

Manejo farmacológico del episodio depresivo bipolar en adolescentes: actualización bibliográfica.

Pharmacological management of bipolar depressive episode in adolescents: bibliographic update

Estefanía D'appollonio¹, Constanza Molina², Camila Narvárez¹

RESUMEN. Introducción/objetivo: El manejo farmacológico del episodio depresivo en contexto del trastorno bipolar constituye un desafío para el clínico tanto en psiquiatría adultos como infantoadolescente. El presente trabajo tiene por objetivo actualizar y sintetizar la evidencia disponible respecto al manejo farmacológico para la depresión bipolar en población pediátrica. **Metodología:** Se realizó una búsqueda de las publicaciones de los últimos 5 años en bases de datos. **Resultados:** La evidencia muestra como primera línea el uso de antipsicóticos de segunda generación por sobre los estabilizadores del ánimo en este grupo etario; demostrando lurasidona y olanzapina/fluoxetina eficacia similares. Lurasidona es una opción con mejor perfil de seguridad por asociarse a menos efectos adversos y mejor adherencia. El uso de antidepresivos debe considerarse dentro de los pasos iniciales del manejo, asociado a un antipsicótico de segunda generación. **Conclusiones:** Se destaca la importancia de la sospecha, evaluación y diagnóstico adecuado para guiar la decisión de manejo integral. A pesar de los riesgos y consideraciones existentes, es importante considerar el uso en primera línea de antipsicóticos de segunda generación y de antidepresivos en el manejo de un cuadro depresivo en contexto de la enfermedad bipolar. La escasez de estudios en el tratamiento farmacológico de la depresión bipolar en general y especialmente en población pediátrica limita la generalización y extrapolación de los resultados a la realidad local. **Palabras clave:** Depresión mayor bipolar, adolescente, antipsicótico de segunda generación, lurasidona, antidepresivos.

ABSTRACT. Introduction/objective: The pharmacological management of the depressive episode in the context of bipolar disorder constitutes a challenge for the clinician both in adult and child-adolescent population. The objective of this paper is to update and synthesize the available evidence regarding the pharmacological management of bipolar depression in the pediatric population. **Methodology:** A search of the publications of the last 5 years in databases was carried out. **Results:** The evidence shows the use of second generation antipsychotics over mood stabilizers as the first line in this age group; demonstrating similar efficacy. **Results:** The evidence shows the use of second generation antipsychotics over mood stabilizers as the first line in this age group; demonstrating similar efficacy lurasidone and olanzapine/fluoxetine. Lurasidone is an option with a better safety profile as it is associated with fewer adverse effects and better adherence. The use of antidepressants should be considered within the initial steps of management, associated with a second generation antipsychotic. **Conclusions:** The importance of suspicion, evaluation and adequate diagnosis to guide the decision

1 Residente Psiquiatría Adulto, Universidad de Santiago de Chile

2 Residente Psiquiatría Adulto, Universidad Mayor.

of comprehensive management is highlighted. Despite the existing risks and considerations, it is important to consider the first-line use of second-generation antipsychotics and antidepressants in the management of a depressive episode in the context of bipolar illness. The scarcity of studies on the pharmacological treatment of bipolar depression in general and especially in the pediatric population limits the generalization and extrapolation of the results to the local reality. **Keywords:** Bipolar major depression, adolescent, second-generation antipsychotic, lurasidone, antidepressants.

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) en niños, niñas y adolescentes (NNA) se caracteriza, al igual que en adultos, por episodios de estado de ánimo elevado (p. ej., hipomanía o manía), que superan lo esperado para la etapa de desarrollo del niño y no se explican mejor por otras afecciones psiquiátricas y médicas generales. Además, los jóvenes con trastorno bipolar suelen tener síndromes depresivos episódicos (p. ej., depresión mayor); sin embargo, estos últimos no se requieren para hacer el diagnóstico [1].

El trastorno bipolar pediátrico (TBP) altera en gran medida el desarrollo normal y el funcionamiento psicosocial, y aumenta el riesgo de problemas conductuales, académicos, sociales y legales, así como de psicosis, abuso de sustancias y suicidio [1].

Múltiples estudios retrospectivos han informado que hasta en el 60% de los adultos con trastorno bipolar (TB), el inicio de los síntomas anímicos se produjo antes de los 20 años [1,2]. Sin embargo, el trastorno bipolar pediátrico (TBP) a menudo no se reconoce, y muchos jóvenes con el TB no reciben tratamiento o son tratados por condiciones comórbidas (3). Los estudios retrospectivos en adultos con trastorno bipolar informaron retrasos en el diagnóstico de 5 a 10 años. Cuanto más se tarde el inicio del tratamiento ade-

cuado, peores serán los resultados en la adultez [3]. En particular, los episodios depresivos en niños y adolescentes con trastorno bipolar se asocian con una menor calidad de vida relacionada con la salud e ideación suicida [2].

La prevalencia del TBP no está bien establecida debido a que el diagnóstico del trastorno bipolar en los jóvenes es complejo, con un curso variable, fluctuante, superposición de síntomas de otros trastornos psiquiátricos, alta comorbilidad, diferentes criterios diagnósticos y marco temporal [3]. Resultados de un metaanálisis [4] arrojan cifras de prevalencia de vida del trastorno bipolar (TB I, TB II, trastorno ciclotímico u otro TB específico y relacionado) en población de NNA de aproximadamente 3,9% y específica del trastorno bipolar I del 0,6% [4].

En cuanto a la presentación clínica, en el trastorno bipolar pediátrico (TBP) se describen los mismos tipos de episodios [1] que en adultos:

- *Manía*: aumento en la actividad emocional, cognitiva y conductual. Los más frecuentes son aumento de energía, irritabilidad, labilidad del estado de ánimo, distracción, actividad dirigida a objetivos [1], disminución de la necesidad de dormir, que duran por lo menos una semana, o cualquier duración si requiere hospitalización, o que se presenten con síntomas psicóticos [5].
- *Hipomanía*: similares a los descritos

- para la manía, pero de menor intensidad y gravedad [1], que duran por lo menos cuatro días, donde el funcionamiento psicosocial está levemente deteriorado o significativamente mejorado [5].
- *Depresión mayor*: hay una disminución general de la emoción, la cognición y la energía [1] que dura por lo menos 2 semanas. Los niños con depresión son más reactivos que los adultos, pueden no verse o sentirse deprimidos, pero sí presentan irritabilidad. Por la mayor fluctuación se sugiere evaluar *el porcentaje* del tiempo que se sienten deprimidos, lo que debería ser mayor al 50% [5].

Algunos episodios del estado de ánimo se manifiestan con síntomas simultáneos de manía/hipomanía y depresión mayor, que se conocen como “características mixtas” [1]. Además, el TBP suele ser más difícil de diagnosticar y tratar que el de los adultos porque los jóvenes tienen más dificultades para expresar sus síntomas [1].

El trastorno bipolar en adolescentes generalmente comienza con un síndrome depresivo. Existen algunas características clínicas (p. ej., depresión grave) que pueden sugerir depresión mayor en contexto de bipolaridad en lugar de depresión mayor unipolar. Por esto, todos los pacientes que inicialmente presentan síndromes depresivos deben ser evaluados en busca de antecedentes de síntomas maníacos o hipomaníacos subsindrómicos o sindrómicos [1]. La presencia de síntomas psicóticos en el contexto de una depresión es un fuerte predictor de trastorno bipolar, particularmente si hay historia familiar concordante [5]. También orienta la presencia de un trastorno depresivo con características atípicas, como

son reactividad del estado de ánimo, aumento del apetito, hipersomnias, parálisis plúmbea, patrón prolongado de sensibilidad de rechazo interpersonal [10].

Es importante tener presente que los niños y adolescentes que tienen un padre con trastorno bipolar tienen aproximadamente de 10 a 20 veces más probabilidades de desarrollar el trastorno que los hijos de padres sin trastorno bipolar. Este riesgo se debe a factores genéticos, ambientales y psicosociales.

Se describe que el inicio del trastorno bipolar en los hijos de padres con trastorno bipolar a menudo está precedido por síntomas prodrómicos que incluyen: síntomas subsindrómicos de manía o depresión, ansiedad, labilidad del estado del ánimo, funcionamiento psicosocial relativamente pobre. Aunque la ansiedad y la labilidad del estado de ánimo son comunes a varios trastornos psiquiátricos, no siendo específicos para trastorno bipolar, estos síntomas en hijos de padres con trastorno bipolar aumentan el riesgo de aparición de manía o hipomanía y por tanto un diagnóstico de trastorno bipolar [2].

El uso de antidepresivos puede enmascarar o gatillar un episodio de manía o hipomanía en individuos susceptibles, una revisión encontró que un 10% de los que reciben antidepresivos desarrollan una manía/hipomanía, y que un 15% puede presentar activación (hiperactividad, desinhibición, inatención). Esta última, mejora rápidamente una vez que la dosis de antidepresivo baja o se suspende, a diferencia de la manía/hipomanía donde la clínica se mantiene a pesar del retiro del fármaco [6].

Por otro lado, un estudio prospectivo que siguió a jóvenes con trastorno bipolar durante 12,5 años mostró que el 70% de las recurrencias fueron episodios depresivos [1].

Lo anterior ilustra las razones de la complejidad que tiene el tratamiento del trastorno bipolar pediátrico, y especialmente la farmacoterapia del episodio depresivo bipolar en NNA, lo cual representa uno de los mayores desafíos actuales para los psiquiatras.

OBJETIVO

El presente trabajo tiene por objetivo revisar y sintetizar la evidencia internacional disponible en cuanto a la eficacia y seguridad de la farmacoterapia para el manejo de la depresión bipolar en la edad pediátrica.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en las bases de datos PubMed, SCIELO y UpToDate, considerando actualizaciones, consensos de expertos, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

Se utilizaron los siguientes términos (MeSH): depresión bipolar niños y adolescentes, trastorno bipolar pediátrico, trastorno bipolar prepuberal, episodio depresivo mayor bipolar, farmacoterapia.

Luego se seleccionan estudios de mayor calidad e impacto para su análisis en profundidad.

Se filtra por publicaciones de los últimos 5 años, en español e inglés.

RESULTADOS

La evidencia encontrada y revisada proviene de estudios internacionales y en población anglosajona, no necesariamente aplicada a todos los países por falta de disponibilidad de fármacos.

Esta evidencia se sintetiza a continuación y luego es esquematizada en un algoritmo (figura 1) de tratamiento farmacológico [2-10].

Para cada paso se muestran las opciones recomendadas y se avanza al siguiente en caso de no obtener respuesta, definida como “reducción de los síntomas depresivos iniciales $\geq 50\%$ ”. La duración de un ensayo adecuado para juzgar su eficacia es de aproximadamente 6 a 8 semanas, considerando además que cuando se utiliza un antipsicótico, este debe ser usado en dosis estabilizadoras del ánimo.

Paso 0:

Manejo inicial: confirmar el diagnóstico de episodio depresivo bipolar, descartando características mixtas. Determinar el grado de severidad del episodio y la existencia de riesgo suicida, para así definir el setting de la atención (hospitalización o ambulatorio) y el tratamiento más adecuado.

Incluir la psicoeducación al paciente y a su familia.

Considerar la psicoterapia en todos los pacientes, dado que su uso asociado al tratamiento farmacológico es casi siempre, esencial.

Paso 1:

Es importante primero distinguir la severidad del episodio para tomar la decisión más adecuada:

Si se trata de un episodio depresivo bipolar grave, se sugiere optar por las siguientes opciones:

- Lurasidona en monoterapia: se inicia con dosis de 20 mg en la noche con la comida. Según eficacia y tolerabilidad se titula 20 mg cada semana hasta alcanzar respuesta o dosis máxima de 80 mg/día. (Si no hay respuesta ir al paso 2).
- Otro antipsicótico de segunda generación más un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS): generalmente se inician simultáneamente. Los antipsicóticos de segunda generación utilizados en los estudios incluyen aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona. Los ISRS típicamente usados incluyen escitalopram, fluoxetina y sertralina (Citalopram y paroxetina se evitan, ver sección de fármacos antidepresivos detallada más adelante). Considerar que la combinación olanzapina con fluoxetina tiene similar respuesta a la lurasidona, como se mencionará más adelante en esta revisión. (Si no hay respuesta saltar al paso 3).

Si el episodio depresivo no es grave, se puede optar por:

- Antipsicótico de segunda generación en monoterapia: en esta opción se puede optar por lurasidona u otro antipsicótico de segunda generación como aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona. (Si no hay respuesta ir al paso 2)

Paso 2:

Si el paciente no responde a un anti-

psicótico de segunda generación en monoterapia (lurasidona u otro antipsicótico) se sugiere agregar un inhibidor ISRS, resultando las siguientes opciones:

- Lurasidona más un ISRS
- Otro antipsicótico de segunda generación más un ISRS.

Paso 3:

Si no responde a un antipsicótico de segunda generación (lurasidona u otro) más un ISRS dentro de 6 a 8 semanas se sugiere: Mantener el antipsicótico y cambiar el ISRS por otro ISRS diferente.

Paso 4:

Si no responde al antipsicótico de segunda generación más un ISRS diferente dentro de 6 a 8 semanas, se sugieren 2 opciones:

- Mantener el antipsicótico de segunda generación y cambiar el antidepresivo ISRS por otro tipo de antidepresivo, como un inhibidor de recaptación de serotonina y norepinefrina (p. ej. venlafaxina) o bupropión. Esta es la opción de mayor preferencia según consenso de expertos.
- Mantener el ISRS y cambiar el antipsicótico de segunda generación por otro diferente.

Paso 5:

En pacientes que no responden, se sugieren 3 opciones:

- Mantener el antipsicótico de segunda generación, suspender el antidepresivo y agregar lamotrigina.
- Mantener el antipsicótico de segunda generación, suspender el antidepresivo y agregar litio.
- Suspender tanto antipsicótico como el antidepresivo e iniciar litio en monoterapia.

Paso 5 ½ (paso intermedio):

- Si no hay respuesta al antipsicótico de segunda generación más lamotrigina, se sugiere:
- Mantener el antipsicótico, suspender lamotrigina y agregar litio.

Paso 6:

Para pacientes que persisten sin responder, se sugieren las siguientes opciones:

- Si en el paso intermedio (Paso 5 ½) se suspendió la lamotrigina y no responde al antipsicótico de segunda generación más litio, se sugiere agregar un antidepresivo (p.ej. ISRS, IRSN, bupropión).
- Si no responde al antipsicótico de segunda generación más litio, se sugiere agregar lamotrigina o un antidepresivo (p.ej. ISRS, IRSN, bupropión).
- Si no responde a monoterapia con litio, otra alternativa es mantener el litio y agregar lamotrigina o un antidepresivo (p. ej. ISRS, IRSN, bupropión).

Paso 7:

Para pacientes con depresión bipolar grave, persistente e incapacitante que no responden a múltiples ensayos de farmacoterapia, se sugiere TEC.

Consideraciones respecto al tratamiento farmacológico.

- Para los NNA con trastorno bipolar, generalmente se inicia el tratamiento farmacológico con monoterapia para facilitar la adherencia, evitar las interacciones farmacológicas y minimizar los efectos adversos y costos.
- Los antipsicóticos de segunda generación deben ser utilizados en dosis estabilizadora del ánimo según corresponda.
- Respecto al uso de antidepresivos, es

razonable utilizarlos para la depresión mayor bipolar pediátrica, siempre que se acompañen de antimaníacales como los antipsicóticos de segunda generación o el litio. Sin embargo, los antidepresivos no deben usarse en la depresión mayor bipolar con características mixtas (síntomas de manía/hipomanía).

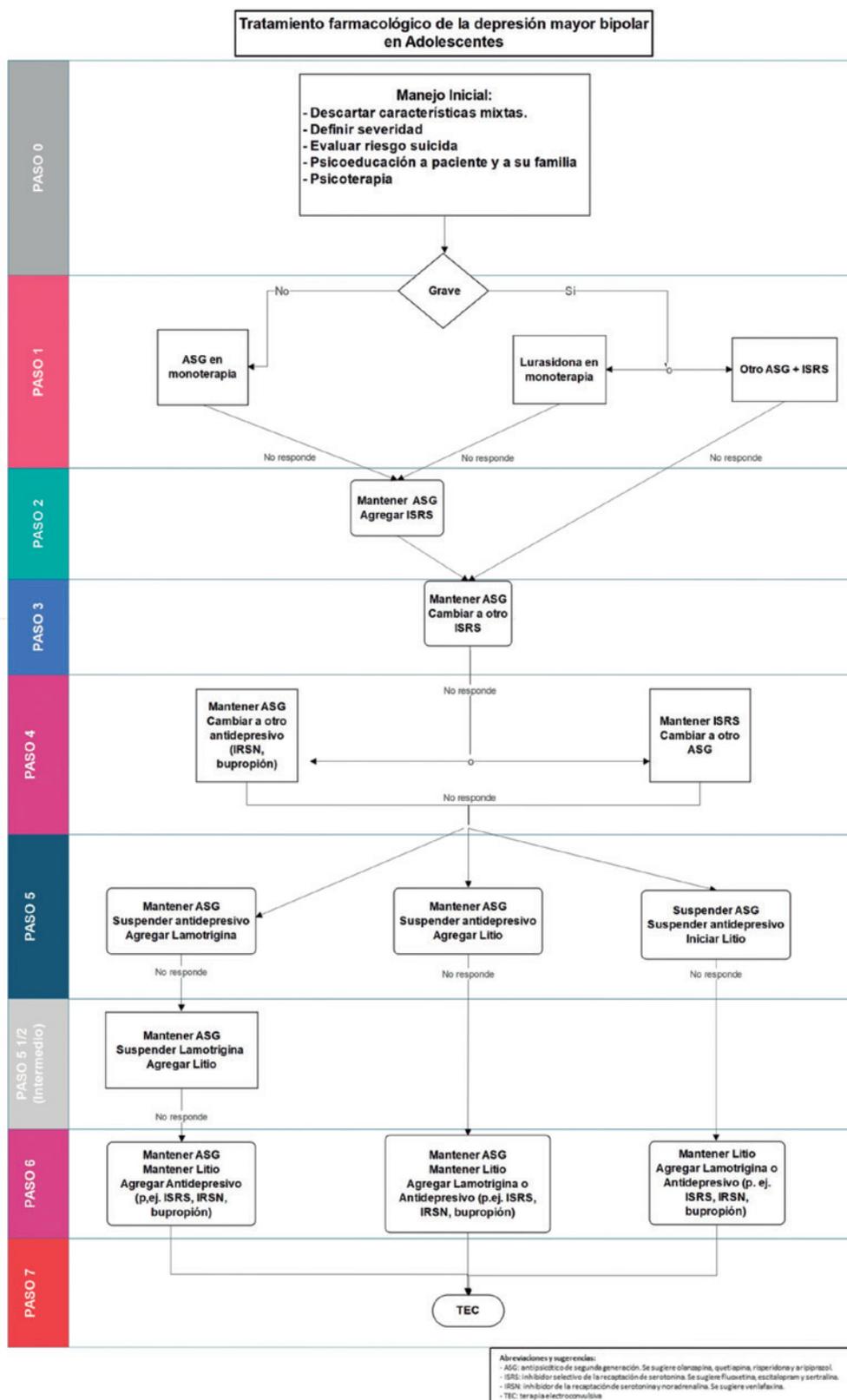
- Los pacientes tratados con antidepresivos deben ser monitoreados de forma constante, algunos estudios señalan que éstos pueden desestabilizar a los NNA con trastorno bipolar, por lo que es importante detectar síntomas de manía o hipomanía (p.ej. irritabilidad, ciclo sueño vigilia alterado, labilidad del estado de ánimo, agitación). En los pacientes con depresión bipolar tratados con éxito con antidepresivos adyuvantes y que permanecen estables durante 3 a 6 meses, se sugiere disminuir gradualmente el antidepresivo y suspenderlo, a menos que se tenga el antecedente de recaída por este motivo.
- Después de la respuesta al tratamiento agudo, los pacientes deben recibir tratamiento de mantenimiento para prevenir recurrencias.

Fármacos

Lurasidona: Es un antipsicótico de segunda generación con alta afinidad por receptores D2, 5HT_{2A} y 5HT₇. En un estudio placebo control v/s monoterapia con lurasidona en dosis entre 20-80 mg/día disminuyó significativamente los síntomas depresivos en NNA con depresión bipolar. Fue bien tolerada, con efecto mínimo en el peso y parámetros metabólicos, sin presencia de ideación suicida ni de viraje a manía, tampoco se asoció a aumento en los niveles de prolactina [9].

La respuesta es similar a fluoxetina/

Algoritmo



olanzapina pero con menores tasas de discontinuación y menos efectos adversos [2].

Olanzapina/Fluoxetina: La eficacia es comparable al uso de lurasidona, sin embargo presenta mayor aumento de peso, así como aumento significativo en triglicéridos y colesterol [2]. Un ensayo de 8 semanas de olanzapina/fluoxetina v/s placebo mostró remisión de 59% versus 43% y la mediana de remisión con el fármaco fue de 7 semanas [5]. No hubo mayor riesgo de viraje a manía. La interrupción del tratamiento fue más del doble (en comparación con placebo) asociado a efectos adversos (aumento de peso, sedación, temblor, dislipidemia o hiperprolactinemia).

Quetiapina: La evidencia que respalda su uso en depresión bipolar incluye ensayos en adultos [5] exclusivamente. La evidencia en NNA con depresión bipolar no encontró mejores resultados en comparación con placebo. Un estudio con dosis de 300 a 600 mg/día (se limitó a 32 participantes) tuvo una tasa de respuesta a placebo de 67% [7], otro estudio usó dosis de 150 a 300 mg/día y tuvo tasa de respuesta a placebo del 55%. Sin embargo, se puede plantear que los estudios han sido fallidos y no negativos, además de la evidencia existente en adultos [7].

Risperidona: La evidencia actual se respalda en estudios de depresión bipolar en adultos [5].

Aripiprazol: Se ha estudiado en estudios observacionales prospectivos de depresión mayor bipolar pediátrica, con resultados favorables al no ser sedante y tener un perfil metabólico más

favorable, en comparación con otros antipsicóticos [5].

Antidepresivos (AD): Es razonable recetar antidepresivos para la depresión bipolar pediátrica, siempre que se usen en combinación con medicamentos antimaníacos y que no corresponda a un cuadro con características mixtas. Un ensayo aleatorizado y un estudio observacional prospectivo indican que los AD no aumentan el riesgo de manía emergente del tratamiento [5].

En NNA con depresión bipolar que no responden al tratamiento inicial con ASG más un ISRS, la evidencia respalda el cambio por otro ISRS o a venlafaxina, tal como en la depresión monopolar [5].

Los ISRS típicamente usados incluyen escitalopram, fluoxetina y sertralina. Citalopram generalmente se evita, dada la preocupación por los problemas de conducción cardíaca a dosis superiores a 40 mg/día; la paroxetina tampoco se recomienda dados los problemas con los síntomas de abstinencia y las interacciones medicamentosas [5].

Otro estudio mostró que fluoxetina resultó ser el único AD significativamente superior al placebo en cuanto a impacto sobre los síntomas depresivos, y que probablemente tiene la mejor relación daño-beneficio entre todos los antidepresivos para jóvenes [2].

Lamotrigina: su uso para tratar depresión bipolar pediátrica está respaldado por pequeños estudios observacionales, uno de ellos evaluó a 19 adolescentes que fueron tratados con monoterapia con dosis media final de 132 mg/día, donde la remisión ocurrió en 11

pacientes (58%). Los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea, fatiga, náuseas y diaforesis [5].

Litio: Existe evidencia bien establecida de la eficacia del litio. Según una meta-revisión, todos los antipsicóticos tienen más efectos adversos que litio, a excepción de lurasidona, que tiene un perfil de seguridad comparable y podría preferirse al litio para el tratamiento de la depresión bipolar [8]. Otro estudio observacional incluyó a 27 adolescentes hospitalizados con depresión mayor bipolar que fueron tratados con monoterapia de litio hasta alcanzar una concentración de 1 a 1,2 mEq/L, la remisión ocurrió en 8 pacientes (30%). Se asoció a ganancia de peso, cefalea, malestar gastrointestinal, poliuria y polidipsia [5].

DISCUSIÓN

Esta revisión se enfoca principalmente en el manejo farmacológico de la depresión mayor bipolar en adolescentes, tema del cual se han realizado pocos estudios, existiendo mayor cantidad de literatura en relación al manejo de la fase maníaca. Es importante destacar la relevancia que tiene el realizar nuevos estudios del episodio depresivo mayor bipolar considerando que iniciar la enfermedad afectiva bipolar con esta polaridad retrasa el diagnóstico en 10 años [3], con todas las implicancias en la calidad de vida que eso conlleva. Por otro lado, al ser una enfermedad crónica suele presentar recaídas, con evidencia de que el 70% lo hace al polo depresivo [1].

En relación al diagnóstico de depresión mayor bipolar, hasta el día de hoy resulta difícil predecir si el cuadro anímico responde a una afección del ánimo

monopolar o bipolar, es por eso que debemos conocer las características que nos pueden orientar al diagnóstico de una depresión bipolar y poder tomar así una decisión de manejo más adecuada, dentro de las cuales se encuentran los antecedentes familiares de trastorno afectivo bipolar, la severidad del cuadro expresado por síntomas psicóticos y las características atípicas.

Una vez realizado el diagnóstico de depresión mayor bipolar debemos evaluar si posee características mixtas, es decir, una combinación de ambas polaridades (eso orienta el manejo) y la severidad para decidir si el tratamiento se puede realizar de forma ambulatoria o requiere una unidad especializada cerrada.

Es importante mencionar que la evidencia apoya el manejo inicial del cuadro depresivo mayor de leve a moderado con psicoterapia, como lo refleja el algoritmo propuesto. Una vez hecho el diagnóstico, caracterizado (descartando mixtura) y propuesta la psicoterapia como manejo inicial, es que pasamos al tratamiento farmacológico propuesto en esta revisión.

Anteriormente se solía recomendar estabilizadores de ánimo como anticonvulsivantes, litio o lamotrigina antes del uso de antipsicóticos de segunda generación para el manejo de la depresión mayor bipolar, pero los resultados de estudios más actuales cambian este paradigma, poniendo a estos últimos como fármacos de primera línea, ya que se ha demostrado su efecto como estabilizadores del ánimo y han tenido buena respuesta en prevenir recaídas hacia la polaridad depresiva.

Sin embargo, se debe realizar un ba-

lance entre los riesgos y beneficios de cada fármaco indicado, considerando el más adecuado para cada paciente; en este caso hacemos énfasis en exponer los efectos adversos de los antipsicóticos de segunda generación, como son el riesgo metabólico, aumento de peso, triglicéridos, colesterol e hiperprolactinemia. En particular el aumento de peso puede contribuir a la falta de adherencia a la medicación, ya que tiene implicancias en reducir la satisfacción corporal, baja autoestima, baja de ánimo, lo que repercutirá en tasas mayores de recaídas asociadas a abandono de tratamiento. Es por esta razón que la lurasidona se destaca por sobre el resto de los antipsicóticos dado que además de demostrar eficacia, se asocia con un menor riesgo metabólico y menor aumento de peso.

La evidencia actual apoya el uso de antipsicóticos de segunda generación en primera línea de manejo de depresión mayor bipolar, ha demostrado mejores resultados para lurasidona y menores tasas de abandono por efectos adversos. Olanzapina/fluoxetina poseen tasas de respuesta similares.

En Chile actualmente no existe a disposición de los usuarios lurasidona, por lo que deberíamos pensar como primera línea olanzapina/fluoxetina, siempre considerando los efectos adversos asociados que podrían llevar a problemas de adherencia. Esto podría ser mayor para los NNA, donde las consecuencias médicas son relevantes en el corto y largo plazo.

Por otro lado, el uso de antidepresivos debe considerarse en los pasos iniciales del manejo de la depresión mayor bipolar, esto en base a que la mejora de

la clínica depresiva tendrá importantes consecuencias en el funcionamiento a corto y largo plazo. Para hacer esto se debe evaluar de forma adecuada la clínica del NNA con el objetivo de descartar la presencia de características mixtas y además asociar a algún estabilizador del ánimo o antipsicótico. Existe evidencia actual que muestra que la tasa de viraje de depresión mayor a manía/hipomanía con el uso de AD es del 10%, incluyendo en este grupo el desenmascaramiento de la exaltación del ánimo. También debemos tener presente el riesgo de activación que corresponde al 15%, donde va a haber clínica de exaltación anímica la cual remitirá una vez se disminuya o suspenda el antidepresivo.

Para el uso del algoritmo y sus diferentes niveles es importante ser capaces de reconocer la falta de respuesta al fármaco, considerando que este sea usado en una dosis y tiempo adecuado, y evaluar factores externos que pueden estar influyendo, como es la falta de adherencia, uso de estimulantes, alteraciones del ciclo de sueño, comorbilidades tanto médicas como psiquiátricas, entre otros.

Esta revisión presenta varias limitaciones, dentro de ellas está que todos los estudios revisados corresponden a población extranjera y anglosajona, por lo que no necesariamente se deben extrapolar los resultados. Por otro lado, el fármaco que tiene mejor evidencia en respuesta y seguridad, lurasidona, no se encuentra en Chile, por lo que se requiere ajustar el algoritmo para iniciar con olanzapina/fluoxetina, la cual presenta una tasa de respuesta similar, pero con los efectos adversos ya mencionados.

CONCLUSIÓN

Esta revisión establece que en población pediátrica, el manejo de la depresión mayor bipolar considera como fármacos de primera línea, los atípicos de segunda generación por sus características estabilizadores del ánimo, así como también el uso de los antidepresivos.

También se destaca la relevancia de un buen diagnóstico clínico, de la evaluación de severidad y características, ya que eso puede influir de manera importante al momento de elegir el tratamiento. Una vez elegido, se deben considerar todos los factores que pueden estar incidiendo en la falta de respuesta.

Se destaca la importancia de que en un futuro se lleven a cabo más estudios en depresión mayor bipolar adolescente, considerando la demora de años del diagnóstico y las limitaciones éticas de los estudios en población infantojuvenil.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Birmaher B. (2022). Pediatric Bipolar Disorder: Clinical Manifestations and course of illness. In: UpToDate, Brent D & Solomon (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
2. DelBello MP, Kadakia A, Heller V, Singh R, Hagi K, Nosaka T, Loebel A. Systematic Review and Network Meta-analysis: Efficacy and Safety of Second-Generation Antipsychotics in Youths With Bipolar Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022 Feb;61(2):243-254. doi: 10.1016/j.jaac.2021.03.021. Epub 2021 May 4. PMID: 34420839.
3. Birmaher B. (2022). Pediatric Bipolar Disorder: Epidemiology and pathogenesis. In: UpToDate, Brent D & Solomon (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
4. Van Meter A, Moreira ALR, Youngstrom E. Updated Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Pediatric Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2019 Apr 2;80(3):18r12180. doi: 10.4088/JCP.18r12180. PMID: 30946542.
5. Axelson D. (2022). Pediatric bipolar major depression: Choosing treatment. In UpToDate. Brent D. y Solomon D. (Ed), *UpToDate*.
6. Birmaher B. (2021). Pediatric Bipolar Disorder: Assessment and diagnosis. In: UpToDate, Brent D UpToDate, Brent D & Solomon (Ed), UpToDate, Waltham,
7. UpToDate, Brent D & Solomon (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
8. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders
9. (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;00:1-74. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>.
10. Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Fusar-Poli P, Correll CU. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. *World Psychiatry*. 2020 Jun;19(2):214-232. doi: 10.1002/wps.20765. PMID: 32394557; PMCID: PMC7215080.

11. DelBello MP, Goldman R, Phillips D, Deng L, Cucchiaro J, Loebel A, Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* (2017), doi: 10.1016/j.jaac.2017.10.006.
12. American Psychiatric Association - APA. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5* (5a. ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.