad de distracción
 6. Aumento de la actividad dirigida a un objeto (social, en el trabajo o escuela, o sexual) o agitación psicomotora (es decir, actividad sin ningún propósito no dirigida a un objetivo)
 7. Participación excesiva en actividades que tienen muchas posibilidades de consecuencias dolorosas (fiestas, compras impulsivas, inversiones económicas, relaciones sexuales)
- 3) El episodio se asocia a un cambio inequívoco del funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas
- 4) La alteración del estado de ánimo y el cambio en el funcionamiento son observables por parte de otras personas
- 5) El episodio *no es suficientemente grave para causar una alteración importante del funcionamiento social o laboral, o necesitar hospitalización*. Si existen características psicóticas, el episodio es, por definición, maniaco
- 6) El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia

Figura 2. Características del episodio hipomaniaco asociado al trastorno bipolar de tipo II, de acuerdo al DSM-5. Tomada de (Santana *et al.*, 2019).

El **trastorno ciclotímico** se caracteriza por la presencia, durante al menos dos años (uno en niños y adolescentes), de numerosos periodos con síntomas hipomaniacos y depresivos que no cumplen criterios de episodios plenos.

Además, el DSM-5 contempla las categorías de **otros trastornos bipolares y relacionados especificados**² para describir cuadros que no cumplen todos los criterios pero se aproximan, como la hipomanía breve o los episodios hipomaniacos inducidos por antidepresivos, y **trastornos bipolares y relacionados no especificados**.

En paralelo al DSM-5, la **Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11)** de la OMS, vigente desde 2022, ofrece otro marco diagnóstico. La CIE-11 incluye los trastornos bipolares en el grupo de los “trastornos del ánimo” y los subdivide en:

- **TB tipo I** (definido por la presencia de al menos un episodio maniaco).
- **TB tipo II** (con al menos un episodio hipomaniaco y uno depresivo, pero sin episodios maniacos).
- **Trastorno ciclotímico**.

• **Otros trastornos bipolares especificados.**

Las **guías clínicas internacionales** (como la de la *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*, **CANMAT**, la *British Association for Psychopharmacology*, **BAP**, o la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, **WFSBP**) coinciden en reconocer la heterogeneidad clínica y subrayan que el diagnóstico es eminentemente clínico, apoyado en entrevistas estructuradas y, cuando es necesario, escalas validadas como la *Young Mania Rating Scale (YMRS)* o la *Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)*.

Con una incidencia comparable entre sexos, el TB es, a nivel epidemiológico, una causa importante de discapacidad en población joven y adulta, contribuyendo de forma destacada a la pérdida de años de vida saludable. Además, el TB se asocia con una alta comorbilidad psiquiátrica (ansiedad, abuso de sustancias) y médica (enfermedad cardiovascular, obesidad), y con un exceso de mortalidad –en buena parte relacionado con suicidio y comorbilidades médicas– en comparación con la población general. Un aspecto especialmente relevante es el riesgo de suicidio: los pacientes con TB presentan tasas de intento y muerte por

² La introducción de **especificadores clínicos** (con características mixtas, con ciclo rápido, con ansiedad, con características melancólicas, psicóticas, estacionales, periparto, etc.) permite

una caracterización más detallada del curso clínico y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas.

suicidio mucho más altas que la población general. En la literatura se reportan cifras de intentos de suicidio en un porcentaje considerable de pacientes (varios estudios y metaanálisis indican prevalencias de intentos de suicidio entre el 20-60 %, según las series), y un riesgo de muerte por suicidio notablemente aumentado (Dome *et al.*, 2019), lo que subraya la necesidad de un manejo clínico riguroso, de un cribado activo y de medidas preventivas específicas. Estos factores impactan negativamente en la esperanza de vida de los pacientes afectados por el TB. En una reciente revisión sistemática se ha estimado una media de 5,9 años de vida perdidos por causas naturales y de 5,7 años por causas no naturales – entre las que se encontraría, por ejemplo, el suicidio– (Chan *et al.*, 2022). Por todo ello, la carga clínica y social del TB es elevada, y conlleva importantes implicaciones para los sistemas sanitarios.

En España, las cifras disponibles varían según los criterios diagnósticos empleados y el diseño y metodología de cada estudio (entrevistas estructuradas, cribados, tratamiento con litio, etc.). En estudios regionales y poblacionales se han observado cifras diversas: por ejemplo, un estudio epidemiológico transversal con datos de 5068 sujetos en Cataluña (aplicando criterios DSM-5 en una muestra de pacientes de ≥ 45 años) encontró una prevalencia de TB del 3,0 % (desagregando por subtipos: un 0,3 % correspondería al TB tipo I, un 0,9 % al TB tipo II y el 1,8 % restante correspondería a otros subtipos de TB)

(Calvó-Perxas *et al.*, 2015). Por otro lado, estimaciones basadas en el tratamiento con litio han sugerido cifras más bajas para el TB de tipo I, con alrededor de 70 casos/100 000 habitantes (o un 0,07 %), si bien estos datos son algo más antiguos (Criado-Álvarez, 2000). No obstante, estos datos presentan importantes limitaciones, pues no todos los pacientes diagnosticados son tratados con litio ni integran casos no diagnosticados.

En cualquier caso, se asume que existe un importante subdiagnóstico. Factores como el estigma, el acceso desigual a los servicios de salud mental o presentaciones atípicas con síntomas mixtos o hipomanía no reconocida, dificultan que todos los casos sean diagnosticados.

Desde una perspectiva económica, estudios realizados en España indican que los ingresos hospitalarios constituyen una parte sustancial del coste del TB, a lo que se añade un impacto significativo en la productividad laboral. Estudios de utilización de recursos muestran costes directos elevados por hospitalización y tratamiento farmacológico, de alrededor de 4500 € por paciente y episodio; además, el coste indirecto por absentismo o incapacidad laboral incrementa notablemente la carga global (Tafalla *et al.*, 2010). Cifras similares se obtuvieron en el estudio MANACOR en Cataluña, donde se estimó un coste directo medio por episodio maniaco de 4771 € (Hidalgo-Mazzei *et al.*, 2015).

FISIOPATOLOGÍA DEL TRASTORNO BIPOLAR

El TB es una enfermedad psiquiátrica compleja que resulta de la interacción entre factores genéticos, neurobiológicos, inmunológicos y ambientales. En este sentido, su fisiopatología debe entenderse como un entramado de mecanismos que afectan a la neurotransmisión, la plasticidad neuronal, la regulación de los ritmos biológicos y la respuesta al estrés. En las últimas décadas, las investigaciones han permitido pasar de **modelos puramente monoaminérgicos** hacia concepciones más integradoras, en las que convergen la susceptibilidad asociada a determinadas alteraciones genéticas, disfunciones en sistemas de señalización intracelular y modificaciones epigenéticas ligadas al ambiente (Grande *et al.*, 2016; Oliva *et al.*, 2024). En conjunto, los datos apoyan la visión del TB como un proceso progresivo en el que los mecanismos patológicos tienden a acentuarse con el tiempo si no se aplican estrategias terapéuticas eficaces.

Los estudios familiares, de gemelos y de adopción han demostrado de manera consistente una fuerte **contribución genética** en la etiología del TB. Se ha estimado una alta heredabilidad (de en torno al 90 % en estudios de gemelos), lo que convierte al TB en uno de los trastornos psiquiátricos con mayor carga genética (Craddock *et al.*, 2013). El riesgo de desarrollar el trastorno en familiares de primer grado se sitúa en torno al 7-10 %, frente a una prevalencia poblacional cercana al 1 %, y se eleva al 40-70 % en gemelos monocigóticos.

En relación con posibles genes afectados, los estudios de asociación han señalado de forma consistente a variantes en genes que codifican para proteínas relevantes para la neurotransmisión y la plasticidad neuronal. Destacan el gen **CACNA1C**, que codifica para una subunidad del canal de calcio dependiente de voltaje de tipo L y se asocia con la regulación de la excitabilidad neuronal (Ferreira *et al.*, 2008), y el gen **ANKK3**, implicado en la estabilidad de los nódulos de Ranvier y la conducción del impulso nervioso (Holmgren *et al.*, 2022). Asimismo, el polimorfismo **V66M** en el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (**BDNF**) ha mostrado asociaciones con la vulnerabilidad al TB y con el curso clínico de la

enfermedad (Notaras *et al.*, 2020; Srikantamurthy *et al.*, 2024).

Los estudios de asociación del genoma completo (del inglés *Genome-wide association study*, GWAS) han permitido ampliar este mapa genético, identificando *loci* adicionales en regiones cromosómicas vinculadas a la neurotransmisión, a canales iónicos o a la regulación del calcio intracelular (Stahl *et al.*, 2019; Koromina *et al.*, 2025). Sin embargo, la variabilidad explicada por cada *locus* es pequeña, lo que refuerza la idea de que el TB es una condición multifactorial.

Durante mucho tiempo, la fisiopatología del TB se explicó en términos de la **hipótesis monoaminérgica**, centrada en la desregulación de la dopamina, la serotonina y la noradrenalina. Según este modelo, los episodios maníacos estarían vinculados a un exceso de neurotransmisión dopaminérgica, mientras que los episodios depresivos reflejarían un déficit en la misma (Ashok *et al.*, 2017). Aunque esta hipótesis es insuficiente para explicar el conjunto de la etiopatogenia del TB, sigue considerándose un punto de partida válido.

Además de las monoaminas, se han descrito alteraciones en los sistemas **glutamatérgico y gabaérgico**. Estudios de espectroscopía por resonancia magnética han mostrado incrementos en metabolitos glutamatérgicos en la corteza prefrontal durante episodios maníacos, lo que sugiere un estado de hiperexcitabilidad cortical (Duman *et al.*, 2019). En paralelo, se han identificado deficiencias en la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA, que contribuiría a la desregulación de los circuitos excitatorios-inhibitorios.

Un aspecto interesante es que algunos de estos cambios parecen ser **fase-dependientes**. Por ejemplo, en fases maníacas se detectan hiperactivaciones límbicas, mientras que en la depresión predomina la hipoactividad prefrontal (Pomarol-Clotet *et al.*, 2015), reforzando la concepción del trastorno como un estado dinámico más que estático.

La **plasticidad sináptica** también se encuentra comprometida en el TB. Como se ha indicado previamente, el BDNF podría actuar como

biomarcador de la progresión, y se trata de un factor clave para la supervivencia neuronal y la consolidación de la memoria. El BDNF se encuentra disminuido en fases agudas del trastorno y tiende a normalizarse con la remisión clínica de la manía, aunque no en el caso de remisión de la depresión (Fernandes *et al.*, 2015).

A nivel de señalización intracelular, diversas vías se han implicado en la fisiopatología del TB, en particular la inhibición de la **glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3)** en la vía Wnt, una diana molecular del litio, prototipo de tratamiento estabilizador del ánimo (Muneer, 2017).

Por otro lado, las técnicas de neuroimagen han sido fundamentales para comprender los cambios estructurales y funcionales asociados al TB. Los estudios de resonancia magnética han mostrado consistentemente una reducción del volumen en regiones de la **corteza prefrontal** implicadas en la regulación de la cognición y la emoción (Massalha *et al.*, 2023).

Las alteraciones en los ritmos circadianos constituyen uno de los hallazgos más robustos en relación con el TB. Los pacientes suelen presentar irregularidades en los patrones de sueño-vigilia, mayor sensibilidad a cambios en los horarios y una marcada estacionalidad en la recurrencia de los episodios. Desde el punto de vista molecular, se han identificado asociaciones con variantes en genes como **CLOCK**, **ARNTL** y **PER3**, los cuales regulan la oscilación de los ritmos circadianos (McCarthy *et al.*, 2022). Estas alteraciones pueden traducirse en una inestabilidad de los ritmos biológicos, lo que a su vez impacta en la regulación del estado de ánimo.

En los últimos años, las investigaciones han situado a la inflamación y la respuesta inmunitaria como componentes clave en la fisiopatología del TB. Numerosos estudios han mostrado que los pacientes presentan niveles elevados de **citocinas proinflamatorias**, como interleucina-6 (IL-6) o factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína C reactiva (PCR), tanto durante los episodios agudos como en fases de eutimia o estado de ánimo normal (Poletti *et al.*, 2024). Además, en estudios *post mortem* y de neuroimagen se ha observado un aumento de la activación de la **microglía** en cerebros de pacientes con TB, un hallazgo que respalda la hipótesis de una neuroinflamación persistente (Haarman *et al.*, 2014). Por último, la evidencia de un mayor riesgo de desarrollo de **comorbilidades con componente inflamatorio**, como la diabetes tipo 2 o las enfermedades cardiovasculares, refuerza la idea de un fenotipo inflamatorio (Jones *et al.*, 2021).

Aunque el TB tiene una fuerte base genética, se asume que los **factores ambientales y psicosociales** desempeñan un papel decisivo en su aparición y curso. Los **acontecimientos vitales estresantes**, en especial aquellos vinculados con traumas infantiles, se asocian con la primera manifestación de la enfermedad y con recaídas posteriores (Hosang *et al.*, 2024). A partir de toda esta evidencia, se ha propuesto el **modelo de vulnerabilidad-estrés** (o de diátesis-estrés), según el cual individuos con predisposición genética desarrollan el trastorno tras la exposición a factores ambientales adversos, como el estrés o el consumo de sustancias (Kemner *et al.*, 2015).

ASPECTOS CLÍNICOS

El TB se caracteriza por la alternancia de episodios de alteración del estado de ánimo que incluyen fases de manía o hipomanía, fases depresivas y, en muchos casos, episodios mixtos. Además de estas manifestaciones nucleares, el trastorno presenta un amplio rango de síntomas cognitivos, conductuales y somáticos que condicionan el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes.

La **manía** se define como un estado de ánimo persistentemente elevado, expansivo o irritable, acompañado de un aumento anormal de la actividad o energía. Los síntomas incluyen autoestima exagerada o grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, verborrea, incremento de la actividad dirigida a objetivos y conductas de riesgo (AAP, 2014). A diferencia de la manía, la hipomanía presenta una sintomatología similar pero menos intensa y sin provocar deterioro social o laboral grave ni requerir hospitalización. La distinción entre ambas fases tiene gran relevancia clínica, ya que marca la diferencia entre el diagnóstico de TB de tipo I y II.

Los **episodios depresivos** en el TB comparten características con la depresión mayor, incluyendo ánimo bajo, anhedonia, alteraciones del sueño y apetito, fatiga, dificultad de concentración, sentimientos de inutilidad o culpa e ideación suicida (Grande *et al.*, 2016). Sin embargo, algunos síntomas pueden sugerir la naturaleza bipolar de la depresión: mayor frecuencia de hipersomnia, aumento del apetito o labilidad emocional. Los episodios depresivos son, en general, más frecuentes y de mayor duración que los episodios maníacos, constituyendo la mayor carga sintomática de la enfermedad (Tondo *et al.*, 2017).

Los **estados mixtos** se caracterizan por la presencia simultánea o en rápida alternancia de síntomas maníacos o hipomaniacos con síntomas depresivos. Estos cuadros se asocian a mayor gravedad clínica, riesgo elevado de suicidio, peor respuesta al tratamiento y mayor frecuencia de hospitalizaciones.

Más allá de los episodios agudos, los pacientes con TB presentan **déficits cognitivos persistentes**, incluso en periodos de eutimia. Estos incluyen alteraciones de la memoria, la

atención o las funciones ejecutivas (Huang *et al.*, 2023). Tales alteraciones contribuyen al deterioro funcional y explican en parte el elevado riesgo de exclusión social que sufren los pacientes con TB.

En la mayoría de estudios se ha observado una edad bimodal de inicio, con una frecuencia máxima entre los 28 y 44 años, y una disminución del riesgo a partir de los 50. Sin embargo, alrededor de un 10 % de los pacientes con TB son diagnosticados más allá de los 50 años. El primer episodio puede ser depresivo o maniaco, aunque es más común que la enfermedad debute con un episodio depresivo, lo que complica el diagnóstico inicial. El curso de la enfermedad se caracteriza por recurrencias frecuentes, con intervalos variables de eutimia. La duración de los episodios puede oscilar desde semanas hasta meses, y la frecuencia tiende a aumentar con el tiempo en algunos pacientes. Existe evidencia de que el TB es una enfermedad progresiva, con fenómenos de “neuroprogresión” que implican mayor gravedad clínica, aumento de la resistencia al tratamiento y deterioro cognitivo y funcional a medida que se acumulan episodios (Kapczinski *et al.*, 2014). En este sentido, la intervención temprana adquiere una importancia capital para prevenir la cronificación y las complicaciones a largo plazo.

Las **comorbilidades** son frecuentes en el TB y contribuyen a su complejidad clínica. Entre ellas destacan los trastornos de ansiedad, que afectan hasta al 50 % de los pacientes, incluyendo trastorno de pánico, ansiedad generalizada, fobia social y trastorno obsesivo-compulsivo. Estas comorbilidades se asocian con un peor pronóstico, mayor riesgo suicida y menor respuesta a los tratamientos.

El consumo de sustancias es otra comorbilidad muy prevalente, especialmente el alcohol, el cannabis y la cocaína. Se estima que entre el 40 % y el 60 % de los pacientes con TB han presentado abuso o dependencia de alguna sustancia a lo largo de su vida (Preuss *et al.*, 2021). Esta relación es bidireccional: el consumo de sustancias puede precipitar episodios, mientras que la inestabilidad afectiva aumenta la vulnerabilidad a la adicción.

El **diagnóstico** del TB se basa en la identificación de episodios afectivos característicos. Los criterios del DSM-5 requieren al menos un episodio maniaco para el diagnóstico de TB tipo I, mientras que el TB tipo II se define por la presencia de al menos un episodio hipomaniaco y un episodio depresivo mayor, sin que haya habido manía.

Para poder establecer el diagnóstico es importante descartar que la clínica esté producida por alguna sustancia (drogas estimulantes, levodopa, corticosteroides) o por afectación orgánica (enfermedad tiroidea, esclerosis múltiple, neurosífilis, lesión subcortical o cortical).

En el DSM-5 se ha incluido además el concepto de **episodio mixto**. Se caracteriza por la presencia de al menos tres síntomas del polo opuesto al que se encuentra la polaridad predominante del episodio agudo. Es decir, se combinan simultáneamente síntomas maníacos y depresivos, predominando unos u otros. Su aparición complica el manejo clínico. Además, se ha objetivado un riesgo mayor de tentativas autolíticas, por lo que, en estos pacientes, siempre se debe preguntar por ideación e intencionalidad suicida. El aislamiento social, el abuso de sustancias, la clínica psicótica, los trastornos de personalidad, la historia familiar de suicidio y antecedentes propios de tentativa son factores que aumentan el riesgo de suicidio.

La **ciclación rápida** se define por cuatro o más episodios de depresión, manía, episodios mixtos o hipomanía en un año. Los episodios pueden estar separados por remisiones parciales

o totales de un mínimo de dos meses, o por un cambio a un episodio de la polaridad opuesta. El riesgo es mayor en mujeres, pacientes con diagnóstico de TB II, enfermedad hipotiroidea concurrente y en casos de inadecuada respuesta al litio.

El diagnóstico del TB en menores de edad es controvertido, aunque este puede realizarse en niños o adolescentes que presenten clínica de euforia y de grandiosidad anormal durante un periodo, y deben ser valorados por un equipo multidisciplinario experto en este ámbito. En el DSM-5 se recoge el diagnóstico de trastorno por **desregulación disruptiva del estado de ánimo**, aplicable a niños que presentan marcada irritabilidad, con ataques de cólera, como respuesta a estresores comunes.

Las fases agudas del TB, tanto manía como depresión, pueden acompañarse de **clínica psicótica**. Esta sintomatología suele ser congruente con el estado de ánimo: delirio megalomaniaco o de grandeza en caso de la hipertimia, o delirios de minusvalía en el caso del ánimo deprimido. Sin embargo, en una minoría, la clínica psicótica puede ser incongruente con el estado de ánimo, aunque muchos de estos casos acaban recibiendo un diagnóstico de trastorno esquizoafectivo. Este diagnóstico sigue siendo controvertido, existiendo autores que lo sitúan en la órbita de los trastornos bipolares y autores que consideran que es una forma clínica de la esquizofrenia. Según el DSM-5, debe cumplir criterios de esquizofrenia fuera de los episodios de clínica afectiva.

TRATAMIENTO

El tratamiento del TB (Tabla 1) debe plantearse desde una perspectiva integral que contemple la fase aguda, la prevención de recaídas y la atención a las comorbilidades. En la práctica clínica, se distinguen el manejo de los episodios agudos de manía, depresión o mixtos y la fase de mantenimiento a largo plazo. En **fase aguda**, el objetivo primordial es lograr una rápida reducción de la sintomatología que permita la estabilización conductual, la mejora

funcional y la reducción del riesgo de daño (propio o a terceros). La elección terapéutica debe individualizarse teniendo en cuenta la gravedad clínica, el subtipo de episodio, la historia farmacológica previa, las comorbilidades y el perfil de efectos adversos de los fármacos. Por su parte, en **fase de mantenimiento** el tratamiento farmacológico tiene el objetivo fundamental de reducir el riesgo de recaída.

Tabla 1. Resumen de los fármacos que cuentan con indicación autorizada en el tratamiento del TB en España.

Grupo terapéutico	Fármaco	Mecanismo de acción en TB	Características
Antipsicóticos típicos	Haloperidol, loxapina.	Antagonismo sobre receptores D2 de la dopamina.	Eficaces en manía aguda; inicio rápido de acción; limitados por efectos extrapiramidales y riesgo de discinesia tardía.
Antipsicóticos atípicos	Aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona.	Antagonismo sobre receptores 5-HT _{2A} de la serotonina.	Eficaces en manía y depresión bipolar; mejor tolerabilidad neurológica que antipsicóticos típicos; riesgo metabólico variable.
Compuestos de litio*	Carbonato de litio.	Desconocido**. Probablemente asociado con la inhibición de la glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK3).	Referencia clásica en trastorno bipolar; eficacia probada en prevención de recaídas y probablemente en suicidio; requiere monitorización por estrecho margen terapéutico.
Antiepilépticos	Carbamazepina, lamotrigina, valproato.	Desconocido**. Probablemente relacionado con el bloqueo de canales de sodio.	Opciones de estabilización del ánimo; eficacia variable según fase; riesgo de interacciones y perfil de seguridad a vigilar. Carbamazepina y valproato son teratógenos.

* Aunque en la clasificación ATC de la OMS el carbonato de litio se clasifica como un antipsicótico, sus características farmacológicas difieren sustancialmente tanto de los antipsicóticos típicos como atípicos, y por este motivo se presenta de manera separada en esta tabla.

** Tanto para el carbonato de litio como para los antiepilépticos se conocen distintos efectos con potencial farmacológico, pero por ahora no está completamente elucidado su mecanismo de acción en TB.

Tratamiento del episodio maniaco agudo

En los episodios de manía aguda, el objetivo inicial es controlar rápidamente la agitación, los síntomas psicóticos y el deterioro conductual, garantizando la seguridad del paciente y de su entorno. La elección del fármaco debe considerar el balance entre eficacia y

tolerabilidad, así como el potencial impacto en la evolución posterior de la enfermedad.

Las guías de práctica clínica del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomiendan que el abordaje inicial incluya medidas no farmacológicas (entorno calmado,

reducción de estímulos) y la evaluación de seguridad/riesgo (suicidio, comportamiento agresivo). En pacientes que no estén tomando un estabilizador del ánimo o antipsicótico, se recomienda ofrecer haloperidol, olanzapina, quetiapina o risperidona, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, comorbilidades y antecedentes de respuesta o efectos adversos. Si el primer antipsicótico es mal tolerado o ineficaz, se debe cambiar por otro de los citados; si la respuesta es insuficiente, considerar añadir litio; si el litio no se considera adecuado, se puede valorar la introducción de valproato. Si la manía surge mientras el paciente toma un antidepresivo en monoterapia, se aconseja valorar suspender el antidepresivo y tratar con un antipsicótico (NICE, 2025). Para manías prolongadas, graves o amenazantes para la vida, se contempla la terapia electroconvulsiva (TEC).

Los **antipsicóticos** constituyen la piedra angular del tratamiento de la manía aguda, especialmente en episodios graves, con síntomas psicóticos o alteraciones conductuales importantes. Han demostrado eficacia en diversos ensayos controlados aripiprazol, asenapina, cariprazina, haloperidol, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona (Kishi *et al.*, 2022).

Entre ellos, los más utilizados son antipsicóticos atípicos como olanzapina, risperidona y quetiapina. El haloperidol, neuroléptico clásico, presenta alta eficacia antimaniaca, pero se asocia a un elevado riesgo de síntomas extrapiramidales y discinesias tardías, lo que ha llevado a priorizar el uso de antipsicóticos atípicos. Por su parte, los antipsicóticos atípicos ofrecen mejor perfil neurológico, pero se vinculan a efectos metabólicos (aumento de peso, dislipemia, resistencia a la insulina) cuya magnitud varía según el fármaco concreto: olanzapina y quetiapina presentan mayor riesgo, mientras que este es más bajo con aripiprazol o ziprasidona. Además, pueden producir sedación, hipotensión ortostática o prolongación del intervalo QT.

El **litio**, en forma de carbonato (Figura 3), y algunos **anticonvulsivantes** (principalmente valproato, aunque también carbamazepina y lamotrigina) son tratamientos fundamentales de la manía, con eficacia probada en numerosos estudios. No obstante, presentan un inicio

de acción más lento que los antipsicóticos, por lo que se recomiendan en episodios menos graves o como parte de un plan de continuidad hacia el mantenimiento. Un metaanálisis comparativo situó al litio y los antiepilépticos como menos eficaces que los antipsicóticos en el control rápido de la sintomatología maniaca (Yildiz *et al.*, 2015). Aun así, su uso temprano resulta esencial para la prevención de recaídas. La eficacia del litio en combinación con valproato es superior a la del litio o el valproato en monoterapia, por lo que su uso combinado es una estrategia habitual en casos de respuesta parcial a monoterapia o de elevada gravedad clínica.

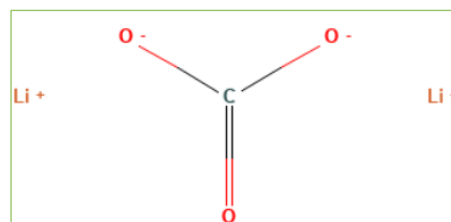


Figura 3. Estructura química del carbonato de litio.

La **TEC** se considera una opción en manía resistente, en mujeres embarazadas y en situaciones de urgencia, cuando se precisa una respuesta rápida o el paciente presenta alto riesgo vital (Perugi *et al.*, 2017). Aunque los datos son limitados debido a la exclusión frecuente de estos pacientes en ensayos clínicos, en la práctica se han reportado tasas elevadas de respuesta y remisión.

En caso de que el paciente presente agitación psicomotriz, la medicación se administrará por vía parenteral. Sin embargo, en la medida de lo posible, es preferible recurrir en estos casos a los moduladores del GABA (benzodiazepinas). Las benzodiazepinas más utilizadas, por ser las más eficaces y seguras, son diazepam, lorazepam y clonazepam. Se recomienda que estas sean utilizadas en el momento agudo, a pesar de no presentar agitación, ya que además de tener efecto sedativo, ayudan a promover el sueño, que se encuentra alterado durante el episodio maniaco agudo. Este tratamiento se debe ir retirando gradualmente a medida que se obtenga la remisión de los síntomas que justificaron su empleo.

También, la dosis de los fármacos utilizados en el momento agudo, sobre todo los

antipsicóticos, debe ir disminuyéndose una vez se establezca la remisión de los síntomas, y preferiblemente después de 8 semanas o más de eutimia. En caso de que el tratamiento sea bien tolerado y efectivo en la fase aguda, se puede continuar como tratamiento de mantenimiento. No obstante, en general se prefiere

introducir un estabilizador del ánimo, ya sea el litio o el valproato.

En los episodios mixtos han demostrado eficacia olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina, pero existen pocos estudios para establecer la superioridad de alguno de los fármacos respecto al resto.

Tratamiento del episodio depresivo agudo

El tratamiento de los episodios depresivos en el TB es complejo, presentando características que lo diferencian del trastorno depresivo mayor. La clínica depresiva asociada al TB tiende a tener una duración más prolongada que los episodios maníacos, un mayor riesgo de suicidio, tasas más altas de remisión parcial y se relaciona con una peor funcionalidad social entre episodios. Además, es frecuente la aparición de síntomas atípicos como hiperfagia e hipersomnia. Por estos motivos, el abordaje de la depresión asociada al TB representa un importante reto terapéutico.

Los datos disponibles para guiar el tratamiento de los episodios depresivos son más limitados que los disponibles para la manía. Existen pocos ensayos clínicos aleatorizados y controlados específicos, lo que ha obligado en ocasiones a extrapolar datos de la depresión unipolar. Esto explica las divergencias en cuanto a la elección de primera línea en la práctica clínica. Las guías NICE, en su versión más actualizada, priorizan a nivel farmacoterapéutico ofrecer quetiapina o bien fluoxetina más olanzapina; si el paciente ya toma litio y los niveles son bajos, se debe optimizar primero la litemia y, en caso necesario, añadir fluoxetina más olanzapina o quetiapina; si toma valproato, se puede considerar aumentar la dosis y, si no hay respuesta, añadir fluoxetina más olanzapina o quetiapina; otras opciones incluyen añadir olanzapina sola o añadir lamotrigina (NICE, 2025).

En referencia a los antipsicóticos, la quetiapina, con dosis de 300-600 mg/día produce una larga y temprana atenuación de los síntomas depresivos en pacientes con TB tipo I y II en comparación con placebo. El tratamiento de mantenimiento con quetiapina se relaciona con menores tasas de episodios maníacos, episodios mixtos y depresión. Sin embargo, a

estas dosis los pacientes con frecuencia presentan somnolencia y sedación, lo que provoca, en muchas ocasiones, el abandono del tratamiento. Además, aumenta el riesgo de desarrollar un síndrome metabólico, evidenciándose en un plazo de unas ocho semanas aumento de peso, de triglicéridos y de la glucosa en sangre. Esto se sumaría al riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares que *per se* presentan los pacientes con TB.

Olanzapina es efectiva como antidepresivo en el TB tipo I en comparación con placebo. La combinación de olanzapina con fluoxetina también ha mostrado efectividad frente a placebo. Sin embargo, los efectos secundarios son similares o incluso superiores a los de la quetiapina.

La lurasidona es un antipsicótico atípico autorizado para tratar la esquizofrenia que ha presentado eficacia para el tratamiento de la depresión bipolar, tanto en monoterapia como en combinación con litio o valproato. Además, produce mínimos cambios en el peso, en los niveles de triglicéridos y en la glucemia. Sus efectos adversos más destacados son la acatisia y la somnolencia.

En el momento actual no hay pruebas de la eficacia de aripiprazol en monoterapia en el tratamiento de la depresión bipolar aguda.

Los antidepresivos son comúnmente prescritos en personas con depresión bipolar (alrededor del 35-40 % de los pacientes); sin embargo, su uso es controvertido debido a la escasez de estudios. Se ha descrito, en numerosas ocasiones, que los antidepresivos son ineficaces para la depresión bipolar y que provocan desestabilización en el estado de ánimo, produciendo viraje hacia manía. Por tanto, debería evitarse la utilización de antidepresivos

en monoterapia. En caso de utilizarse, se preferirá un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS; por ejemplo, sertralina, fluoxetina, citalopram o escitalopram), porque parecen presentar menor riesgo de viraje que los duales (venlafaxina o duloxetina) o los antidepresivos tricíclicos, y siempre acompañado de un fármaco antimaniaco. No obstante, aunque el riesgo de viraje a manía durante el tratamiento con antidepresivos en pacientes con TB es un aspecto de preocupación claramente establecido, no está tan claro que un fármaco concreto se asocie con mayor riesgo y, por ejemplo, en una revisión sistemática recientemente publicada, no se han observado diferencias estadísticamente significativas a este respecto (Oliva *et al.*, 2025).

Se recomienda el uso de antidepresivos en monoterapia en los pacientes con TB tipo II siempre que se realice una vigilancia estrecha para detectar el posible viraje a hipomanía, episodios mixtos o síntomas de agitación. No se recomienda el uso de antidepresivos en

pacientes con ciclación rápida que hayan tenido recientemente un episodio maniaco/hipomaniaco o que presenten sintomatología mixta.

El tratamiento de la depresión con litio o con los anticonvulsivantes clásicos cuenta con importantes limitaciones. Por su parte, el tratamiento con lamotrigina resulta prometedor en la prevención de recaídas, aunque no tanto en el tratamiento agudo (Bobo, 2017). La **combinación de lamotrigina con litio** ha demostrado cierta eficacia, y la combinación de **litio con quetiapina** también puede ser una alternativa.

En cuanto a la **TEC**, se ha objetivado eficacia en la depresión grave. Dado que se ha visto que la TEC es efectiva en ambos polos afectivos, podría considerarse una buena opción en los episodios mixtos.

Existen otros tratamientos, como los agonistas dopaminérgicos o el modafinilo, siendo su uso poco común debido a la escasez de pruebas de eficacia en estos casos.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento del TB constituye un pilar esencial de la estrategia terapéutica, dado que la enfermedad se caracteriza por una elevada tasa de recaídas, tanto en la fase maniaca como en la depresiva. La intervención farmacológica debe entenderse como un **abordaje a largo plazo** y, en la mayoría de los pacientes, de carácter indefinido. A este componente se suman intervenciones psicoeducativas, psicoterapéuticas y medidas de control de comorbilidades con el fin de optimizar la adherencia, reducir el riesgo de recaídas y mejorar la funcionalidad global. La psicoeducación, en particular, se ha consolidado como una herramienta útil para entrenar a los pacientes o sus cuidadores en la detección precoz de síntomas prodrómicos, manejar factores de estrés que pueden actuar como desencadenantes y reforzar la adherencia, así como para reducir el abuso de sustancias.

La discontinuación del tratamiento debe valorarse con suma cautela, ya que se asocia a un elevado riesgo de recaída, especialmente en pacientes con antecedentes de episodios graves, ciclación rápida o síntomas residuales.

Solo podría contemplarse en situaciones excepcionales –por ejemplo, en pacientes sin nuevos episodios durante al menos 4 años, sin antecedentes de complicaciones graves y con buena funcionalidad–, aunque incluso en estos casos el pronóstico es incierto.

Las guías del NICE (2025) mantienen al **litio como primera opción** en el tratamiento de mantenimiento. Si el litio es ineficaz, mal tolerado o no apropiado (por ejemplo, por rechazo a controles de niveles plasmáticos), se puede considerar el uso de antipsicóticos como aripiprazol, olanzapina, quetiapina o risperidona. Si un antipsicótico no es suficiente, se debe valorar la combinación con valproato o con litio.

Así, el litio continúa siendo el fármaco de referencia en el tratamiento de mantenimiento del TB, pues múltiples estudios y la experiencia clínica de las últimas décadas lo sitúan como el estabilizador del ánimo más eficaz, especialmente en la prevención de episodios maniacos –en menor medida, también de los depresivos–. Además, aunque se requiere de pruebas más robustas, parece eficaz en la reducción del

riesgo de suicidio (Tondo *et al.*, 2024). No obstante, requiere monitorización periódica, dado su estrecho margen terapéutico: debe estar por encima de 0,6 mmol/l para ser efectivo y no superar los 0,8 mmol/l en el tratamiento de mantenimiento. En caso de recaída se puede elevar la dosis hasta alcanzar 1,2 mmol/l, siempre que sea bien tolerado por el paciente. La monitorización de la litemia debe realizarse cada 3 meses el primer año y, posteriormente, cada 6 meses, acompañada de controles de función renal, tiroidea y, en algunos casos, electrocardiograma anual. Aunque existe controversia sobre la posología, la administración en dosis única nocturna parece mejorar la adherencia y reducir el riesgo de nefrotoxicidad. Entre los efectos adversos del litio destacan temblor fino, poliuria y polidipsia por alteraciones renales, disfunción tiroidea e incremento de peso.

El **valproato** constituye una alternativa válida, particularmente en varones o en mujeres fuera de la edad fértil –dado el alto riesgo teratogénico–, e incluso puede plantearse en una estrategia combinada. Si bien es menos eficaz que el litio, especialmente en la prevención de la fase depresiva, la combinación litio-valproato es superior al valproato en monoterapia. El abandono del valproato conlleva, como en el caso del litio, un aumento en el riesgo de recaídas. El valproato puede inducir aumento de peso, alteraciones digestivas y hepatotoxicidad, además de la mencionada teratogenicidad.

La **carbamazepina** es menos efectiva y menos utilizada por sus interacciones farmacológicas debidas a su fuerte efecto como inductor enzimático; sin embargo, puede valorarse en pacientes refractarios al litio o valproato, teniendo en cuenta que es también teratogénica. La oxcarbazepina no ha demostrado ventajas claras en este contexto. Por su parte, la **lamotrigina** es una opción útil en la prevención de

episodios depresivos, aunque con escaso efecto sobre la manía. Está particularmente indicada en pacientes en los que predomina la fase depresiva, ya sea en monoterapia en TB tipo II o en combinación con litio en TB tipo I, pero no cuenta con indicación en el tratamiento de los episodios agudos, ni depresivos ni maníacos. La lamotrigina es mejor tolerada que el valproato o la carbamazepina, aunque puede producir *rash* benigno, alteraciones de la visión (visión borrosa o doble), sedación, mareos y trastornos gastrointestinales.

Entre los **antipsicóticos atípicos**, la quetiapina y la olanzapina son opciones eficaces en la prevención de recaídas, aunque la olanzapina se asocia con un perfil metabólico desfavorable. El aripiprazol y la risperidona –esta última sobre todo en formulación inyectable de liberación prolongada– han demostrado eficacia en la prevención de recaídas maniáticas, con menor impacto en la fase depresiva (Kishi *et al.*, 2020). El uso de formulaciones inyectables de larga duración representa una estrategia especialmente útil en pacientes con baja adherencia.

El papel de los antidepresivos en mantenimiento sigue siendo controvertido. Aunque se emplean en la práctica clínica, particularmente en pacientes con polaridad depresiva predominante, su uso prolongado debe valorarse de manera individual. Se recomienda, en caso de utilizarlos, asociarlos siempre a un fármaco con acción antimaniaca (litio, valproato o un antipsicótico) y evitar su uso en monoterapia.

En casos resistentes, la clozapina constituye una alternativa, especialmente en combinación con litio o valproato. De manera excepcional, puede considerarse la terapia electroconvulsiva de mantenimiento en pacientes con buena respuesta previa y escasa respuesta farmacológica.

Tratamiento en situaciones especiales

Niños y adolescentes

El TB en población pediátrica plantea retos diagnósticos y terapéuticos, ya que los síntomas pueden solaparse con otros trastornos del neurodesarrollo o de la conducta. Varios

ensayos clínicos han demostrado la eficacia de ciertos antipsicóticos atípicos: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona han mostrado superioridad frente a placebo en la reducción de síntomas maniáticos en niños y adolescentes (Vita *et al.*, 2025). El litio

puede presentar una efectividad algo menor que en adultos. Por su parte, el valproato muestra eficacia limitada y un perfil de seguridad menos favorable.

Para la depresión bipolar pediátrica, los datos de eficacia son escasos. La guía NICE recomienda iniciar tratamiento psicológico durante al menos 3 meses en casos leves, siguiendo la extrapolación de estudios en depresión unipolar. En casos moderados o graves, puede plantearse el tratamiento farmacológico siguiendo el modelo adulto, con dosis ajustadas y monitorización estrecha de los efectos adversos. El abordaje integral debe incluir la atención a comorbilidades frecuentes (TDAH, ansiedad, consumo de sustancias), ya que su manejo mejora la evolución global.

Personas mayores

El tratamiento es el mismo que para adultos, pero teniendo en cuenta que las personas mayores son más susceptibles a las reacciones adversas y presentan una reducción en el aclaramiento hepático y renal. Por ello, se deben usar dosis inferiores y realizar una mayor vigilancia.

Asimismo, es importante tener en cuenta que en personas ancianas son más frecuentes las **intoxicaciones agudas por litio** relacionadas con una baja ingesta hídrica (por ejemplo, en periodos de calor intenso), con episodios de diarrea o con interacciones medicamentosas (diuréticos, ISRS, metronidazol, carbamazepina, etc.). Las intoxicaciones crónicas por litio también son más frecuentes y pueden evolucionar hacia un deterioro cognitivo irreversible.

Embarazo y lactancia

El embarazo es una etapa crítica en el manejo del TB, ya que muchas pacientes requieren tratamiento continuo para prevenir recaídas graves. La elección terapéutica debe individualizarse, valorando riesgos teratogénicos frente al riesgo de recaída materna.

El valproato y la carbamazepina son **teratógenos**, provocando anomalías congénitas como

labio leporino y paladar hendido, defectos cardíacos, hipoplasia digital y displasia ungueal. El riesgo de malformación por valproato es dosis-dependiente y es más alto que con otros anticonvulsivantes. La teratogenicidad provocada por el litio está menos estudiada, apareciendo alteraciones cardiovasculares cuando se toma durante el primer trimestre, por lo que la decisión sobre su empleo en caso de embarazo deberá individualizarse, evitándolo si existen alternativas más seguras. Es importante que las mujeres con TB que deseen quedarse embarazadas lo comuniquen a su psiquiatra para poder diseñar una estrategia de tratamiento individual, valorando los riesgos y beneficios de interrumpir o continuar con el tratamiento que tenga prescrito. Por otra parte, los cambios fisiológicos durante el embarazo han de tenerse en cuenta para el ajuste de dosis.

El posparto es una etapa de alto riesgo de recaída o debut para un episodio agudo del TB, por lo que se debe mantener una estrecha vigilancia.

Los recién nacidos pueden tener síntomas secundarios a la exposición de psicotrópicos durante el último trimestre. Por ejemplo, las benzodiazepinas pueden deprimir la respiración neonatal, causar somnolencia, hipotonía o síntomas de abstinencia. Los antipsicóticos pueden provocar síntomas extrapiramidales en el recién nacido. En el caso de los antidepresivos tricíclicos, se han visto casos de retención urinaria y de obstrucción intestinal. El tratamiento con litio se ha relacionado con bocio, hipotonía y cianosis en el neonato. La carbamazepina puede provocar sangrado neonatal, por lo que se debe indicar vitamina K profiláctica. En general, los antidepresivos se asocian con mayor riesgo de nerviosismo, mala alimentación, llanto y convulsiones.

Hay que tener en cuenta que durante la lactancia materna se produce una transferencia del fármaco al recién nacido, por lo que se deben plantear con la madre los beneficios y riesgos de la lactancia natural y facilitar información sobre la lactancia artificial.

Medidas no farmacológicas

Las intervenciones no farmacológicas desempeñan un papel importante en el abordaje integral del TB, complementando al tratamiento farmacológico y ayudando a mejorar la adherencia, la calidad de vida y la prevención de recaídas.

- **Psicoeducación**: es la intervención de primera línea. Puede realizarse de forma individual o grupal, e incluye contenidos sobre la naturaleza de la enfermedad, síntomas, importancia de la adherencia al tratamiento, hábitos saludables y manejo de situaciones de riesgo. Diversos estudios han demostrado que la psicoeducación reduce significativamente el riesgo de recaídas y hospitalizaciones, y también contribuye a reducir el riesgo de exclusión social. Resulta igualmente recomendable ofrecerla a familiares y cuidadores, ya que

favorece la detección precoz de síntomas y la mejora del apoyo.

- **Terapia cognitivo-conductual**: puede ser útil como tratamiento adyuvante, especialmente para abordar problemas específicos como la depresión, la ansiedad o las dificultades interpersonales y laborales. Aunque no se ha demostrado de forma consistente que reduzca las recaídas maníacas o depresivas, sí puede mejorar el funcionamiento global y la percepción subjetiva de bienestar.

- **Terapia interpersonal y de ritmo social**: esta intervención se centra en regular los ritmos circadianos, la calidad del sueño y las rutinas sociales, aspectos especialmente relevantes en el TB por su relación con la desestabilización del estado de ánimo. Ha mostrado resultados prometedores en la prolongación del tiempo hasta la recaída y en la mejora de síntomas depresivos.

Perspectivas de futuro

En los últimos años la investigación clínica en TB se ha orientado, por un lado, a buscar tratamientos de **acción rápida** para la depresión bipolar, un área de necesidad terapéutica crítica; por otro, a desarrollar fármacos con **mecanismos diferentes** a los clásicos antipsicóticos/estabilizadores. Aunque, por desgracia, parece que actualmente no se puede hablar de una “revolución” que vaya a transformar a corto plazo el abordaje del TB, sí existen **líneas de investigación** interesantes.

La ketamina y su derivado **esketamina** han mostrado efectos antidepresivos rápidos en depresión bipolar resistente, con datos que apuntan a una reducción sintomática y a bajo riesgo de viraje a manía (Fancy *et al.*, 2023). La esketamina intranasal ya se encuentra aprobada para el trastorno depresivo mayor

resistente al tratamiento convencional, pero todavía se requiere de más datos sobre su eficacia en la depresión asociada al TB.

La **lumateperona** es un nuevo antipsicótico que ha sido autorizado por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia y el TB. Actúa como modulador de la actividad de los receptores de serotonina y dopamina. En una revisión sistemática y metaanálisis, lumateperona se demostró eficaz en la reducción de los síntomas depresivos del TB en comparación con placebo (Peng *et al.*, 2024).

Un objetivo a medio plazo es identificar **biomarcadores** (genéticos, inflamatorios, de neuroimagen) que permitan predecir la respuesta a tratamientos concretos (por ejemplo, quién responderá a un antipsicótico frente a litio o a esketamina), pero todavía faltan datos robustos para su implantación a nivel clínico.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los pacientes con TB. La mayoría de los pacientes tendrá un tratamiento crónico a nivel ambulatorio, con visitas frecuentes a la farmacia para obtener la medicación, aunque también con un seguimiento estrecho a nivel hospitalario para controlar la evolución y los niveles plasmáticos de fármacos como el litio.

Dadas las características de la red española de farmacias –amplitud de horarios, capilaridad y ubicuidad–, parece evidente el vasto potencial divulgador del farmacéutico comunitario para favorecer la adherencia al tratamiento, así como para derivar al médico a personas con problemas relevantes de salud.

El TB es una enfermedad crónica que requiere un abordaje integral, donde el tratamiento farmacológico constituye un pilar fundamental del manejo clínico, pero cuya efectividad depende en gran medida de la adherencia, la prevención de efectos adversos y la detección precoz de recaídas. La combinación del tratamiento farmacológico con la psicoterapia se considera la opción más beneficiosa para mejorar la calidad de vida y el curso de la enfermedad de las personas que padecen TB. Los fármacos utilizados permiten reducir el riesgo de sufrir episodios de manía o depresión, especialmente cuando el tratamiento se instaura de manera precoz tras la aparición de los primeros síntomas.

En este contexto, el farmacéutico, como profesional sanitario experto en el medicamento, con un acceso directo, cercano y continuado a los pacientes, ocupa una posición privilegiada para favorecer la continuidad del tratamiento, reforzar la educación sanitaria y contribuir a la mejora de la calidad de vida de las personas con TB y de sus familiares o cuidadores.

Uno de los principales retos en el tratamiento del TB es la falta de **adherencia**, que se ha estimado que afecta hasta al 60 % de los pacientes en algún momento durante el proceso terapéutico (Lintunen *et al.*, 2023). Desde la farmacia comunitaria y hospitalaria, el farmacéutico puede explicar de manera comprensible

las características del tratamiento prescrito, la importancia de la toma regular de la medicación y las consecuencias clínicas de la interrupción, como el riesgo de recaída o de desestabilización.

Asimismo, puede ofrecer pautas prácticas que faciliten la adherencia: recomendar el uso de sistemas personalizados de dosificación (SPD), de recordatorios mediante dispositivos digitales, vincular la toma del fármaco a rutinas diarias o elaborar un plan escrito con el paciente o su cuidador. En los pacientes con dificultades específicas (por ejemplo, ancianos con polimedicación o adolescentes con rechazo al tratamiento), el farmacéutico puede adaptar la información a su contexto, identificando barreras individuales.

De modo general, la oportuna comunicación bidireccional entre farmacéutico y paciente es clave tanto para reforzar el mensaje del facultativo especialista en relación con el tratamiento como para instaurar nuevas pautas que puedan ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente. A este respecto, el farmacéutico también puede dar a conocer al paciente o a su cuidador la existencia de **asociaciones de pacientes** que ofrecen servicios específicamente dirigidos tanto a las personas con TB, que pueden ayudar a su integración social y laboral, como a sus familiares.

Por otro lado, en relación con el **seguimiento farmacoterapéutico**, cabe tener presente que los fármacos empleados en el TB –como el litio, los anticonvulsivantes y los antipsicóticos– se asocian con determinados efectos adversos, y algunos de ellos, como el litio, cuentan con un margen terapéutico estrecho, por lo que se debe resaltar la importancia de respetar las dosis indicadas por el especialista para evitar el riesgo de aparición de efectos tóxicos. En este sentido, el farmacéutico comunitario, gracias a su contacto periódico con el paciente, se encuentra en una posición estratégica para identificar de manera temprana signos de toxicidad o problemas relacionados con la medicación.

Por ejemplo, en el caso del litio, síntomas como temblor, sed excesiva o alteraciones gastrointestinales deben alertar sobre la posibilidad de

que la concentración plasmática haya excedido el margen terapéutico. Los antipsicóticos de segunda generación, por su parte, conllevan riesgo de síndrome metabólico (aumento de peso, dislipemia, diabetes), de modo que el farmacéutico puede ofrecer controles regulares de glucemia y perfil lipídico, y promover estilos de vida saludables, con una dieta adecuada –por ejemplo, de tipo mediterráneo– y la práctica de ejercicio físico.

También es clave la vigilancia de interacciones farmacológicas: el uso concomitante de fármacos que afectan al metabolismo hepático o renal puede incrementar el riesgo de toxicidad. La revisión de la medicación completa del paciente permite detectar interacciones o duplicidades. Estos aspectos subrayan la importancia de una estrecha colaboración entre psiquiatría, atención primaria y farmacia en el manejo del TB.

En el **ámbito hospitalario**, la participación de los farmacéuticos en comités multidisciplinares permite optimizar la selección del tratamiento, ajustar las dosis en situaciones especiales (embarazo, ancianos, insuficiencia renal o hepática) y monitorizar los parámetros analíticos. En el ámbito comunitario, la derivación oportuna al médico ante la detección de signos de alarma –cambios bruscos de conducta, abandono del tratamiento, síntomas sugestivos de toxicidad– contribuye asimismo a la optimización de los resultados del tratamiento.

El TB representa un desafío no únicamente clínico, sino también social. El **estigma** asociado a la enfermedad mental, y en particular al TB, se basa habitualmente en estereotipos negativos –la idea del paciente “peligroso”, “inestable” o “incapaz de llevar una vida normal”– que no reflejan la realidad que conlleva la

enfermedad. Este estigma puede retrasar la búsqueda de ayuda, limitar la adherencia y afectar negativamente a la integración social y laboral de los pacientes.

El farmacéutico, por su situación de cercanía y por la relación de confianza que suele entablar con los pacientes, puede contribuir activamente a combatir estos prejuicios. Una comunicación empática, centrada en la persona, que refuerce la idea de que el TB es una enfermedad tratable y que con un manejo adecuado los pacientes pueden llevar una vida plena, resulta esencial. Además, la farmacia comunitaria es un espacio privilegiado para ofrecer campañas de sensibilización y divulgación, orientadas no solo a pacientes, sino también a familiares y a la población general.

En este sentido, cabe destacar la iniciativa de *Escuelas Rurales de Salud Mental* implementada por el Consejo General de Colegios Farmacéuticos, un proyecto novedoso de educación sanitaria y promoción de la salud desde las farmacias comunitarias, dirigido a personas residentes en poblaciones de menos de 30 000 habitantes en España, cuyo objetivo es proporcionar una atención sociosanitaria integral relacionada con el autocuidado y la salud mental apoyándose en la colaboración de los farmacéuticos comunitarios.

Esta implicación es fundamental para impulsar la educación sanitaria y la adherencia al tratamiento, mejorando los resultados en salud mental, así como para desmontar prejuicios sociales asociados al estigma. De esta manera, la labor del farmacéutico no se limita a la dimensión asistencial relacionada con la farmacoterapia, sino que se expande hacia la promoción activa de una cultura de respeto y apoyo hacia las personas con TB.

BIBLIOGRAFÍA

- **Asociación Americana de Psiquiatría (AAP).** Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®). 2014. 5ª Ed. Arlington, VA: Asociación Americana de Psiquiatría.
- **Bobo WV.** The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clin Proc.* 2017; 92(10): 1532-51. DOI: [10.1016/j.mayocp.2017.06.022](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.06.022).
- **Calvó-Perxas L, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J.** Prevalence and sociodemographic correlates of depressive and bipolar disorders in Catalonia (Spain) using DSM-5 criteria. *J Affect Disord.* 2015; 184: 97-103. DOI: [10.1016/j.jad.2015.05.048](https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.048).
- **Chan JKN, Tong CHY, Wong CSM, Chen EYH, Chang WC.** Life expectancy and years of potential life lost in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2022; 221(3): 567-76. DOI: [10.1192/bjp.2022.19](https://doi.org/10.1192/bjp.2022.19).
- **Criado-Álvarez JJ, Domper-Tornil JA, de la Rosa-Rodríguez G.** Estimación de la prevalencia de trastornos bipolares tipo I en España a través del consumo de carbonato de litio (1996-1998). *Rev Esp Salud Publica.* 2000. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272000000200004&lng=es.
- **Dome P, Rihmer Z, Gonda X.** Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(8): 403. DOI: [10.3390/medicina55080403](https://doi.org/10.3390/medicina55080403).
- **Duman RS, Sanacora G, Krystal JH.** Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron.* 2019; 102(1): 75-90. DOI: [10.1016/j.neuron.2019.03.013](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013).
- **Fancy F, Haikazian S, Johnson DE, Chen-Li DCJ, Levinta A, Husain MI et al.** Ketamine for bipolar depression: an updated systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2023; 13: 20451253231202723. DOI: [10.1177/20451253231202723](https://doi.org/10.1177/20451253231202723).
- **Fernandes BS, Molendijk ML, Köhler CA, Soares JC, Leite CM, Machado-Vieira R et al.** Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies. *BMC Med.* 2015; 13: 289. DOI: [10.1186/s12916-015-0529-7](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0529-7).
- **Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L et al.** Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet.* 2008; 40(9): 1056-8. DOI: [10.1038/ng.209](https://doi.org/10.1038/ng.209).
- **Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E.** Bipolar disorder. *Lancet.* 2016; 387(10027): 1561-72. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X).
- **Haarman BC, Riemersma-Van der Lek RF, de Groot JC, Ruhé HG, Klein HC, Zandstra TE et al.** Neuroinflammation in bipolar disorder - A [(11)C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain Behav Immun.* 2014; 40: 219-25. DOI: [10.1016/j.bbi.2014.03.016](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.016).
- **Hidalgo-Mazzei D, Undurraga J, Reinares M, Bonnín CM, Sáez C, Mur M et al.** Los costos y consumo de recursos sanitarios asociados a episodios maníacos en la práctica clínica diaria: el estudio MANACOR. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015; 8(2): 55-64. DOI: [10.1016/j.rpsm.2015.01.003](https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.01.003).
- **Holmgren A, Hansson L, Bjerkaas-Kjeldal K, Impellizzeri AAR, Gilfillan GD, Djurovic S et al.** Mapping the expression of an ANK3 isoform associated with bipolar disorder in the human brain. *Transl Psychiatry.* 2022; 12(45). DOI: [10.1038/s41398-022-01784-6](https://doi.org/10.1038/s41398-022-01784-6).
- **Hosang GM, Shakoor S, King N, Sanches M, Vincent JB, Kennedy JL et al.** Interplay between polygenic risk for mood disorders and stressful life events in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2024; 350: 565-72. DOI: [10.1016/j.jad.2024.01.167](https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.167).
- **Huang Y, Zhang Z, Lin S, Zhou H, Xu G.** Cognitive Impairment Mechanism in Patients with Bipolar Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2023; 19: 361-6. DOI: [10.2147/NDT.S396424](https://doi.org/10.2147/NDT.S396424).
- **Jones GH, Vecera CM, Pinjari OF, Machado-Vieira R.** Inflammatory signaling mechanisms in bipolar disorder. *J Biomed Sci.* 2021; 28(1): 45. DOI: [10.1186/s12929-021-00742-6](https://doi.org/10.1186/s12929-021-00742-6).
- **Kapczinski F, Magalhães PV, Balanzá-Martínez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS et al.** Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand.* 2014; 130(5): 354-63. DOI: [10.1111/acps.12305](https://doi.org/10.1111/acps.12305).
- **Kemner SM, van Haren NE, Bootsman F, Eijkemans MJ, Vonk R, van der Schot AC et al.** The influence of life events on first and recurrent admissions in bipolar disorder. *Int J Bipolar Disord.* 2015; 3: 6. DOI: [10.1186/s40345-015-0022-4](https://doi.org/10.1186/s40345-015-0022-4).
- **Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K et al.** Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry.* 2021; 26(8): 4146-57. DOI: [10.1038/s41380-020-00946-6](https://doi.org/10.1038/s41380-020-00946-6).
- **Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I et al.** Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry.* 2022; 27(2): 1136-44. DOI: [10.1038/s41380-021-01334-4](https://doi.org/10.1038/s41380-021-01334-4).
- **Koromina M, Ravi A, Panagiotaropoulou G, Schilder BM, Humphrey J, Braun A et al.** Fine-mapping genomic loci refines bipolar disorder risk genes. *Nat Neurosci.* 2025; 28(7): 1393-403. DOI: [10.1038/s41593-025-01998-z](https://doi.org/10.1038/s41593-025-01998-z).
- **Lintunen J, Lähteenvuo M, Tanskanen A, Tiihonen J, Taipale H.** Non-adherence to mood stabilizers and antipsychotics among persons with bipolar disorder - A nationwide cohort study. *J Affect Disord.* 2023; 333: 403-8. DOI: [10.1016/j.jad.2023.04.030](https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.030).
- **Mason BL, Brown ES, Croarkin PE.** Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. *Behav Sci (Basel).* 2016; 6(3): 14. DOI: [10.3390/bs6030014](https://doi.org/10.3390/bs6030014).
- **Massalha Y, Maggioni E, Callari A, Brambilla P, Delvecchio G.** A review of resting-state fMRI correlations with executive functions and social cognition in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2023; 334: 337-51. DOI: [10.1016/j.jad.2023.03.084](https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.03.084).
- **McCarthy MJ, Gottlieb JF, Gonzalez R, McClung CA, Alloy LB, Cain S et al.** Neurobiological and behavioral mechanisms of circadian rhythm disruption in bipolar disorder: A critical multi-disciplinary literature review and agenda for future

- research from the ISBD task force on chronobiology. *Bipolar Disord.* 2022; 24(3): 232-63. DOI: [10.1111/bdi.13165](https://doi.org/10.1111/bdi.13165).
- **Muneer A.** Wnt and GSK3 Signaling Pathways in Bipolar Disorder: Clinical and Therapeutic Implications. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2017; 15(2): 100-14. DOI: [10.9758/cpn.2017.15.2.100](https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.2.100).
 - **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bipolar disorder: assessment and management. Clinical guideline. CG185. 2025. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.
 - **Notaras M, van den Buuse M.** Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders. *Mol Psychiatry.* 2020;25(10): 2251-74. DOI: [10.1038/s41380-019-0639-2](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0639-2).
 - **Oliva V, De Prisco M, La Spina E, Paolucci S, Fico G, Anmella G et al.** Switch to mania after acute antidepressant treatment for bipolar depression: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *EclinicalMedicine.* 2025; 87: 103413. DOI: [10.1016/j.eclinm.2025.103413](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103413).
 - **Oliva V, Fico G, De Prisco M, Gonda X, Rosa AR, Vieta E.** Bipolar disorders: an update on critical aspects. *Lancet Reg Health Eur.* 2024; 48: 101135. DOI: [10.1016/j.lanepe.2024.101135](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101135).
 - **Peng H, Yan K, Liu S, Li X, Wang X, Peng P et al.** Efficacy and safety of lumateperone for bipolar depression and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2024; 27(11): pyae052. DOI: [10.1093/ijnp/pyae052](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyae052).
 - **Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M.** The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15(3): 359-71. DOI: [10.2174/1570159X14666161017233642](https://doi.org/10.2174/1570159X14666161017233642).
 - **Poletti S, Mazza MG, Benedetti F.** Inflammatory mediators in major depression and bipolar disorder. *Transl Psychiatry.* 2024; 14(1): 247. DOI: [10.1038/s41398-024-02921-z](https://doi.org/10.1038/s41398-024-02921-z).
 - **Pomarol-Clotet E, Alonso-Lana S, Moro N, Sarró S, Bonnin MC, Goikolea JM et al.** Brain functional changes across the different phases of bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 2015; 206(2): 136-44. DOI: [10.1192/bjp.bp.114.152033](https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152033).
 - **Preuss UW, Schaefer M, Born C, Grunze H.** Bipolar Disorder and Comorbid Use of Illicit Substances. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(11): 1256. DOI: [10.3390/medicina57111256](https://doi.org/10.3390/medicina57111256).
 - **Santana VD, Nistal IM, Cruz JF, Losada CP, Del Yerro MJ.** Terapéutica de los trastornos del estado de ánimo. En: *Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 247-74.
 - **Srikantamurthy M, Moirangthem S, Viswanath B, Purushottam M, Jain S.** Comparison of Val66met Polymorphism of BDNF gene in patients of bipolar disorder and healthy controls. *Eur Psychiatry.* 2024; 67(Suppl 1): S335-6. DOI: [10.1192/j.eurpsy.2024.693](https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2024.693).
 - **Stahl EA, Breen G, Forstner AJ, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V et al.** Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder. *Nat Genet.* 2019; 51(5): 793-803. DOI: [10.1038/s41588-019-0397-8](https://doi.org/10.1038/s41588-019-0397-8).
 - **Tafalla M, Salvador-Carulla L, Saiz-Ruiz J, Diez T, Cordero L.** Pattern of healthcare resource utilization and direct costs associated with manic episodes in Spain. *BMC Psychiatry.* 2010; 10: 31. DOI: [10.1186/1471-244X-10-31](https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-31).
 - **Tondo L, Baldessarini RJ.** Prevention of suicidal behavior with lithium treatment in patients with recurrent mood disorders. *Int J Bipolar Disord.* 2024; 12(1): 6. DOI: [10.1186/s40345-024-00326-x](https://doi.org/10.1186/s40345-024-00326-x).
 - **Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ.** Depression and Mania in Bipolar Disorder. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15(3): 353-8. DOI: [10.2174/1570159X14666160606210811](https://doi.org/10.2174/1570159X14666160606210811).
 - **Vita G, Nöhles VB, Ostuzzi G, Barbui C, Tedeschi F, Heuer FH et al.** Systematic Review and Network Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Antipsychotics vs Antiepileptics or Lithium for Acute Mania in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2025 Feb;64(2): 143-157. DOI: [10.1016/j.jaac.2024.07.920](https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.07.920).