

RECOMENDACIÓN T.6

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Trastorno Bipolar en personas de 15 años y más - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con depresión bipolar mixta ¿Se debe usar antidepresivo más estabilizador del ánimo (incluyendo antipsicóticos atípicos) en comparación a usar estabilizador del ánimo (incluyendo antipsicóticos atípicos) sin antidepresivo?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas con depresión bipolar mixta.

Intervención: Antidepresivo más estabilizador del ánimo (incluyendo antipsicóticos atípicos).

Comparación: Estabilizador del ánimo (incluyendo antipsicóticos atípicos) sin antidepresivo.

Desenlace (outcome): Mejoría de sintomatología, respuesta clínica, remisión completa, viraje.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Bipolar affective disorder”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 11 revisiones sistemáticas que incluyen 15 estudios primarios, de los cuales 14 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Adición de antidepresivos a los estabilizadores del ánimo en el trastorno bipolar](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	11 [1-11]
Estudios primarios	14 [12-25] ensayos aleatorizados, 1 [26] observacional.

Además, se analizaron 3 artículos provistos por el equipo de expertos participantes del panel convocado para elaborar la guía [27-29]. También se revisaron las referencias citadas en estos artículos y se buscaron artículos que citaran a los artículos provistos. Sin embargo, no se encontró ningún estudio comparativo que permita estimar el efecto de la intervención.

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observando que ninguna revisión sistemática incluye el total de los ensayos. Sin embargo, se identificó una revisión reciente de alta calidad metodológica [5] que justifica de manera adecuada la exclusión de los ensayos restantes, por utilizar estabilizadores del ánimo en desuso, o con dosis inadecuada. Sin embargo, el panel de expertos convocados para la guía consideró que la información indirecta podría obtenerse de esos estudios (depresión bipolar sin síntomas mixtos) no es apropiada para efectividad.

Metanálisis

No aplica.

¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

AGREGAR ANTIDEPRESIVO A ESTABILIZADOR DEL ÁNIMO (INCLUYENDO ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS) PARA TRASTORNO BIPOLAR.						
Pacientes	Personas con depresión bipolar mixta.					
Intervención	Antidepresivo más estabilizador del ánimo (incluyendo antipsicóticos atípicos).					
Comparación	Estabilizador del ánimo (incluyendo antipsicóticos atípicos) sin antidepresivo.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Estudios/ pacientes	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Agregar antidepresivos	CON Agregar antidepresivos	Diferencia (IC 95%)		
Efectividad	El panel de expertos desestimó la información indirecta provista de la efectividad de la intervención desde depresión bipolar sin síntomas mixtos (<i>Ver estimación de efecto</i>).				--	--
Inestabilidad anímica**	RR 1,27 (0,90 a 1,78) -- 6 ensayos / 1338 pacientes [14, 15, 18, 22, 23, 25]	77 por 1000	98 por 1000	Diferencia: 21 más (8 menos a 60 más)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Baja	Agregar antidepresivo a estabilizador del ánimo (incluyendo antipsicóticos atípicos) podría aumentar la inestabilidad anímica, pero la certeza de la evidencia es baja.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% // RR: Riesgo relativo // DME: Diferencia de medias estandarizada.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo SIN agregar antidepresivos** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON agregar antidepresivos** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**Inestabilidad anímica (Treatment-emergent affective switches) no definido por la revisión sistemática con seguimiento variable. Dos ensayos presentaron seguimiento más largo (52 semanas) [14, 25].

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia ya que no está clara la secuencia de aleatorización ni ocultamiento de ésta en 4 ensayos [15, 18, 22, 23].

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

³ Se decidió no disminuir certeza de evidencia por indirecto, ya que si bien proviene de una población diferente (Depresión bipolar sin síntomas mixtos), es esperable que los efectos adversos mantengan el mismo sentido o incluso aumenten debido a la mayor vulnerabilidad de estos pacientes.

Fecha de elaboración de la tabla: Noviembre, 2018.

Referencias

1. Amit BH, Weizman A. Antidepressant treatment for acute bipolar depression: an update. *Depression research and treatment*. 2012;2012:684725.
2. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2008;118(5):347-56.
3. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(9):1537-47.
4. Liu B, Zhang Y, Fang H, Liu J, Liu T, Li L. Efficacy and safety of long-term antidepressant treatment for bipolar disorders - A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of affective disorders*. 2017;223:41-48.
5. McGirr, Alexander, Vöhringer, Paul A, Ghaemi, S Nassir, Lam, Raymond W, Yatham, Lakshmi N. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(12):1138-1146.
6. Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2011;72(2):156-67.
7. Silva MT, Zimmermann IR, Galvao TF, Pereira MG. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2013;146(3):310-8.
8. Salvi V, Fagiolini A, Swartz HA, Maina G, Frank E. The use of antidepressants in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(8):1307-18.
9. Visser HM, Van Der Mast RC. Bipolar disorder, antidepressants and induction of hypomania or mania. A systematic review. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2005;6(4):231-41.
10. Vázquez GH, Tondo L, Undurraga J, Baldessarini RJ. Overview of antidepressant treatment of bipolar depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2013;16(7):1673-85.
11. Zhang Y, Yang H, Yang S, Liang W, Dai P, Wang C, Zhang Y. Antidepressants for bipolar disorder: A meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Neural regeneration research*. 2013;8(31):2962-74.
12. Amsterdam JD, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression--lack of manic induction. *Journal of affective disorders*. 2005;87(1):121-30.
13. Amsterdam, J.D., Lorenzo-Luaces, L., Soeller, I. Safety and effectiveness of continuation antidepressant versus mood stabilizer monotherapy for relapse-prevention of bipolar II depression: a randomized, double-blind, parallel-group, prospective study. *Journal of Affective Disorders*. 2015;
14. CAPE-BD. Ghaemi SN. Antidepressants in bipolar depression: an update. 168th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; Toronto, ON, Canada. 2015;
15. F. Benazzi, M. Berk, M.A. Frye, W. Wang, A. Barraco, M. Tohen. Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder: a post hoc analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2009;70(10):1424-1431.
16. Johnstone, Eve C., G, D., T, M., Crow, Timothy J., D, C., J, D.. Combination tricyclic antidepressant and lithium maintenance medication in unipolar and bipolar depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 1990;20(4):225-233.
17. Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison. *Archives of general psychiatry*. 1982;39(9):1065-9.

18. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *The American journal of psychiatry*. 2001;158(6):906-12.
19. Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Archives of general psychiatry*. 1973;29(3):420-5.
20. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, Johnson WE. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Archives of general psychiatry*. 1984;41(11):1096-104.
21. Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar 1 patients. A double-blind study. *Archives of general psychiatry*. 1981;38(8):902-7.
22. Shelton RC, Stahl SM. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2004;65(12):1715-9.
23. STEP-BD. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, Filkowski MM, Hennen J, Sachs GS, Goodwin FK, Baldessarini RJ. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(4):372-80.
24. Tamayo JM, Sutton VK, Mattei MA, Diaz B, Jamal HH, Vieta E, Zarate CA, Fumero I, Tohen M. Effectiveness and safety of the combination of fluoxetine and olanzapine in outpatients with bipolar depression: an open-label, randomized, flexible-dose study in Puerto Rico. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2009;29(4):358-61.
25. Yatham LN, Vieta E, Goodwin GM, Bourin M, de Bodinat C, Laredo J, Calabrese J, Agomelatine Study Group. Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabiliser in bipolar I depression: randomised double-blind placebo-controlled trial. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2016;208(1):78-86.
26. Ghaemi SN, El-Mallakh RS, Baldassano CF. Randomized clinical trial of efficacy and safety of long-term antidepressant use in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2005.
27. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, Post RM, Berk M, Goodwin GM, Sachs GS, Tondo L, Findling RL, Youngstrom EA, Tohen M, Undurraga J, González-Pinto A, Goldberg JF, Yildiz A, Altshuler LL, Calabrese JR, Mitchell PB, Thase ME, Koukopoulos A, Colom F, Frye MA, Malhi GS, Fountoulakis KN, Vázquez G, Perlis RH, Ketter TA, Cassidy F, Akiskal H, Azorin JM, Valentí M, Mazzei DH, Lafer B, Kato T, Mazarini L, Martínez-Aran A, Parker G, Souery D, Ozerdem A, McElroy SL, Girardi P, Bauer M, Yatham LN, Zarate CA, Nierenberg AA, Birmaher B, Kanba S, El-Mallakh RS, Serretti A, Rihmer Z, Young AH, Kotzalidis GD, MacQueen GM, Bowden CL, Ghaemi SN, Lopez-Jaramillo C, Rybakowski J, Ha K, Perugi G, Kasper S, Amsterdam JD, Hirschfeld RM, Kapczinski F, Vieta E. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013 Nov;170(11):1249-62.
28. Sani G, Napoletano F, Vöhringer PA, Sullivan M, Simonetti A, Koukopoulos A, Danese E, Girardi P, Ghaemi N. Mixed depression: clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use. *Psychother Psychosom*. 2014;83(4):213-21.
29. McIntyre RS, Suppes T, Tandon R, Ostacher M. Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jun;78(6):703-713.