



Propiedades reguladoras del humor de los antipsicóticos atípicos en los episodios afectivos del trastorno bipolar

José Manuel Goikolea Alberdi

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**PROPIEDADES REGULADORAS DEL HUMOR DE LOS
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN LOS EPISODIOS
AFECTIVOS DEL TRASTORNO BIPOLAR**

Tesis presentada por:

José Manuel Goikolea Alberdi

Para obtener el título de Doctor por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

Profesor Eduard Vieta Pascual

Programa de Doctorado Medicina

Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica

Facultad de Medicina

Universidad de Barcelona

Noviembre 2012

Esta tesis ha sido desarrollada en el Programa de Trastornos Bipolares del Hospital Clínic de Barcelona, que forma parte del Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), de la Universidad de Barcelona (UB), y del Centro de Investigación Biomédica En Red de Salud Mental (CIBERSAM).

A mi amor

AGRADECIMIENTOS

A Eduard porque lo sabe todo.

A Francesc por ser tan grande y confiar más en mí que yo mismo.

A Marc por tantos momentos y los que vendrán.

A Anabel, María y Carla por el *savoir-faire*.

A Mar por el aire fresco.

A Toni por el respeto.

A Jose porque lo sabe casi todo.

A Inma por el presente y por el futuro.

A Isabella, Alessandra, y Andrea por *la tarantella*.

A Mercè, Dina y Rosa por la *joie de vivre*.

A Juan por Londres y a Iria por Barcelona.

A Brisa, Nuria y Esther por el comedor.

A Emili por la *folie á deux*.

A Javi por el alter ego.

A Jorge por el testigo.

A Bárbara y Gemma por los principios.

A tantos compañeros de residencia, guardias y hospital, Joan Salvá, Arcega, Luisa, Ricard, Andrea, Edu, Sole, Teia, Vanesa, Anna, Gisela, Inma, Astrid, Guillem, Jordi, Rafa, Alex, Rosa, y otros muchos que me dejo, por todo lo que me han regalado en estos años.

GRACIAS!!

ÍNDICE

1. Justificación
2. Introducción
 - a. Aproximación general al trastorno bipolar
 - b. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar
 - c. Los antipsicóticos típicos en el trastorno bipolar
 - d. Los antipsicóticos atípicos. Perfil, indicaciones y utilidad en el trastorno bipolar
3. Objetivos e hipótesis
4. Métodos
5. Resultados
6. Publicaciones
7. Discusión
 - a. Limitaciones
 - b. Estudios futuros
8. Conclusiones
9. Referencias bibliográficas

1. JUSTIFICACIÓN

El trastorno bipolar supone un gran impacto en la salud pública debido a su considerable prevalencia, así como a la gran repercusión que tienen los episodios afectivos de la enfermedad, y a su elevado índice de recurrencia y bajo nivel de remisión en el largo plazo.

Desde el advenimiento de la psicofarmacología, el tratamiento del trastorno bipolar se ha basado en las sales de litio. Se han utilizado también los antipsicóticos en las fases maníacas y los antidepresivos en las depresivas. En las décadas de los 80 y los 90 se generalizó además el uso de algunos anticomociales, concretamente la carbamazepina y el ácido valproico. Sin embargo, en los últimos años, desde finales del siglo XX hasta la actualidad, la gran novedad ha estado constituida por la aparición y amplio uso de los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Así, el número de fármacos con indicación para su uso en trastorno bipolar por parte de la *Food and Drug Administration* estadounidense ha pasado de dos a doce desde 1994 gracias, especialmente, a la incorporación de los atípicos.

Los atípicos fueron desarrollados por las compañías farmacéuticas siguiendo el modelo de la clozapina, para intentar alcanzar una elevada eficacia antipsicótica sin producir efectos adversos extrapiramidales ni inducir síntomas negativos, pero evitando el riesgo de neutropenia de aquella. En los últimos años, la inducción de otros efectos adversos, especialmente los de tipo metabólico, y las dudas sobre su superioridad tanto sobre los síntomas positivos como sobre los negativos, han cuestionado la anunciada superioridad de los antipsicóticos atípicos sobre los de primera generación en la esquizofrenia.

Aunque su mecanismo de acción está conceptualizado en la esquizofrenia y es en esta patología donde se estudiaron inicialmente y de forma más extensa, es probablemente en el trastorno bipolar donde estos fármacos han supuesto un mayor avance y cambio en la práctica clínica. Los ensayos controlados han demostrado la eficacia de prácticamente todos los antipsicóticos de segunda generación en la manía aguda. Además, la mayor parte de ellos disponen de datos positivos para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, si bien es cierto que con un impacto variable sobre la polaridad maníaca o depresiva. E incluso algunos de ellos han mostrado datos positivos en la depresión bipolar, lo que conlleva un cierto cambio de paradigma psicofarmacológico.

Sin embargo, desde una visión más crítica, prácticamente la totalidad de estos ensayos han sido financiados por la industria farmacéutica con el objetivo primordial de obtener la indicación por parte de las agencias pertinentes (FDA, EMEA). Apenas existen estudios comparativos entre los antipsicóticos atípicos y los clásicos que hayan sido realizados por investigadores independientes. Únicamente, siguiendo la exigencia de las mencionadas agencias, algunos ensayos clínicos en manía aguda han utilizado el haloperidol como comparador activo.

En este contexto, nos planteamos utilizar la información acumulada en los distintos ensayos controlados realizados con antipsicóticos atípicos en episodios afectivos del trastorno bipolar, tanto en manía como en depresión, para mediante las técnicas de metanálisis realizar una evaluación crítica e independiente de las acciones de los mencionados fármacos, de cara a responder a cuestiones clínicas candentes y no resueltas en la práctica actual.

Por un lado, desarrollamos un metanálisis comparativo entre los antipsicóticos atípicos y los antipsicóticos típicos, clásicos, o de primera generación en manía aguda. El único antipsicótico clásico estudiado en estas condiciones ha sido el haloperidol, de modo que el metanálisis se centró en la comparación de este con los atípicos. Dado que metanálisis previos (Scherk y cols., 2007) ya habían abordado la eficacia global de los dos grupos sin hallar diferencias significativas, nos centramos en dos aspectos de gran relevancia clínica no estudiados previamente. En primer lugar, la velocidad de inicio de la acción antimaniaca, variable de interés tanto clínico como farmacoeconómico, pero claramente infraestudiada en el trastorno bipolar. En segundo lugar, el riesgo de viraje depresivo con un tratamiento u otro. Guías clínicas recientes han recalcado la importancia de esta variable y la ausencia de evidencia para establecer una recomendación firme en la actualidad (Goodwin, 2009).

Por otro lado, teniendo en cuenta los resultados discordantes de los ensayos publicados hasta entonces, desarrollamos otro metanálisis de antipsicóticos atípicos en depresión bipolar con el objetivo de valorar si se podía establecer un efecto de clase de los atípicos o bien se trataba de propiedades específicas de determinados fármacos las que conferirían esta acción. Siguiendo el paradigma clásico de que los antipsicóticos de primera generación son antimaniacos y pueden empeorar la depresión, en ninguno de estos ensayos se había utilizado la comparación con clásicos, de manera que el metanálisis se centró en la comparación con placebo.

Desde un punto de vista personal, necesariamente clínico por mi trayectoria profesional, se trataba de tender puentes entre la evidencia científica y la práctica clínica. Con frecuencia observamos dificultades para trasladar a nuestra realidad clínica cotidiana los resultados de los ensayos publicados en la literatura. Se ha propuesto la realización de estudios observacionales pragmáticos, de mayor validez externa, para superar las limitaciones de los ensayos controlados aleatorizados. Sin embargo, dichos estudios requieren enormes cantidades de recursos humanos y económicos que, obviamente, no están al alcance de un investigador individual. En cambio, las técnicas de metanálisis permiten que un único investigador o un pequeño grupo de investigadores pueda diseccionar y procesar datos previamente publicados o recogidos, y llegar a evaluar aspectos de interés que los ensayos individuales no llegan a plantear o responder. La utilidad de los antipsicóticos de segunda generación en la práctica clínica es innegable, así como algunas de sus ventajas respecto a los clásicos. Sin embargo, las diferencias en eficacia y velocidad de acción, especialmente en los casos más graves, su efecto sobre la reducción del riesgo del viraje depresivo, o su posible eficacia antidepressiva, han sido aspectos controvertidos en reuniones científicas y en discusiones cotidianas de casos clínicos. El propósito de esta tesis es la generación de conocimiento científico que tenga utilidad clínica inmediata, mediante la caracterización de las propiedades de los antipsicóticos atípicos, tan importantes en el tratamiento actual del trastorno bipolar, procesando datos de ensayos controlados mediante técnicas de metanálisis.

2. INTRODUCCIÓN

a. Aproximación general al trastorno bipolar

Definición

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica y recurrente caracterizada por la aparición de episodios de (hipo)manía y/o estados mixtos que suelen alternar con episodios de depresión. Implica cambios comportamentales, inestabilidad emocional, así como alteraciones en los ritmos biológicos del sueño y la ingesta.

En la actualidad el trastorno bipolar ocupa el sexto lugar entre las enfermedades más discapacitantes (WHO, 2008). Esta elevada discapacidad se explica por el bajo índice de recuperación funcional a pesar de que en muchas ocasiones se produzca la remisión clínica (Tohen y cols., 2000a), por el alto riesgo de mortalidad por conducta suicida, y por otras complicaciones como el abuso comórbido de alcohol u otras sustancias (Vieta y cols., 1997). Asimismo, el trastorno implica un elevado coste para los pacientes, sus familias, y la sociedad (Kleinman y cols., 2003).

Epidemiología

Los estudios sobre la prevalencia del trastorno bipolar a lo largo de la vida varían en función de los criterios diagnósticos que se utilicen. La prevalencia del trastorno bipolar tipo I se sitúa en torno al 1% (oscilando entre el 0,5% y el 1,6% según los estudios) (Kessler y cols., 2005; Hirschfeld y cols., 2003). No obstante, si se tiene en cuenta todo el espectro bipolar donde se incluyen las formas más leves del trastorno, se situaría alrededor del 4% (1% el tipo I, 1,1% el tipo II y 2,4% las formas atípicas subumbrales) (Merikangas y cols., 2007).

Etiología

El trastorno bipolar es una enfermedad multifactorial en la que una serie de factores biológicos, psicológicos y sociales interaccionan entre ellos precipitando el debut y las recaídas a lo largo del tiempo. Asumiendo el modelo de la vulnerabilidad genética, los acontecimientos vitales estresantes, así como los rasgos de personalidad y el soporte sociofamiliar podrían actuar como moduladores, aumentando o disminuyendo el umbral para la manifestación de la enfermedad (Alloy y cols., 2005). Otros autores sugieren que los primeros episodios de la enfermedad estarían más vinculados a los acontecimientos vitales, en comparación con las recaídas posteriores. Este fenómeno conocido como

“*kindling*” o sensibilización, y que se utiliza como modelo experimental de la epilepsia, implica que el trastorno bipolar se manifestaría en personas genéticamente vulnerables como consecuencia inicial de un estímulo psicosocial o biológico estresante, pero que en los episodios subsiguientes la enfermedad adquiriría autonomía neurobiológica y las recaídas no tendrían que estar necesariamente vinculadas a un estresor externo (Post y cols., 1997).

Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico del trastorno bipolar se basa en criterios puramente clínicos. Los dos manuales de diagnóstico existentes son el “*International Classification of Disease of the World Health Organization*” (ICD-10) (WHO, 1992) y el “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders of the American Psychiatric Association 4th Edition, text revisions*” (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association [APA], 2000). Siguiendo el DSM-IV-TR, los episodios afectivos que se pueden presentar en el curso de un trastorno bipolar son de cuatro tipos: manía, hipomanía, mixto o depresivo.

Los episodios de *manía*, son definidos por el DSM-IV-TR como períodos diferenciados de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable de al menos una semana de duración, aunque no se exige criterio temporal si se requiere hospitalización. Además, deben estar presentes al menos tres de los siguientes síntomas (o cuatro si el estado de ánimo es irritable): autoestima exagerada o grandiosidad, disminución de los requerimientos de sueño, verborrea, taquipsiquia o pensamiento ideofugal, distraibilidad, hiperactividad o agitación psicomotora, e implicación excesiva en actividades de riesgo. Es necesario además que los citados síntomas provoquen una afectación importante del funcionamiento global del individuo. De hecho, la manía aguda constituye una emergencia médica, que requiere una intervención inmediata para evitar las conductas destructivas que pueden poner en riesgo al paciente y su entorno (Belmaker, 2004).

En los casos en los que esta afectación funcional no es severa, y siempre y cuando no existan síntomas psicóticos asociados, se cataloga como *hipomanía*. El criterio de duración mínima de los síntomas es más reducido, de cuatro días, en el caso de la hipomanía.

La definición de los *episodios depresivos mayores* es la misma para todos los trastornos afectivos, tanto unipolares como bipolares. Requiere la presencia durante al menos dos semanas de al menos cinco de los siguientes síntomas: estado de ánimo

depresivo, pérdida de interés o de capacidad de disfrute, pérdida o incremento de apetito y/o peso, insomnio o hipersomnia, agitación o enlentecimiento psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de culpa excesivos o inapropiados, dificultades de concentración o indecisión, pensamientos recurrentes de muerte o suicidio. Es imprescindible que al menos uno de los dos primeros síntomas esté presente.

En los *episodios mixtos* los pacientes han de cumplir los criterios exigidos tanto para el episodio de manía como para el episodio depresivo mayor al mismo tiempo (American Psychiatric Association [APA], 2000). Esta es una de las definiciones más criticadas por su carácter restrictivo y, de hecho, se están proponiendo cambios sustanciales en el proceso de desarrollo del DSM-5 (DSM5).

El DSM-IV-TR contempla cuatro subtipos diagnósticos en función de los tipos de episodio que haya padecido un sujeto a lo largo de su vida.

- *Trastorno bipolar tipo I*: requiere como mínimo la aparición de un episodio maníaco o mixto. La presencia de un episodio depresivo no es indispensable.

- *Trastorno bipolar tipo II*: requiere como mínimo un episodio hipomaníaco y un episodio depresivo mayor. No se pueden presentar episodios mixtos ni maníacos.

- *Ciclotimia*: requiere la presencia, durante al menos dos años, de diversos períodos con síntomas hipomaníacos y síntomas depresivos pero que no llegan a cumplir criterios para episodio depresivo mayor.

- *Trastorno bipolar no especificado*: presencia de síntomas maníacos pero no se cumplen criterios para trastorno bipolar tipo I, tipo II, o ciclotimia. Los síntomas depresivos no son indispensables.

Tanto el ICD-10 como el DSM-IV-TR están basados en un modelo categorial que ha resultado de gran utilidad tanto para clínicos como para investigadores al asegurar unos niveles razonables de fiabilidad y concordancia entre evaluadores. Desafortunadamente, estos manuales presentan algunos problemas sobre todo en lo que a la validez diagnóstica se refiere, así como en el establecimiento de los límites entre las diferentes entidades nosológicas. Además, aún no incorporan ningún tipo de variable biológica que apoye los diagnósticos. Por ello, de cara a las nuevas ediciones en preparación en la actualidad (DSM-5 e ICD-11), numerosos expertos han realizado diversas propuestas para mejorar la validez de los diagnósticos psiquiátricos. Como ejemplo, Vieta y Phillips (2007) sugieren la combinación de aspectos tanto categoriales como dimensionales, además de la inclusión de pruebas de laboratorio e información médica, psicológica y social. La incorporación de aspectos dimensionales parece estar siendo

ampliamente incluida en la elaboración del DSM-5. En cambio, no parece ocurrir lo mismo con la incorporación de pruebas de laboratorio o de neuroimagen, aún carentes de especificidad. Desde un punto de vista clínico, algunos autores han sugerido la modificación de algunos especificadores de curso. Colom y Vieta (2009) han revisado qué especificadores de curso podrían tener más validez (científica y clínica) y proponen suprimir algunos (por ejemplo, el inicio postparto) para incluir otros más informativos y relevantes como la edad de inicio precoz o la polaridad predominante.

Curso y pronóstico

El trastorno bipolar se caracteriza por sus recurrencias episódicas. La media de edad de debut del trastorno bipolar tipo I se sitúa alrededor de los 18 años (Merikangas y cols., 2007) y el riesgo de sufrir recurrencias frecuentes se mantiene relativamente alto como mínimo 40 años después del inicio de la enfermedad (Angst y cols., 2003). Incluso los pacientes con buena adherencia terapéutica presentan una elevada probabilidad de sufrir alguna recurrencia (Gitlin y cols., 1995). Un estudio señala que a lo largo de la vida, un paciente con trastorno bipolar puede padecer una media de ocho a diez episodios, y que a medida que se suceden las recaídas se observa una tendencia a la disminución de los intervalos asintomáticos (Sachs y Thase, 2000). De forma análoga, otros autores indican que a medida que aumenta el período de remisión clínica también aumenta la probabilidad de mantenerse en eutimia (Goldberg y Harrow, 2004). La polaridad de los primeros episodios parece ser un buen marcador del curso de la enfermedad ya que no solo puede determinar la polaridad de los episodios posteriores sino que también podría tener implicaciones sobre el pronóstico. Así, los pacientes que inician el trastorno con un episodio depresivo suelen tener una evolución más desfavorable que los que debutan con un episodio maníaco (Daban y cols., 2006); el pronóstico es incluso peor para los de inicio mixto y con ciclación rápida (Keller y cols., 1993). Entre los desencadenantes de los episodios o recurrencias, cabe destacar por un lado los acontecimientos vitales estresantes, que, tal como se ha comentado, parecen jugar un papel más predominante en los primeros episodios del trastorno (Post y cols., 1997). Por otro lado, el consumo de tóxicos, especialmente el de cannabis y psicoestimulantes como la cocaína es un percutor frecuente de recurrencias (Pacchiarotti y cols., 2009). La alteración drástica de los ritmos circadianos, como en el caso de los trabajos por turnos o los viajes transoceánicos, también puede ser desencadenante de recaídas en pacientes vulnerables (Healy, 1987). Además, un número considerable de

pacientes con trastorno bipolar, alrededor de un 25% (Goikolea y cols., 2007), presenta un patrón estacional, de modo que los cambios en el fotoperíodo pueden provocar la aparición de recurrencias.

En la última década se ha demostrado que, en contra del paradigma kraepeliniano clásico, una buena parte de los pacientes con trastorno bipolar siguen presentando déficits neuropsicológicos fuera de los episodios afectivos (Martínez-Arán y cols., 2004). El deterioro neurocognitivo de los pacientes bipolares parece alcanzar una intensidad similar al de los pacientes esquizofrénicos, aunque tienden a presentar mejores resultados en las exploraciones sobre todo por un nivel premórbido superior (Bora y cols., 2010). Los episodios afectivos, especialmente los maníacos y los que cursan con síntomas psicóticos, parecen ser el factor más importante en el desarrollo de estos déficits, probablemente por mecanismos de neurotoxicidad (López-Jaramillo y cols., 2010). Dado que el funcionamiento cognitivo es el mejor predictor del funcionamiento global (Bonnín y cols., 2010), resulta especialmente relevante la adecuada prevención de los episodios, especialmente de los maníacos. Por último, cabe destacar la elevada frecuencia de síntomas subsindrómicos, especialmente del polo depresivo, a lo largo del curso de la enfermedad, indicando que la ausencia de episodios no es sinónimo de remisión clínica (Judd y cols., 2002). Estos síntomas subsindrómicos son predictores de nuevas recaídas y por sí mismos afectan al funcionamiento, la cognición y la calidad de vida de los pacientes (Bonnín y cols., 2012).

b. Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar

Aunque en los últimos años diversos estudios han demostrado la importancia y utilidad de determinadas intervenciones psicoterapéuticas para una evolución más favorable del trastorno bipolar (Colom y cols., 2003), todas ellas se configuran como complementarias al tratamiento farmacológico. Es decir, el tratamiento psicofarmacológico es el pilar básico del tratamiento del trastorno bipolar. Clásicamente, dicho tratamiento se ha basado en las sales de litio. Estudios clásicos realizados en las décadas de los 60 y los 70, y estudios más recientes con diseños metodológicamente más rigurosos han demostrado la eficacia del litio en las fases agudas del trastorno bipolar, especialmente en la maníaca, así como en el tratamiento de mantenimiento (Nivoli y cols., 2010). A día de hoy, las guías clínicas más actualizadas siguen considerando al litio como tratamiento de primera línea para el trastorno bipolar.

Sin embargo, el litio conlleva numerosas limitaciones. Por un lado su toxicidad, tanto en lo que se refiere al riesgo de intoxicación aguda en relación a su estrecho margen terapéutico, como la toxicidad tiroidea y especialmente la nefrológica, o incluso la intolerancia por temblor o diarrea a niveles terapéuticos en un buen número de pacientes. Por otro lado, en cuanto a su eficacia, con la existencia de pacientes resistentes o de situaciones que disminuyen notablemente su efectividad, como son los estados mixtos, la ciclación rápida, la comorbilidad con tóxicos, o la misma progresión de la enfermedad con un elevado número de episodios. En conjunto, el litio sigue siendo una piedra angular y fundamental del tratamiento del trastorno bipolar pero insuficiente en muchas situaciones o pacientes en los que es necesario la adición o sustitución por otros fármacos (Nivoli y cols., 2010).

El enfoque clásico del trastorno bipolar implicaba el uso de sales de litio para el mantenimiento, así como el manejo de los antipsicóticos clásicos para las fases de manía y de los antidepresivos para las fases depresivas. Con cierta frecuencia, los clínicos optaban por mantener dichos tratamientos, antipsicóticos o antidepresivos, más allá de las fases agudas, especialmente si predominaban las fases de manía, en el caso de los antipsicóticos, o las depresivas, en el caso de los antidepresivos. Todo ello a pesar de la ausencia de literatura que sustentara el manejo de dichos fármacos a largo plazo, y del riesgo de efectos adversos (Vieta y cols., 2006).

Posteriormente, la publicación progresiva de diversos estudios sobre la eficacia, especialmente en la manía aguda, de dos anticomociales, la carbamazepina primero y sobre todo el valproato a partir de mediados la década de los 90, amplió el abanico de fármacos para el tratamiento del trastorno bipolar (Vieta y cols., 2006). Esto se tradujo en una modificación progresiva del concepto de “estabilizante”, “eutimizante”, o “regulador del humor”. Si originalmente, en la década de los 50, los clínicos utilizaban este concepto para referirse a una combinación de anfetaminas y barbitúricos empleada para tratar la inestabilidad neurótica, fue Mogens Schou quien en 1962 utilizó el término para hacer referencia a las propiedades profilácticas del litio en el trastorno bipolar (Schou, 1963). De esta manera, el concepto implicaba una acción terapéutica sobre el núcleo patogénico del trastorno bipolar, con una cierta analogía con los antidepresivos o los antipsicóticos, como fármacos con acción específica para la depresión o la esquizofrenia respectivamente. La progresiva generalización del uso de la carbamazepina y el valproato, y, probablemente también las estrategias de marketing de las compañías farmacéuticas, llevaron a incorporar estos anticomociales al grupo de los

“estabilizantes”, a pesar de que la evidencia de la que disponían era sobre todo en las fases de manía aguda y los estudios de mantenimiento eran aún muy limitados.

Hace aproximadamente 15 años surgió toda una nueva generación de fármacos que provocó una elevada expectativa de disponer de más eutimizantes para el tratamiento del trastorno bipolar. Por un lado, un amplio grupo de nuevos antiepilépticos, y por otro, los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Con la perspectiva temporal se aprecia que de todo el grupo de los antiepilépticos solo un fármaco, la lamotrigina, ha sido incluida en el armamentario de tratamiento de los trastornos bipolares, con la indicación de prevención de las recurrencias depresivas (Weisler y cols., 2008). Las hipótesis etiopatogénicas del *kindling* han sido ya reformuladas en términos de un mecanismo de sensibilización que difiere de los mecanismos que subyacen a la epilepsia, después que diversos antiepilépticos hayan fracasado en demostrar su eficacia en el trastorno bipolar (Post, 2007). En cambio, el grupo de los antipsicóticos atípicos ha arrojado buenos resultados en el tratamiento de la manía aguda, con menos efectos adversos que los antipsicóticos típicos o clásicos, así como en el tratamiento de mantenimiento (Vieta y Goikolea, 2005) e incluso en la depresión bipolar en algunos casos. Así, el trastorno bipolar, carente de un modelo fisiopatológico nuclear que explique con fiabilidad el mecanismo de los episodios y sus recurrencias, ha abandonado de momento la pretensión de encontrar sus fármacos específicos, los eutimizantes, a diferencia de lo que sucede en el campo de la esquizofrenia o la depresión, donde existen unos modelos fisiopatológicos, quizá parciales o sesgados, pero que han permitido el desarrollo de fármacos específicos para dichas patologías. A fin de cuentas, el litio sigue siendo el único fármaco específico para el trastorno bipolar, con un mecanismo de acción de gran complejidad. El resto de los fármacos que se han incorporado al arsenal terapéutico en los últimos años siguen siendo fármacos “importados” de otras patologías, como los antipsicóticos atípicos y los anticomiciales. Así las cosas, en la actualidad se recomienda no utilizar el término “eutimizante” o “regulador del humor” sobre todo por la falta de consenso en su definición. La definición más exigente conllevaría eficacia en ambas fases (manía y depresión) y eficacia preventiva para ambos polos en el mantenimiento (Bauer y Mitchner, 2004). Probablemente, ni siquiera el litio cumpliría esta definición puesto que aunque su eficacia antimaniaca (en episodio o en prevención) es clara, los resultados de su acción sobre el polo depresivo son aún controvertidos (Nivoli y cols., 2010). Una definición de eutimizante mucho menos exigente, conllevaría tratar y prevenir de forma eficaz un

polo de la enfermedad sin empeorar el otro polo (Bowden, 1998). Diversos fármacos estudiados en el trastorno bipolar cumplirían actualmente esta definición. No obstante, ante la falta de consenso, la recomendación de las guías clínicas más recientes se dirige a evitar el término “eutimizante” y, en su lugar, utilizar un término más específico y aséptico como es el de “fármacos que previenen recurrencias” (Yatham y cols., 2005). Probablemente, la ausencia de un mecanismo neurobiológico común que pueda agrupar a los fármacos que resultan eficaces en el trastorno bipolar ha conducido también a esta postura pragmática.

Manía aguda

En la actualidad, las guías clínicas en vigor recomiendan iniciar el tratamiento de la manía aguda con litio, valproato o antipsicóticos atípicos (Tabla 1). Entre estos se incluyen el aripiprazol, la olanzapina, la quetiapina, la risperidona, y la ziprasidona (Nivoli y cols., 2012). Se suele recomendar la combinación de litio o valproato con uno de estos antipsicóticos atípicos como tratamiento de segunda línea o como primera línea en los casos más graves. La carbamazepina se recomienda mayoritariamente como segunda línea y preferentemente en monoterapia por los problemas de interacción farmacocinética que comporta. La clozapina se reserva para los casos de manía resistente. En cuanto a los antipsicóticos típicos, algunas guías consideran la clorpromazina como una opción de segunda línea. El haloperidol tiene un papel mucho más variable según las guías, en función de la prioridad que cada una de ellas otorga a los aspectos de seguridad. Así, las guías británicas NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, 2009) y de la *British Association for Psychopharmacology* (Goodwin, 2009) ni siquiera lo consideran como una opción, más allá de un breve uso en caso de precisar tranquilización inmediata por vía intramuscular. La guía canadiense CANMAT, con el aval de la *International Society for Bipolar Disorders* (Yatham y cols., 2009) y las *Clinical Practice Recommendations* del *National Health and Medical Research Council* (Mahli y cols., 2009) lo contemplan como una opción de tercera línea. En cambio, la guía de la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) (Grunze y cols., 2009) lo considera un tratamiento con máxima evidencia de eficacia, especialmente apropiado en casos de manía psicótica aunque con riesgo de exacerbar los síntomas depresivos y disfóricos en la manía mixta. La recomendación se queda en un grado 2 por el riesgo de efectos extrapiramidales y discinesia tardía (Nivoli y cols., 2012).

Guía Clínica	World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders CANMAT ISBD	British Association for Psychopharmacology BAP	National Institute of Clinical Excellence 2009 NICE	National Health and Medical Research Council NHMRC
Autores	Grunze y cols. (2009)	Yatham y cols. (2009)	Goodwin (2009)	Nice (2009)	Mahli y cols. (2009)
Primera Línea	<p>Monoterapia:</p> <p>Litio¹⁻²</p> <p>Valproato¹⁻²</p> <p>Aripiprazol</p> <p>Olanzapina²</p> <p>Risperidona</p> <p>Quetiapina²</p> <p>Ziprasidona</p> <p>Haloperidol²</p> <p>Carbamazepina²</p> <p>Asenapina²</p> <p>Combinación:</p> <p>Litio / Valproato + Antips.</p>	<p>Monoterapia:</p> <p>Litio</p> <p>Valproato</p> <p>Aripiprazol, Olanzapina, Quetiapina (XR), Risperidona, Ziprasidona</p> <p>Combinación:</p> <p>Litio / Valproato + Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Aripiprazol</p> <p>Si agitación severa:</p> <p>Aripiprazol im</p> <p>Olanzapina im</p>	<p>Sin Antimaníacos:</p> <p>En Manía grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antipsicóticos Atípicos - Valproato <p>En Manía leve - moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Litio - Carbamazepina <p>Con Antimaníacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antimaníacos + Antipsicóticos Atípicos <p>Optimizar dosis</p>	<p>Sin Antimaníacos:</p> <p>En Manía grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antipsicóticos Atípicos <p>En Manía menos grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Litio - Valproato <p>Con Antimaníacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Litio / Valproato + Antips. Atípicos <p>Si agitación severa:</p> <p>Aripiprazol im</p> <p>Olanzapina im</p>	<p>Monoterapia:</p> <p>Litio</p> <p>Valproato</p> <p>Aripiprazol, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona</p> <p>Haloperidol</p> <p>Combinación:</p> <p>Litio + Valproato</p> <p>Litio + Carbamazepina</p> <p>Litio / Valproato + Antips. Atípicos</p> <p>Si agitación severa:</p> <p>Aripiprazol im</p> <p>Olanzapina im</p>
Segunda Línea	<p>Carbamazepina</p> <p>Litio + Valproato</p> <p>Paliperidona</p> <p>Asenapina</p> <p>Litio + Asenapina</p> <p>Oxcarbazepina</p> <p>Clozapina</p> <p>Clorpromazina</p> <p>Amisulpiride</p> <p>Zotepina</p> <p>TEC</p>	<p>Carbamazepina</p> <p>Asenapina, Paliperidona</p> <p>TEC</p> <p>Litio + Valproato</p> <p>Litio / Valproato + Asenapina</p> <p>Otras líneas:</p> <p>Haloperidol, Clorpromazina</p> <p>Litio / Valproato + Haloperidol</p> <p>Litio + Carbamazepina</p> <p>Clozapina</p> <p>Oxcarbazepina</p> <p>Tamoxifeno</p>	<p>Litio / Valproato + Antips. Atípicos</p> <p>Clozapina</p> <p>TEC</p>	<p>Litio / Valproato + Antips. Atípicos</p> <p>TEC</p> <p>rTMS (?)</p>	<p>Adición de Clozapina o Risperidona</p> <p>Haloperidol</p> <p>Carbamazepina</p> <p>TEC</p>
No recomendado	<p>Monoterapia con:</p> <p>Gabapentina</p> <p>Topiramato</p> <p>Lamotrigina</p>	<p>- Gabapentina, Topiramato, Lamotrigina, Verapamilo, Tiagabina</p> <p>- Carbamazepina + Risperidona / Olanzapina</p>		<p>Monoterapia con:</p> <p>Carbamazepina</p> <p>Gabapentina</p> <p>Lamotrigina</p> <p>Topiramato</p>	<p>Gabapentina</p> <p>Lamotrigina</p> <p>Topiramato</p> <p>Oxcarbazepina</p> <p>Fenitoína</p>

De Nivoli y colaboradores (2012).

Tabla 1. Resumen de las recomendaciones de las guías clínicas para el tratamiento de la manía aguda

Depresión bipolar

Para la depresión bipolar, aunque pueden existir más discrepancias entre las guías clínicas, se observa un consenso en recomendar un antipsicótico atípico, la quetiapina, como primera línea de tratamiento por encima de otras alternativas (Nivoli y cols., 2011). Otras opciones que quedan también en primera línea, o bien pasan a segunda o tercera líneas en función de las guías, son la lamotrigina, el litio, el valproato, y la olanzapina, otro atípico (Nivoli y cols., 2011). Se desaconseja el uso de antidepresivos en monoterapia, aunque casi todas las guías recomiendan el uso de antidepresivos, preferentemente Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o bupropion asociados a litio, valproato u olanzapina, como tratamiento de primera o segunda línea (Nivoli y cols., 2011). Es llamativo que mientras que un atípico como la quetiapina es un fármaco de primera línea, y otro atípico como la olanzapina se considera una opción de segunda o tercera línea, se desaconseje el uso de otros antipsicóticos atípicos en la depresión bipolar, como es el caso del aripiprazol en monoterapia (Yatham y cols., 2009), la risperidona o, más recientemente, la ziprasidona (Vieta y cols., 2010a).

Mantenimiento o prevención de recurrencias

Se mantiene el consenso del litio como tratamiento de primera línea (Nivoli y cols., 2010). A pesar de un menor grado de aval científico las guías clínicas incluyen al valproato también como tratamiento de primera elección (Yatham y cols., 2009). Además, en la última década se ha incorporado un antiepiléptico, la lamotrigina, que ha demostrado eficacia para la prevención de las fases depresivas. Asimismo, han sido incluidos en la primera línea de tratamiento varios antipsicóticos atípicos que han demostrado eficacia en la prevención de recurrencias: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona de liberación prolongada, y ziprasidona (Yatham y cols., 2009). La capacidad para prevenir recurrencias de cada polaridad parece ser una propiedad diferencial de cada fármaco que puede resultar de gran utilidad a la hora de escoger el tratamiento más adecuado para cada individuo en función de su polaridad predominante. Con la excepción de la quetiapina, los antipsicóticos atípicos previenen mejor las recurrencias maníacas que las depresivas, aunque en diferentes grados. Se ha propuesto un Índice de Polaridad (IP) como constructo para medir la preponderancia de un agente para prevenir los episodios de manía o depresión (Popovic y cols., 2012). En la Figura 1

se puede observar de forma dimensional el Índice de Polaridad de los agentes que disponen de evidencia para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. Se ha propuesto que los fármacos con Índices de Polaridad más elevados serían más apropiados para pacientes de polaridad predominante maníaca, y a la inversa para los pacientes de polaridad predominante depresiva (Popovic y cols., 2012).

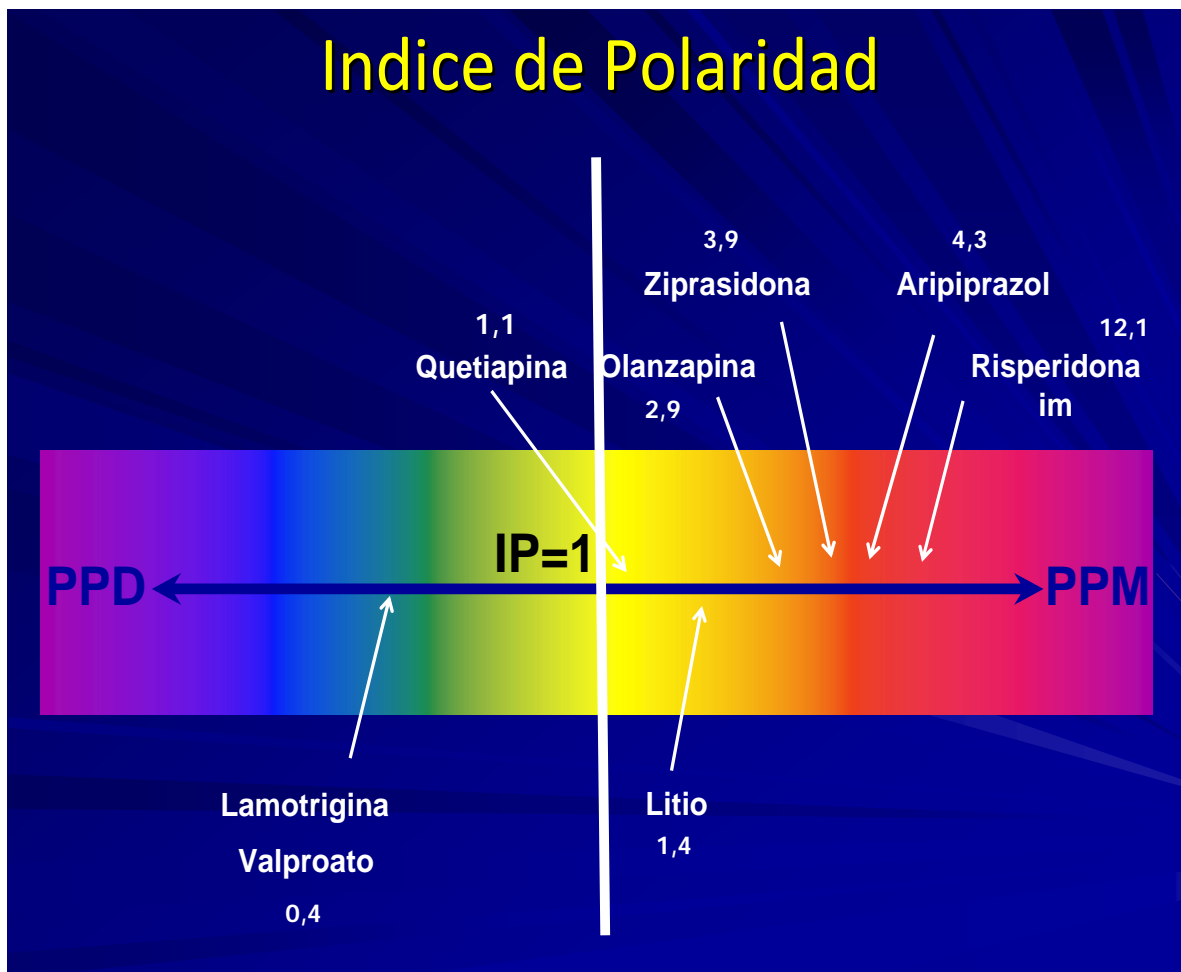


Figura 1. Índice de Polaridad de los fármacos con evidencia en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar

c. **Los antipsicóticos típicos en el trastorno bipolar**

En 1952 Delay y Deniker publicaron sus resultados sobre el uso de la clorpromazina en los estados maníacos agitados (Delay y cols., 1952). Así, ya en la década de los 50 comenzó la utilización de los antipsicóticos típicos o clásicos en los estados maníacos agudos (Tohen y Vieta, 2009a). La poca claridad de los límites diagnósticos entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar, sobre todo en los Estados Unidos pero también en Europa, durante las siguientes tres décadas hacen difícil evaluar el impacto global que los agentes antipsicóticos tuvieron sobre el tratamiento de la manía bipolar (Tohen y Vieta, 2009a). Durante este período, las ventajas y desventajas de los antipsicóticos típicos respecto al litio no eran del todo claras (Tohen y Zarate, 1998). Algunos de los primeros ensayos comparativos en el tratamiento de la manía aguda sugerían la superioridad de los neurolépticos sobre el litio, pero un metanálisis publicado en 1992 halló que el litio era más efectivo aunque con la importante limitación de tener un inicio de acción más lento (Janicak y cols., 1992). Los estudios también sugerían que los neurolépticos tenían la ventaja de ejercer un mejor control sobre los síntomas conductuales, una limitación documentada del litio (Prien y cols., 1972).

La clorpromazina fue el primer antipsicótico aprobado por la *Food and Drug Administration* estadounidense para el tratamiento de la manía bipolar. Sin embargo, la primera guía clínica para el tratamiento de los trastornos bipolares publicada por la *American Psychiatric Association* en 1994 alertaba de su uso, especialmente en el tratamiento a largo plazo (Hirschfeld y cols., 1994). A pesar de esta advertencia, los neurolépticos eran utilizados ampliamente en las décadas previas a la introducción de los atípicos. Un metanálisis que incluyó publicaciones hasta el año 2000 halló que el 91% de los pacientes hospitalizados y el 65% de los pacientes ambulatorios con manía bipolar eran tratados con antipsicóticos típicos (Tohen y cols., 2001). Habitualmente, se utilizaban en combinación con el litio para el tratamiento de la manía (Garfinkel y cols., 1980). Unos pocos estudios compararon los antipsicóticos típicos entre ellos, sin observar diferencias en su eficacia (Cookson y cols., 1981; Shopsin y cols., 1975; Janicak y cols., 1988). De modo que habitualmente se escogían neurolépticos de potencia intermedia (Zarate y Tohen, 2004), quizá debido a la percepción de que los pacientes afectivos eran más sensibles a los efectos adversos extrapiramidales.

La clorpromazina y el haloperidol son los antipsicóticos típicos mejor estudiados en el tratamiento de la manía bipolar. La clorpromazina ha sido evaluada en un pequeño ensayo positivo controlado con placebo (Klein, 1967), y en varios estudios aleatorizados en comparación con litio (Platman 1970; Spring y cols., 1970; Johnson y cols., 1971; Prien y cols., 1972; Shopsin y cols., 1975; Takahashi et al. 1975), carbamazepina (Okuma y cols., 1979), haloperidol (Shopsin y cols., 1975), pimozide (Cookson y cols., 1981), tiotixeno (Janicak y cols., 1988), y clozapina (Barbini y cols., 1997). La impresión global de estos estudios es la de una eficacia comparable entre la clorpromazina y sus respectivos comparadores, excepto en el estudio de Prien y colaboradores (1972) en el que la clorpromazina fue superior al litio en los pacientes más graves, y en el estudio de Barbini y colaboradores (1997) en el que la clozapina tuvo un inicio de acción antimaniaca más rápido aunque la eficacia final de ambos tratamientos fue similar.

El haloperidol ha sido comparado con litio tanto en monoterapia como en terapia añadida (Garfinkel y cols., 1980; Segal y cols., 1998). También se ha comparado en monoterapia con valproato (McElroy y cols., 1996) y carbamazepina (Brown y cols., 1989), y en combinación con litio comparado con la combinación de litio y carbamazepina (Small y cols., 1995). En estos estudios el haloperidol ha demostrado siempre una eficacia equivalente o superior al comparador, aunque con la conocida limitación de su perfil de efectos adversos. Esta eficacia fue corroborada en un metanálisis publicado en el 2006 (Cipriani y cols., 2006). Además, en los últimos años un buen número de ensayos clínicos en manía aguda con antipsicóticos atípicos han utilizado el haloperidol como comparador activo, permitiendo disponer de datos frente a placebo, así como frente a aripiprazol (Vieta y cols., 2005b; Young y cols., 2009), olanzapina (Tohen y cols., 2003a), quetiapina (McIntyre y cols., 2005), risperidona (Sachs y cols., 2002; Segal y cols., 1998; Smulevich y cols., 2005) y ziprasidona (Vieta y cols., 2010b). En su conjunto, la literatura sugiere que haloperidol tiene propiedades antimaniacas potentes (Tohen y Vieta, 2009a), y de acuerdo con alguno de estos estudios, quizá un inicio de acción más rápido que los antipsicóticos atípicos (Tohen y cols., 2003a). En cuanto a las dosis, Rifkin y colaboradores (1994) estudiaron la dosificación de haloperidol en manía aguda en un estudio de seis semanas, doble-ciego, con tres dosis fijas de 10, 30 y 80 mg/día respectivamente. Concluyeron que las dosis superiores a 10 mg/día no aportaban ventajas adicionales. Es muy probable que durante décadas la dosificación empleada para tratar la manía aguda haya sido excesiva con

mucha frecuencia. No se han publicado estudios serios de eficacia sobre la acción de los antipsicóticos típicos en el mantenimiento del trastorno bipolar.

Efectos adversos de los antipsicóticos típicos

Existe una preocupación en los clínicos referente al uso de los antipsicóticos típicos en el trastorno bipolar debido a su perfil de efectos adversos y al riesgo de mal cumplimiento. Un efecto adverso que puede considerarse exclusivo de los pacientes bipolares es el riesgo potencial de inducción de depresión. Zarate y Tohen (2004) comunicaron un mayor riesgo de recaída en depresión y una incidencia más alta de discontinuación en pacientes maníacos que fueron tratados con estabilizantes en combinación con un antipsicótico típico en comparación con el tratamiento solo con estabilizantes. Otra de las grandes preocupaciones referentes a la seguridad de los antipsicóticos típicos en los trastornos afectivos concierne a los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía (Nasrallah y cols., 1988; Kane y Smith, 1982), aunque no se han diseñado estudios controlados para determinar si verdaderamente el riesgo es más alto en los pacientes afectivos que en los pacientes con esquizofrenia. Una exhaustiva revisión de Kane y Smith (1982) estimó que el riesgo de discinesia tardía era del 4% por año de tratamiento en los pacientes con esquizofrenia. El mismo Kane calculó que el riesgo en los pacientes con trastorno bipolar podía llegar a ser del doble (Kane, 1988). En cuanto a la distonía inducida por neurolepticos, un estudio comunicó un riesgo del 25% en los pacientes con manía, por solo un 5,9% en los pacientes con esquizofrenia (Nasrallah y cols., 1988). Se desconoce si esta vulnerabilidad diferencial se mantiene con el tratamiento con antipsicóticos atípicos. Un metanálisis de todos los ensayos de olanzapina realizados hasta el año 2001 comparando olanzapina, haloperidol, y placebo en el tratamiento agudo de la esquizofrenia y la manía bipolar, que incluyó a 4417 pacientes, halló que los pacientes bipolares tratados con haloperidol eran los más vulnerables a desarrollar síntomas extrapiramidales, más que los esquizofrénicos. Sin embargo, los sujetos bipolares tratados con olanzapina no mostraban mayor vulnerabilidad a los efectos extrapiramidales que los esquizofrénicos, sugiriendo que los pacientes bipolares pueden ser más sensibles a estos efectos adversos cuando son expuestos a antipsicóticos típicos pero no con los atípicos (Cavazzoni y cols., 2006).

d. Los antipsicóticos atípicos. Perfil, indicaciones y utilidad en el trastorno bipolar

Los antipsicóticos atípicos surgieron a finales de la década de los 90 como fármacos que pretendían mantener la eficacia de la clozapina, tanto en síntomas positivos como en negativos, sin los efectos adversos de los antipsicóticos típicos (parkinsonismo, hiperprolactinemia...) y sin el temido efecto de la agranulocitosis de la clozapina. La atipicidad se ha definido por criterios clínicos como la ausencia o menor inducción de efectos adversos extrapiramidales. A nivel receptorial viene determinada por un antagonismo 5HT_{2A} predominante sobre el antagonismo D₂ (Meltzer y cols., 1989). Otra hipótesis ha involucrado a la mayor rapidez de disociación del fármaco de los receptores dopaminérgicos D₂ (Kapur y Seeman, 2001). En cualquier caso, dentro del modelo fisiopatológico de la esquizofrenia, la acción diferencial de los atípicos respecto de los clásicos, consistiría en mantener un bloqueo dopaminérgico a nivel mesolímbico suficiente para tratar los síntomas positivos, pero que sería de menor intensidad, o bien quedaría compensado por la acción sobre los sistemas serotoninérgicos en el resto de vías dopaminérgicas. Así, conllevarían una menor propensión a efectos adversos extrapiramidales, hiperprolactinemia, y no empeorarían, o incluso podrían mejorar la sintomatología negativa asociada a la hipofunción dopaminérgica prefrontal (Stahl, 1998).

En el campo del trastorno bipolar, en un inicio, los antipsicóticos atípicos eran contemplados como fármacos antimaniacos con un mejor perfil de efectos adversos extrapiramidales. En ausencia de un modelo fisiopatológico del trastorno bipolar, más allá de la conocida y previsible hiperdopaminergia de la manía o hipodopaminergia de la depresión bipolar, no se elaboró una teoría explicativa del posible efecto normotímico o regulador del humor que pudiera tener la compleja acción de los atípicos sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico. Efectivamente, prácticamente la totalidad de los antipsicóticos atípicos fueron estudiados inicialmente en la manía aguda, donde demostraron su eficacia, tal como cabía esperar de fármacos con acción antiD₂ (o agonista parcial D₂ en el caso del aripiprazol). Diversos metanálisis recientes ya confirman la eficacia antimaniaca como efecto de clase (Scherck y cols., 2007; Yildiz y cols., 2011; Cipriani y cols., 2011), si bien se observan algunas diferencias en las conclusiones en función de la metodología utilizada. Mientras que dos de los metanálisis (Scherck y cols., 2007; Yildiz y cols., 2011) no hallaban diferencias entre

los antipsicóticos atípicos y los clásicos, el metanálisis de Cipriani y colaboradores (2011) observaba que algunos antipsicóticos, concretamente la risperidona y la olanzapina entre los atípicos y un típico como el haloperidol, mostraban una eficacia superior. Las guías clínicas no han recogido estos matices hasta el momento y tienden a situar a todos los atípicos en el mismo nivel (Nivoli y cols., 2012), con la excepción que lleva a cabo la guía de la WFSBP que rebaja la recomendación de la quetiapina en la manía aguda a grado 2 por indicios de menor eficacia en la comparación con haloperidol, además de por la ausencia de pacientes con episodios mixtos en los ensayos (Grunze y cols., 2009). Diversos ensayos de antipsicóticos atípicos han incluido una rama comparativa con haloperidol. Sin embargo, no se han publicado ensayos comparativos con otros antipsicóticos típicos, excepto el mencionado comparativo entre clorpromazina y clozapina, aleatorizado pero con diseño abierto (Barbini y cols., 1997).

Lo cierto es que la mayor parte de la evidencia científica disponible en la actualidad proviene de ensayos clínicos desarrollados por la industria farmacéutica, diseñados según las exigencias de la FDA o la EMEA para obtener la indicación en manía aguda. Estos ensayos pasan por alto o relegan a un plano muy secundario el análisis de variables de considerable importancia clínica para la adecuada toma de decisiones. Así, la velocidad de inicio de la acción antimaniaca es una variable de gran relevancia clínica y con repercusiones farmacoeconómicas. Dadas las características de la manía aguda, en la que la virulencia de los síntomas más severos requiere una reducción lo más urgente posible de la intensidad sintomática para evitar consecuencias graves para la integridad del paciente y su entorno, cabría suponer que se trata de un campo de amplio estudio. Sorprendentemente, la literatura al respecto es muy escasa en comparación, por ejemplo, con la depresión (Tohen y cols., 2000b). Unos pocos estudios previos habían observado la superioridad de los antipsicóticos típicos sobre el litio (Garfinkel y cols., 1980; Janicak y cols., 1992). De entre todos los estudios de los nuevos antipsicóticos atípicos, el único dato relevante al respecto proviene de un ensayo en el que aripiprazol mostró un inicio de acción más rápido que litio (Keck y cols., 2009). El resto de los ensayos se suelen limitar a comunicar el primer punto temporal en el que el fármaco en estudio se separa del placebo pero no aportan otros datos comparativos relevantes, o bien ni siquiera comunican los resultados en los primeros días de tratamiento. Tampoco ninguno de los metanálisis publicados recientemente incluye análisis que comparen la rapidez de acción de los atípicos entre ellos o con los clásicos. Cabe destacar además que existe cierta heterogeneidad en los puntos temporales de evaluación de los

pacientes. Mientras que en los ensayos más antiguos de olanzapina la primera evaluación se realizaba el día 7, la tendencia posterior ha sido la de realizar evaluaciones más precoces de cara a detectar mejorías rápidas, y en los ensayos más recientes de aripiprazol o ziprasidona se recogen datos en el segundo día de tratamiento.

Otra de las variables de considerable importancia clínica a la que no se ha prestado la suficiente atención en el diseño de los ensayos, el análisis de los resultados o en la comunicación de los mismos, es el efecto sobre el viraje depresivo postmanía. El viraje tras tratamiento al polo opuesto ha sido mucho más estudiado en la depresión bipolar en relación con el uso de los antidepresivos. En cambio el viraje depresivo postmanía ha recibido relativamente poca atención (Vieta y cols., 2009). Se trata de un fenómeno que puede formar parte del curso natural de la enfermedad bipolar y que un reciente estudio observacional europeo, el EMBLEM, cuantificó en un 5%, aunque el hecho de que más de la mitad de la muestra del estudio hubiera sido tratada con olanzapina podría haber disminuido la frecuencia del fenómeno (Vieta y cols., 2009). En este estudio, el tratamiento con antipsicóticos atípicos resultó ser una variable protectora del viraje depresivo. De hecho, uno de los pocos ensayos clínicos de atípicos en manía aguda que ha prestado especial atención a este aspecto ha sido el de olanzapina. Los resultados favorables a olanzapina en este estudio han llevado a sugerir que los antipsicóticos clásicos como el haloperidol conllevan un mayor riesgo de viraje a depresión (Tohen y cols., 2003a). Sin embargo, apenas existe ningún otro dato con significación estadística en el resto de los ensayos clínicos realizados con atípicos ni en los metanálisis publicados al respecto. De modo que resulta lógico que la guía clínica de la *British Association for Psychopharmacology* (BAP) sitúe este problema como la “duda clave” (*key uncertainty*) en el capítulo del tratamiento de los episodios maníacos o mixtos (Goodwin, 2009). Se formula de la siguiente manera: “El viraje a la depresión después de la manía puede ocurrir en cualquier curso de enfermedad: aún no se ha establecido qué tratamientos, si es que existe alguno, hacen que este fenómeno sea más o menos probable”.

Pero más allá del tratamiento de la manía aguda, y, en gran medida, gracias al liderazgo de Mauricio Tohen al frente de los laboratorios Lilly, se inició el estudio de la acción de los antipsicóticos atípicos en la depresión bipolar y en el mantenimiento (Vieta y Goikolea, 2005). La eficacia sobre la depresión implica de alguna manera un cambio de paradigma sobre el comportamiento de los antipsicóticos. No obstante, a diferencia de lo observado en la manía aguda, los resultados en depresión bipolar han

resultado discordantes. La olanzapina ha demostrado eficacia aunque con un tamaño del efecto modesto y basado esencialmente en mejorías sobre el sueño y el apetito (Tohen y cols., 2003b). La quetiapina, el fármaco con menor afinidad por los receptores D₂, es el que ha demostrado de forma más contundente su eficacia con hasta 5 ensayos clínicos positivos (Calabrese y cols., 2005; Thase y cols., 2006; Young y cols., 2010; McElroy y cols., 2010; Suppes y cols., 2010). En cambio, los dos ensayos controlados llevados a cabo con aripiprazol resultaron negativos a pesar de que en ambos el fármaco fue mejor que el placebo hasta la sexta semana (Thase y cols., 2008). Recientemente se han publicado los resultados también negativos de la ziprasidona en la depresión bipolar, tanto en monoterapia (Lombardo y cols., 2012) como en terapia añadida (Sachs y cols., 2011). También se ha publicado un estudio con risperidona, desarrollado dentro del programa STEP-BD (*Systematic Enhancement Program for Bipolar Disorder*) del *National Institute of Mental Health* estadounidense, aunque en este caso se trataba de pacientes tratados con estabilizantes que no habían respondido al tratamiento con antidepresivos. La ausencia de grupo placebo dificulta extraer conclusiones definitivas pero las tasas de recuperación con risperidona fueron de solo el 4,6%, por debajo de las de inositol (17,4%) y lamotrigina (23,8%) (Nierenberg y cols., 2006). Por ello, la recientemente publicada guía catalana desaconseja el uso de la risperidona para tratar la depresión bipolar (Vieta y cols., 2010a), aunque otras guías la tienen en consideración para el tratamiento de los síntomas psicóticos en las depresiones bipolares psicóticas (Nivoli y cols., 2011). Hasta la fecha no se han realizado análisis conjuntos o metanálisis que ayuden a interpretar esta disparidad de resultados. Una primera hipótesis sería la del efecto de clase, es decir que los atípicos son eficaces en la depresión bipolar, pero en diferentes grados de manera que ensayos individuales de algunos fármacos determinados podrían arrojar resultados negativos si su potencia fuera baja y/o se hubieran dosificado de forma incorrecta. La hipótesis alternativa sería que el efecto sobre la depresión correspondería a acciones neuroreceptoriales individuales de determinados antipsicóticos y, por tanto, no existiría un efecto de clase.

En cambio, la mayor parte de los ensayos controlados realizados en el mantenimiento y la prevención de recurrencias con los antipsicóticos atípicos han arrojado resultados positivos. Se trata de estudios con diseño enriquecido en los que se randomiza a aquellos pacientes que han respondido al antipsicótico en el episodio agudo, normalmente maníaco o mixto, aunque en los estudios de quetiapina también se incluyeron pacientes respondedores en el episodio depresivo. Las conclusiones

fundamentales de estos ensayos vienen a confirmar la eficacia de los antipsicóticos atípicos en la prevención de recurrencias, si bien se observan claramente diferencias según la polaridad de los episodios prevenidos, tal como se señalaba en el apartado 2b (Popovic y cols., 2012). En la línea de su eficacia en el tratamiento de la manía aguda, todos los atípicos demuestran eficacia en la prevención de manía. Sin embargo, también en la línea de los resultados obtenidos en los estudios de depresión bipolar, solo la quetiapina demuestra claramente eficacia en la prevención de los episodios depresivos (Vieta y cols., 2008; Suppes y cols., 2009; Weisler y cols., 2011) y la olanzapina presenta un efecto positivo pero discreto (Tohen y cols., 2006). En cuanto al resto de los atípicos, no se aprecian diferencias con placebo, sugiriendo un papel neutro respecto a la prevención de depresión, sin prevenirla pero sin tampoco inducirla, como se ha descrito que puede ocurrir con los antipsicóticos clásicos (Zarate y cols., 2004).

Los antipsicóticos atípicos conforman así una clase farmacológica definida por unas características comunes conocidas como atipicidad. Presentan, sin embargo, diferencias notables entre ellos en cuanto a su afinidad y acción sobre distintos receptores (Tabla 2). Cabe mencionar que también los antipsicóticos clásicos conforman un grupo de cierta heterogeneidad, que ha dado lugar a las divisiones clásicas entre incisivos, sedantes, etc. Todos los atípicos resultan eficaces en la manía aguda, aunque su perfil como grupo e individualmente no ha sido definido con suficiente claridad. En la depresión bipolar, hasta ahora su acción parece más heterogénea. Y el efecto sobre la prevención de recurrencias podría ser una traslación de los efectos en los episodios agudos.

	Aripiprazol	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina	Ziprasidona	Clozapina	Haloperidol
D ₁	265	31	75	455	9,5	85	25
D ₂	0,34	11	3	160	4,8	125	1
D ₃	0,8	49	14	340	7,2	280	7,8
D ₄	44	27	7	1600	32	40	5
5-HT _{1A}	1,7	>1000	490	2450	3,4	770	7930
5-HT _{2A}	3,4	4	0,6	220	0,4	12	78
5-HT _{2C}	15	11	26	615	1,3	8	3085
α ₁	57	19	2	7	10	7	46
H ₁	61	7	155	11	47	6	3630
M ₁	>10000	1,9	>5000	120	>10000	1,9	1475

Tabla 2. Perfil de afinidad por neuroreceptores de antipsicóticos atípicos y haloperidol (Arnt y Skarsfeldt, 1998)

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

a. Los **objetivos** de este trabajo son los siguientes:

- 1- Definir con mayor precisión el perfil de acción de los antipsicóticos atípicos en la manía aguda.
- 2- Estudiar la velocidad del inicio de la acción antimaniáca de los antipsicóticos atípicos, en comparación con la del haloperidol.
- 3- Evaluar el riesgo de viraje depresivo tras el tratamiento de la manía aguda con antipsicóticos atípicos en comparación con el tratamiento con haloperidol.
- 4- Estudiar la eficacia de los antipsicóticos atípicos sobre la depresión bipolar.
- 5- Relacionar las diferencias en los perfiles de unión receptorial de los antipsicóticos atípicos con posibles diferencias de acción tanto sobre la manía como sobre la depresión bipolar.

b. Las **hipótesis** formuladas son:

1 - Los antipsicóticos atípicos tendrán un inicio de acción antimaniaca más lento que el haloperidol.

2- Los antipsicóticos atípicos conllevarán un menor riesgo de viraje a depresión que el haloperidol.

3- Los antipsicóticos atípicos presentarán un perfil de acción heterogéneo en la depresión bipolar.

4- Los antipsicóticos atípicos con menor afinidad por el receptor dopaminérgico D₂ mostrarán un inicio de acción antimaniaca más lento aunque conllevarán menor riesgo de viraje depresivo y mayor eficacia en la depresión bipolar.

4. METODOLOGÍA

Esta tesis está compuesta por tres artículos, de dos de los cuales soy primer autor. Todos ellos han sido publicados o están en proceso de publicación en revistas indexadas con factor de impacto en el primer cuartil de la especialidad.

La descripción más detallada de la metodología y los métodos estadísticos empleados se encuentra en cada uno de los artículos correspondientes.

El trabajo se estructura utilizando la metodología del metanálisis. El metanálisis es la herramienta pertinente para estudiar las hipótesis y objetivos descritos ya que existen diversos ensayos clínicos publicados en los últimos años en las áreas de conocimiento en las que se centran las hipótesis. Las técnicas de metanálisis resultan especialmente adecuadas para detectar diferencias estadísticamente significativas pero que pueden requerir tamaños muestrales tan elevados que los resultados de los ensayos individuales pueden no llegar a detectar (Egger y cols., 2001). Uno de los requisitos metodológicos para la adecuada aplicación de las técnicas de metanálisis y la correcta interpretación de sus resultados es que el diseño de los estudios incluidos, así como sus criterios de inclusión y exclusión, sean similares y comparables (Clarke y Oxman, 2000). Dado que la mayor parte de los ensayos clínicos realizados con antipsicóticos atípicos tanto en manía aguda como en depresión bipolar tenían como finalidad la aprobación de su indicación por parte de las agencias reguladoras norteamericana y europea, el diseño de los mismos se ajusta a los requisitos de dichas agencias y resulta muy similar y, por tanto, comparable.

Esta tesis doctoral se ha planteado en forma de dos metanálisis separados. Uno de ellos, el principal, está centrado en la manía aguda y compara los antipsicóticos de segunda generación con haloperidol. El segundo metanálisis centrado en depresión bipolar aguda, comparando la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación con la del grupo placebo.

Metanálisis de antipsicóticos atípicos comparados con haloperidol en manía aguda

En este primer metanálisis se estudiaron dos variables diferentes. Por un lado, la velocidad de inicio de acción antimaniaca, que se publica en el artículo:

- Goikolea JM, Colom F, Capapey J, Torres I, Valenti M, Grande I, Undurraga J, Vieta E. Faster onset of antimanic action with haloperidol compared to second-generation antipsychotics. A meta-analysis of randomized clinical trials in acute mania. Eur Neuropsychopharmacol, in press.

Por otro, el riesgo de viraje depresivo en el artículo:

- Goikolea JM, Colom F, Torres I, Capapey J, Valentí M, Undurraga J, Grande I, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. J Aff Disord, in press.

En primer lugar se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos MEDLINE (PubMed) y CENTRAL dirigida a la identificación de ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego en los que se comparase un antipsicótico de segunda generación con haloperidol en el tratamiento de la manía aguda en adultos. Se incluyeron los siguientes antipsicóticos de segunda generación: amisulpiride, aripiprazol, asenapina, cariprazina, clozapina, iloperidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sertindol y ziprasidona. A continuación se realizó una búsqueda manual de todas las referencias bibliográficas obtenidas a partir de la búsqueda electrónica, que se cruzó con la base de datos del Programa de Trastorno Bipolar del Hospital Clínic, una base de datos no sistemática en la que se incluyen referencias recientes en el campo, es decir, literatura gris aún no publicada, como pósters y comunicaciones. Finalmente, se contactó directamente con los autores de los ensayos identificados y con las compañías farmacéuticas patrocinadoras para solicitar datos adicionales para el análisis, así como para preguntar por la posible existencia de otros ensayos no identificados. Cabe destacar que el metanálisis incluye algunos datos proporcionados por las compañías farmacéuticas que no habían sido publicados en los artículos originales. Se revisó además la página www.clinicaltrials.gov, en la que ya es obligado registrar los ensayos

clínicos en marcha para descartar la existencia de algún otro ensayo reciente y reducir el riesgo de sesgo de publicación.

La calidad de los ensayos clínicos fue evaluada mediante la *Cochrane Risk of Bias Tool* (Higgins y cols., 2011), que evalúa los sesgos de selección, realización, detección, desgaste y notificación. Se excluyeron los ensayos evaluados como de baja calidad o con elevado riesgo de sesgo.

Se incluyeron solamente estudios en fase aguda, definidos como aquellos con una duración de entre 1 y 12 semanas. Los ensayos debían incluir pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, episodio actual maníaco o mixto, con criterios diagnósticos específicos. No se establecieron restricciones respecto a que los ensayos fueran en monoterapia o en terapia combinada, ni sobre la presencia o ausencia de síntomas psicóticos o ciclación rápida.

Tras la evaluación de los ensayos, se recogieron los datos que fueron introducidos y analizados en el programa Review Manager (versión 4.2.3) (RevMan, 2003). Siempre que fuera posible, se utilizaron poblaciones de “intención por tratar” (ITT) y datos recogidos según el método de *Last Observation Carried Forward* (LOCF).

Respecto a las **variables**, se escogieron dos variables principales:

Para el primer artículo, la **velocidad de inicio de acción**. Se definió como la reducción en la puntuación en la escala de manía en la semana 1. Los ensayos clínicos en manía aguda suelen ser de cómo mínimo 3 semanas, y prácticamente todos recogen datos a los 7 días. Dichos ensayos suelen utilizar la diferencia en la reducción de la puntuación en la escala de manía como variable principal. La mayoría de los estudios utilizan la *Young Mania Rating Scale* (YMRS), aunque algunos emplean otras escalas de manía como la *Mania Rating Scale* (MRS). Por tanto, se operativizó la variable como cuantitativa y para el análisis se escogió la *Standardised Mean Difference* (SMD) por tratarse de escalas de medida diferentes.

Para el segundo análisis, la variable escogida fue el **viraje a depresión**, una variable categórica. Se calculó, por tanto, el Risk Ratio (RR). Dado que los virajes a depresión se van sucediendo a lo largo de las semanas siguientes al inicio del tratamiento, en los estudios que proporcionaban datos en más de un momento temporal, se escogieron los

que conllevaban mayor duración del seguimiento (p.ej., 12 semanas en lugar de 3 semanas).

El análisis de los datos se realizó utilizando tanto el modelo de efectos fijos como el modelo de efectos aleatorios (DerSimonian y Laird, 1986). Se considera que el modelo de efectos aleatorios es más adecuado si existe heterogeneidad, pero, en caso de duda, se recomienda aplicar los dos modelos y discutir posteriormente cuáles son los resultados que mejor se ajustan (Deeks y cols., 2011). La heterogeneidad se abordó mediante la inspección visual de los *forest plots*, a través de la prueba de χ^2 con un punto de corte de $p \leq 0.10$, y mediante el estadístico I^2 que describe la proporción de la variación total del estudio que se estima debida a la heterogeneidad (Higgins y Thompson, 2002). La heterogeneidad se trató mediante análisis de sensibilidad y análisis estratificados.

Metanálisis de antipsicóticos atípicos (comparados con placebo) en depresión bipolar

Este segundo metanálisis se centró en depresión bipolar aguda, comparando la eficacia de los antipsicóticos de segunda generación con la del grupo placebo.

Corresponde al artículo:

- Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(1):5-14.

Se realizó la búsqueda electrónica en la base de datos MEDLINE dirigida a la identificación de ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego en los que se comparase un antipsicótico de segunda generación con placebo en el tratamiento de la depresión bipolar en adultos. Se incluyeron los mismos antipsicóticos de segunda generación que en el metanálisis de manía aguda. También se realizó una búsqueda manual de todas las referencias bibliográficas obtenidas a partir de la búsqueda electrónica, y se cruzó con la base de datos del Programa de Trastorno Bipolar del Hospital Clínic. También se contactó con los autores de los ensayos identificados y con las compañías farmacéuticas

patrocinadoras, para preguntar por la posible existencia de otros ensayos no identificados. Se revisó además la página www.clinicaltrials.gov para descartar la existencia de algún otro ensayo reciente.

Los ensayos debían incluir pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar, episodio actual depresivo, con criterios diagnósticos específicos. Se incluyeron tanto ensayos en los que el antipsicótico se evaluaba en monoterapia, como aquellos en los que se utilizaba con otro tratamiento adyuvante (terapia combinada).

La variable principal escogida fue la misma que habían utilizado todos los ensayos clínicos incluidos: el cambio en la puntuación en la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) desde la evaluación basal. Se computó la diferencia en los cambios en las puntuaciones entre cada fármaco y placebo, es decir la cuantificación de la mejoría respecto a placebo. También se evaluaron las tasas de respuesta, definidas como la proporción de sujetos que alcanzaba al menos un 50% de mejoría, y las tasas de remisión, la proporción de sujetos que lograba una puntuación de 12 puntos o menos en la MADRS al final del estudio. Estas variables se habían definido de forma homogénea en todos los ensayos incluidos. Las comparaciones entre tratamientos se realizaron a través de la *odds ratio* (*OR*) con intervalos de confianza del 95% para las variables binarias (respuesta y remisión), y a través de la diferencia media (*mean difference*) y su intervalo de confianza del 95% para la MADRS.

Se consideró elevada la probabilidad de heterogeneidad, teniendo en cuenta las diferencias de resultados de los ensayos clínicos, por lo que se aplicó el modelo de efectos aleatorios. Se realizó además un análisis de sensibilidad para evaluar las causas de heterogeneidad.

El análisis se realizó mediante el SAS, versión 9.1.3. (SAS Institute Inc., USA) y el software R versión 2.7.0. (R Development Core Team, Austria). Se estableció el nivel de significación en 0,05.

5. RESULTADOS

- **Goikolea JM**, Colom F, Capapey J, Torres I, Valenti M, Grande I, Undurraga J, Vieta E. Faster onset of antimanic action with haloperidol compared to second-generation antipsychotics. A meta-analysis of randomized clinical trials in acute mania. Eur Neuropsychopharmacol, in press. IF: 4,046

- **Goikolea JM**, Colom F, Torres I, Capapey J, Valentí M, Undurraga J, Grande I, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. J Aff Disord, in press. IF: 3,517

- Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, **Goikolea JM**, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. Int J Neuropsychopharmacol 2010;13(1):5-14. IF: 4,578

Los artículos publicados que se presentan en este trabajo de investigación suman un factor de impacto (IF) de 12,141.

Resumen de los resultados

- Goikolea JM, Colom F, Capapey J, Torres I, Valenti M, Grande I, Undurraga J, Vieta E. *Faster onset of antimanic action with haloperidol compared to second-generation antipsychotics. A meta-analysis of randomized clinical trials in acute mania. Eur Neuropsychopharmacol, in press.*

La velocidad de inicio de acción de los tratamientos antimaníacos es de gran relevancia clínica pero existen pocos datos en la literatura al respecto. A pesar de que los antipsicóticos atípicos son considerados actualmente primera línea de tratamiento en la manía aguda, los escasos datos existentes sobre la velocidad de inicio de su efecto se limitan a la determinación del primer punto de evaluación en el que los antipsicóticos muestran una superioridad estadísticamente significativa sobre placebo. En los ensayos en manía aguda no se habían observado diferencias significativas de eficacia entre los atípicos y haloperidol en los primeros días, o bien estos datos no se habían comunicado. El metanálisis comparó la eficacia antimaníaca de los antipsicóticos atípicos con la de haloperidol a los siete días de inicio de tratamiento, punto de corte en el que prácticamente la totalidad de los ensayos clínicos realizan una evaluación.

Tras realizar las búsquedas electrónica y manual, y recibir los datos adicionales necesarios por parte de las compañías farmacéuticas, ocho ensayos clínicos fueron seleccionados, aunque uno de ellos fue excluido por deficiencias metodológicas. En total, 2037 pacientes con manía aguda habían sido tratados con antipsicóticos (haloperidol y cinco antipsicóticos atípicos) en los siete ensayos clínicos incluidos. Haloperidol fue significativamente más eficaz en la reducción de la puntuación en la escala de manía en la semana 1, con un tamaño del efecto pequeño (SMD=0,17 [0,01 a 0,32]). En cuanto a comparaciones individuales con los atípicos, haloperidol fue más eficaz que olanzapina (SMD=0,40 [0,21 a 0,59]) y ziprasidona (0,39 [0,18 a 0,61]), y mostró una tendencia a la superioridad con aripiprazol (SMD= 0,13 [-0,02 a 0,19]). No se observaron diferencias significativas con quetiapina (0,17 [0,11 a 0,44]) ni risperidona (- 0,10 [0,30 a 0,09]).

Se concluye, por tanto, que el haloperidol debería constituir una opción de tratamiento de la manía aguda en los casos graves en los que se requiere una mejoría sintomática urgente, siempre y cuando se utilice en pacientes con bajo riesgo de efectos adversos extrapiramidales y/o de viraje depresivo o polaridad depresiva.

- Goikolea JM, Colom F, Torres I, Capapey J, Valentí M, Undurraga J, Grande I, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol. *J Aff Disord*, in press.

Aunque se ha sugerido en base a algún estudio individual que el tratamiento de la manía con antipsicóticos atípicos implica un menor riesgo de viraje depresivo, tal como señalan diversas guías clínicas esta hipótesis aún no ha sido demostrada.

Siguiendo la misma metodología del artículo anterior se realizaron las búsquedas electrónica y manual, y se solicitaron los datos adicionales necesarios por parte de las compañías farmacéuticas. Ocho ensayos clínicos fueron seleccionados y dos de ellos fueron excluidos, uno por baja calidad metodológica y el otro por ausencia de datos. En los seis ensayos incluidos, 5 antipsicóticos de segunda generación (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, y ziprasidona) fueron comparados con haloperidol.

En el análisis utilizando el modelo de efectos mixtos, el *Risk Ratio* para viraje depresivo fue favorable a los antipsicóticos atípicos: 0,71 (0,52 a 0,96). En cambio, aplicando el modelo de efectos aleatorios, la diferencia no alcanzaba la significación estadística. Por consiguiente, se realizó el análisis de heterogeneidad en el que la exclusión de un ensayo de aripiprazol con resultado atípico (“*outlying*”) arrojó un *Risk Ratio* de 0,58 (0,42 a 0,82) con un test de heterogeneidad no significativo. En cuanto a las comparaciones individuales, aunque ningún atípico fue individualmente superior a haloperidol, se observó una tendencia a la superioridad en los casos de olanzapina (RR=0,56 [0,29 a 1,08]), quetiapina (RR=0,36 [0,10 a 1,33]), y ziprasidona (RR=0,51 [0,22 a 1,18]).

La conclusión principal de este artículo es que el tratamiento de la manía aguda con atípicos conlleva un 42% menos de riesgo de viraje a depresión que el tratamiento con haloperidol. Sin embargo, es posible que no se trate de un efecto de clase de todos los atípicos y que esta diferencia se deba sobre todo a las propiedades de algunos de ellos, concretamente de olanzapina, quetiapina y ziprasidona.

- Cruz N, Sanchez-Moreno J, Torres F, Goikolea JM, Valentí M, Vieta E. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(1):5-14.

Dado que se han publicado ensayos clínicos de antipsicóticos atípicos en depresión bipolar con resultados divergentes (positivos para quetiapina, positivo aunque con efecto modesto para olanzapina, y negativos para aripiprazol), surgen dudas sobre si los antipsicóticos atípicos pueden tener una acción terapéutica “de clase” sobre la depresión bipolar, o si, en cambio, se trata de una acción específica de algunos de los atípicos atribuible a su perfil receptorial individual.

Este artículo es la primera revisión sistemática y metanálisis realizada sobre los antipsicóticos atípicos o de segunda generación en la depresión bipolar. Se realizó una búsqueda electrónica, seguida de otra manual, de ensayos clínicos doble-ciego controlados con placebo de antipsicóticos atípicos en pacientes con depresión bipolar tanto tipo I como tipo II. Se identificaron cinco ensayos clínicos, cuatro de ellos en monoterapia y el quinto tanto en monoterapia como en combinación. Tres antipsicóticos atípicos fueron estudiados en estas condiciones: aripiprazol, olanzapina, y quetiapina. Tres de los cinco ensayos, los de quetiapina y olanzapina, resultaron positivos a las ocho semanas de tratamiento, mientras que los dos ensayos de aripiprazol fueron negativos en la variable principal, a pesar de que arrojaban resultados positivos hasta la semana 6. Se observó un inicio de acción rápido, desde la primera semana, en los estudios positivos. Las tres variables metanalizadas, la diferencia media en la reducción en la escala de depresión, y la *Odds Ratio* para respuesta y remisión, resultaron estadísticamente significativas a expensas de una elevada heterogeneidad, que desaparecía al excluir los estudios de aripiprazol.

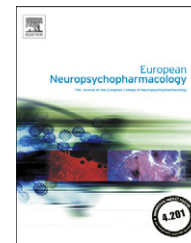
Aun con las limitaciones que supone el pequeño número de antipsicóticos atípicos estudiado, la conclusión que se desprende de este metanálisis es que el efecto terapéutico sobre la depresión bipolar no es un efecto de clase de los antipsicóticos atípicos sino que es más bien exclusivo de los que poseen un perfil receptorial determinado con menor afinidad para el receptor D₂.

6. PUBLICACIONES



ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro



Faster onset of antimanic action with haloperidol compared to second-generation antipsychotics. A meta-analysis of randomized clinical trials in acute mania

J.M. Goikolea, F. Colom, J. Capapey, I. Torres, M. Valenti, I. Grande, J. Undurraga, E. Vieta*

Barcelona Bipolar Disorders Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

Received 5 May 2012; received in revised form 30 May 2012; accepted 31 May 2012

KEYWORDS

Antipsychotics;
Mania;
Treatment outcome;
Meta-analysis

Abstract

Background: there is a lack of scientific data regarding speed of action of antimanic treatments, a relevant issue in clinical practice. **Objective:** to assess differences in the speed of onset of antimanic efficacy between haloperidol (as most studied first-generation antipsychotic) and second-generation antipsychotics. **Experimental procedures:** meta-analysis of double-blind randomized clinical trials in acute mania, comparing treatment with haloperidol and with second-generation antipsychotics. Search was conducted in MEDLINE and CENTRAL databases (last search: September 2011). Differences in mania scale score reduction at week 1 were assessed. **Results:** 8 randomized clinical trials fulfilled inclusion criteria and 1 of them was excluded due to low methodological quality. 2037 Manic patients had been treated with antipsychotics in the 7 trials. Haloperidol was found to be significantly more efficacious in the reduction of the mania scale score at week 1. The effect size was small, the Standardized Mean Difference (SMD) being 0.17, with a 95% Confidence Interval ranging from 0.01 to 0.32. Haloperidol was significantly more efficacious than olanzapine (SMD: 0.40 [0.21, 0.59]) and ziprasidone (0.39 [0.18, 0.61]). A non-significant trend towards superiority of haloperidol was found over aripiprazole (SMD: 0.13 [−0.02, 0.19]). There were no significant differences between haloperidol and quetiapine (0.17 [−0.11, 0.44]), and haloperidol and risperidone (SMD: −0.10 [0.30, 0.09]). **Conclusions:** haloperidol shows a faster onset of antimanic action than second-generation antipsychotics. This difference may be related to D2 affinity. Haloperidol may be considered a treatment option in severely ill manic patients who require urgent relief of symptoms.

© 2012 Elsevier B.V. and ECNP. All rights reserved.

*Correspondence to: Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. Tel.: +34 932275400x3130.

E-mail address: evieta@clinic.ub.es, jose.sanchez.moreno@cibersam.es (E. Vieta).

1. Introduction

Mania is the main feature of Bipolar Disorder. According to the Diagnostic and Statistical Manual, 4th ed.-TR (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 1994), acute mania is sufficiently severe to cause marked impairment in occupational functioning or in usual social activities or relationships with others, or to require hospitalization in order to prevent harm to self or others.

In manic episodes, increased energy, disinhibition, inflated self-esteem, and irritability often lead to harmful consequences that go from job loss to breakup of couples, family or economic problems (risky investments, fool loans, or ridiculous purchases) with severe consequences for patients and their families (Goodwin and Jamison, 2007). In the most severe cases, due to the severity of the clinical picture or because of concurrent conditions such as substance abuse, aggressive behaviors may involve criminal offenses and even endanger the life of the patient or others (Large and Nielssen, 2011).

So, it looks clear that patients with acute bipolar mania require rapid and effective treatments that safely control this dangerous process (Keck et al., 2000). Acute mania frequently constitutes a medical emergency, requiring prompt intervention to avoid destructive and possibly life-endangering behavior (Belmaker, 2004).

There are currently a good number of treatments that have shown to be efficacious in treating acute mania, basically antipsychotics, lithium, and anticonvulsants such as valproate or carbamazepine (Nivoli et al., in press). The antimanic efficacy of these compounds is usually assessed in 3 (sometimes 4)-week trials. Most of the recent randomized clinical trials studying the efficacy of atypical antipsychotics in acute mania assess how early these drugs show superiority over placebo. However, it is surprising how little attention has been paid in the literature to the speed of the onset of action of these treatments. In fact, there is much more literature regarding this issue in the treatment of depression (Machado-Vieira et al., 2008). But acute mania seems to be a condition where not only the efficacy to achieve remission is important but also how rapid the most severe symptoms improve. A fast improvement of the most severe psychopathology is the best protection against the most dangerous consequences of acute mania. It is also likely to reduce direct (length of hospitalization) and indirect (the whole range of consequences) costs. Nevertheless, the information about which treatments may act faster is mainly limited to some comparisons between antipsychotics and lithium (Keck et al., 2009; Grunze et al., 2009) where the latter tends to act slower. Besides, some recommendations are made based on the first observation where a drug was superior over placebo, which mainly depends on the design of the study. For example, in the older olanzapine trials first assessment was at day 7 (Tohen et al., 2000), whereas in the more recent aripiprazole ones it was at day 2 (Keck et al., 2009). In any case, additional information regarding speed of onset of action would be an important factor for the best treatment choice for each patient, not only taking into account efficacy at week 3 or tolerability.

During the time that only typical antipsychotics (neuroleptics) were available, the advantages and disadvantages of neuroleptics compared to lithium were unclear (Tohen

and Zarate, 1998). Some of the earlier comparative trials in the treatment of acute mania suggested superiority of neuroleptics over lithium, but a meta-analysis published in 1992 found lithium to be more effective but with the important limitation of having a slower onset of action (Janicak et al., 1992). Chlorpromazine and haloperidol are the best studied typical antipsychotics in the treatment of bipolar mania (Tohen and Vieta, 2009). Haloperidol has been compared as monotherapy to placebo, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole, and as add-on treatment to lithium. The literature suggests that haloperidol has antimanic properties and a faster onset of antimanic action compared to atypical antipsychotics (Tohen and Vieta, 2009). However, this suggestion has not been proven yet. In a previous meta-analysis on the efficacy of haloperidol alone or in combination for acute mania, no data regarding onset of action were available except for the comparison with risperidone where there were no significant differences (Cipriani et al., 2006). Recently, a meta-analysis by the same author showed haloperidol was one of the most efficacious antimanic drugs, showing superiority over aripiprazole, asenapine, quetiapine, and ziprasidone, and no differences with risperidone and olanzapine, among atypical antipsychotics. However, no analysis about speed of onset of action was performed (Cipriani et al., 2011). Finally, another recent meta-analysis did not find significant differences between haloperidol and second-generation antipsychotics (Yildiz et al., 2011).

In the last decade, several double-blind placebo-controlled trials, most of them sponsored by pharmaceutical companies in order to get the indication by the regulatory agencies, have yielded positive results supporting the antimanic efficacy of atypical antipsychotics (Vieta and Goikolea, 2005; Scherk et al., 2007). Olanzapine was the first atypical to be approved for the treatment of acute mania (2000) and has been followed by risperidone, quetiapine, ziprasidone, aripiprazole and asenapine. Thus, clinical guidelines, such as the WFSBP (Grunze et al., 2009) and the ISBD/Canadian Guidelines (Yatham et al., 2009), among others (Nivoli et al., in press) have progressively included atypicals as first line treatment options.

It is clear that choice of treatment should be guided by a balance in efficacy and tolerability. An adverse event that has been considered unique to bipolar patients is the potential risk of inducing depression. Zarate and Tohen reported an increased risk of relapse into depression and higher rates of discontinuation in patients with mania who received mood stabilizers combined with a typical antipsychotic compared with mood stabilizers alone (Zarate and Tohen, 2004). Other concerns about the safety of typical antipsychotics specific to mood disorders have been reported, specifically extrapyramidal symptoms (EPS) and tardive dyskinesia (Nasrallah et al., 1988). In fact, an analysis comparing patients with schizophrenia and patients with bipolar disorder indicated that the latter would be more sensitive to EPS when treated with haloperidol, but not with olanzapine (Cavazzoni et al., 2006). These considerations have led to haloperidol being considered a second or third-line option for acute mania, despite its proven efficacy. Moreover, long-term considerations are especially important in treatment decisions in bipolar disorder, and the long-term data on haloperidol are very

limited and it has been suggested that it may not protect against switch to depression (Vieta et al., 2009). However, short term efficacy and especially speed of onset of action should not be neglected in such a severe condition as acute mania is.

In this context, and as a part of a more comprehensive meta-analysis of antipsychotics in acute mania, we decided to assess the differences between haloperidol and second generation antipsychotics in terms of onset of antimanic action.

2. Experimental procedures

2.1. Inclusion criteria and trial identification

Search was directed to identification of double-blind randomized clinical trials in adult acute mania where a second generation antipsychotic was compared to haloperidol.

The Cochrane 'Risk of bias tool' (Higgins et al., 2011) was used to assess quality of the clinical trials and risk of bias (Appendix 1). Low quality or high risk of bias were considered exclusion criteria. Two investigators (JG, IT) assessed the trials independently and used the Tool to decide inclusion or exclusion, solving possible differences by discussion.

Only acute phase studies were included, defined as those with a duration from 1 to 6 weeks. Longer duration trials could be included as long as data from the 1st week period had been collected. Patients included in the trials should be diagnosed of bipolar disorder, current episode manic or mixed, with specific diagnostic criteria. No restriction was set on the trials being monotherapy versus add-on treatment, or the presence versus absence of psychotic symptoms and rapid cycling.

The following atypical antipsychotics were searched for: Amisulpride, Aripiprazole, Asenapine, Cariprazine, Clozapine, Iloperidone, Olanzapine, Paliperidone, Quetiapine, Risperidone, Sertindole, and Ziprasidone. First of all, an electronic search was conducted at the following databases: MEDLINE (PubMed) and the Cochrane central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Last search was conducted in September 2011. Search strategy can be found in Appendix 2. Next, a hand search of all the bibliographic references from all the published relevant trials and revisions was performed. This was crossed with our Bipolar Disorder Unit database, a non-systematic database including recent references in the field, that is, grey literature such as posters and communications in recent conferences. Finally, the authors of the articles and the pharmaceutical companies funding the trials were mailed to ask for additional data as well as to inquire for other non-identified trials.

Two independent investigators (JG, IT) assessed the trials, collected the data, and introduced them into the Review Manager version 4.2.3 (Review Manager, 2003) (Double Data Entry function), followed by discussion of possible differences.

2.2. Outcomes

Most of the trials in the field choose the reduction in a mania rating scale (YMRS, MRS, etc.), a continuous outcome, as the main outcome. For this specific analysis, we decided to use the change in the mania scale from baseline to the 1-week point assessment, also a continuous outcome, as the one to study speed of onset of action.

2.3. Statistical analysis

Data of the included trials were combined into the Review Manager program (Review Manager, 2003). Where possible, Intent-to-treat

(ITT) and Last Observation Carried Forward (LOCF) data were used. As a continuous outcome, and as different scales had been used to assess the severity of mania, the Standardised Mean Difference (SMD) was calculated, *Cohen's d* being the effect size. To combine the data from individual trials, the Random Effect Model (DerSimonian and Laird, 1986) was used. Heterogeneity, that is, significant differences among the results of trials, was approached by visual inspection of the forest plots, with the χ^2 test with a cut-off point of $p \leq 0.10$, and with the I^2 statistic that describes the proportion of total variation in study estimates that is due to heterogeneity (Higgins and Thompson, 2002). Heterogeneity was treated by sensitivity analysis and stratified analysis.

3. Results

3.1. Results of the search

The electronic search yielded 187 references. After their manual revision, 8 randomized clinical trials fulfilling inclusion criteria were chosen. Neither the hand search nor the Bipolar Disorder Unit database identified any additional randomized clinical trial. After revision of the articles, authors and pharmaceutical companies (Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli-Lilly, Janssen, and Pfizer) were mailed in order to ask for additional data from the trials. All the companies did provide the requested data for the meta-analysis.

One trial was excluded both because of lack of data and low quality and high risk of bias (Segal et al., 1998) (see Appendix 1). The final result yielded 7 clinical trials, the characteristics of which can be found in Table 1. Following the QUORUM statement recommendations (Moher et al., 1999), the flow diagram of randomized clinical trials can be found in Figure 1. Only 5 second-generation antipsychotics had been compared with haloperidol under the specified conditions: Aripiprazole (Vieta et al., 2005; Young et al., 2009), Olanzapine (Tohen et al., 2003), Quetiapine (McIntyre et al., 2005), Risperidone (Sachs et al., 2002; Smulevich et al., 2005), and Ziprasidone (Vieta et al., 2010).

The total number of patients included in this comparison was 2037:1043 treated with second-generation antipsychotics and 994 treated with haloperidol. All the 7 trials had been supported by pharmaceutical companies. The excluded trial had been partially funded by Janssen Pharmaceuticals in South Africa (Segal et al., 1998).

3.2. Features and comparability of the trials

As most of the trials had been designed to fulfill requirements of the North American and European regulatory agencies to get the indication in acute mania, their design was very similar, involving a high degree of comparability. This is a requirement for meta-analysis techniques to be used appropriately (Clarke and Oxman, 2000).

Six of the seven trials were monotherapy trials, whereas the study by Sachs et al. was the only one to compare the efficacy of risperidone and haloperidol (versus placebo) as add-on therapy to lithium or valproate. Because of this difference, an additional analysis was performed excluding this trial as part of the sensitivity analysis.

All the trials were 3 week trials with an extension to 12 weeks, except for the olanzapine trial, which was a 6 week trial with an extension to 12 weeks as well (Table 1).

Table 1 Randomized clinical trials comparing atypical antipsychotics versus haloperidol in the treatment of acute mania. Included trials.

Study	Atypical antipsychotic	Mono/ combo	Duration (weeks)	Dosage	Main outcome	N	Control arm/direct comparison	Mania scale	Mean \downarrow (SD) mania scale week 1
VIETA 2005	Aripiprazole	Mono	3-12	Ari: 15 or 30 mg/day Hal: 10 or 15 mg/day	Rate of response at week 12 (remaining in therapy at week 12 and reduction > 50% in YMRS)	Ari: 175 Hal: 172	Direct	YMRS	Ari: 7.59 (8.17) Hal: -9.12 (8.25)
YOUNG 2009	Aripiprazole	Mono	3-12	Ari: 15-30 mg/day Hal: 5-15 mg/day	Change in YMRS from baseline to week 3	Ari: 167 Hal: 165	Control	YMRS	Ari: -6.91 (8.0) Hal: -7.56 (8.1)
TOHEN 2003	Olanzapine	Mono	6-12	Olz: 5-20 mg/day Hal: 3-15 mg/day	Remission (of both manic and depressive symptoms) at week 6	Olz: 234 Hal: 219	Direct	YMRS	Olz: -6.76 (7.99) Hal: -10.14 (8.82)
MCINTYRE 2005	Quetiapine	Mono	3-12	Qtp: 400-800 mg/day Hal: 2-8 mg/day	Change from baseline in YMRS at week 3	Qtp: 101 Hal: 98	Control	YMRS	Qtp: -7.1 (8.75) Hal: -8.4 (6.76)
SACHS 2002	Risperidone	Combo	3	Ris: 1-6 mg/day Hal: 2-12 mg/day	Change in YMRS at week 3	Ris: 52 Hal: 53	Control	YMRS	Ris: -9.7 (7.8) Hal: -9.4 (7.2)
SMULEVICH 2005	Risperidone	Mono	3-12	Ris: 1-6 mg/day Hal: 2-12 mg/day	YMRS reduction	Ris: 154 Hal: 144	Control	YMRS	Ris: -7.9 (6.39) Hal: -7.1 (6.47)
VIETA 2010	Ziprasidone	Mono	3-12	Zip: 80-160 mg/day Hal: 8-30 mg/day (during first 3 weeks)	Mean change in the MRS score from baseline to week 3	Zip: 178 Hal: 171	Control	MRS	Zip: -5.64 (8.15) Hal: -8.72 (7.49)

In five of the trials haloperidol was used as an active control besides the placebo group. Only two trials involved direct comparisons between haloperidol and an atypical antipsychotic, specifically aripiprazole (Vieta et al., 2005) and olanzapine (Tohen et al., 2003).

Dosage of the atypicals was roughly the one recommended for their indication in acute mania. However, dosage of haloperidol showed higher variability. The ziprasidone trial used dosages in the high range (8-30 mg/day), the aripiprazole, risperidone and olanzapine ones used intermediate

dosages (2-15 mg/day), whereas the quetiapine trial had lower dosages (2-8 mg/day) (see Table 1 for more detail).

All the trials compared baseline features of both groups, without relevant differences. There were not big differences in inclusion and exclusion criteria, except for the inclusion of mixed episodes or rapid-cyclers. The quetiapine trial (McIntyre et al., 2005) and the risperidone monotherapy trial (Smulevich et al., 2005) did not include mixed patients.

The seven included trials showed good quality and low risk of bias overall (Appendix 1).

3.3. Efficacy outcomes

We analyzed mania scale score reduction at week 1 (Figure 2). A significant difference favouring haloperidol was found in the reduction at the mania scale score. The Standardized Mean Difference (SMD) was 0.17, with a 95% Confidence Interval ranging from 0.01 to 0.32.

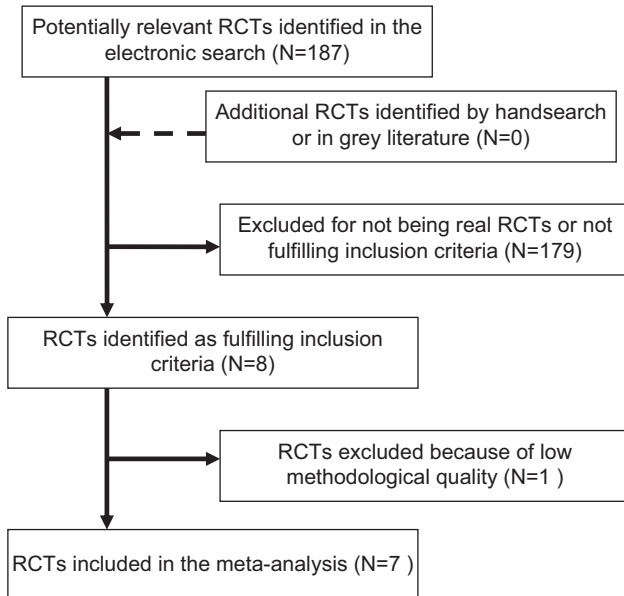


Figure 1 Flow diagram of randomized clinical trials (RCT).

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 02 Mania scale change week 1

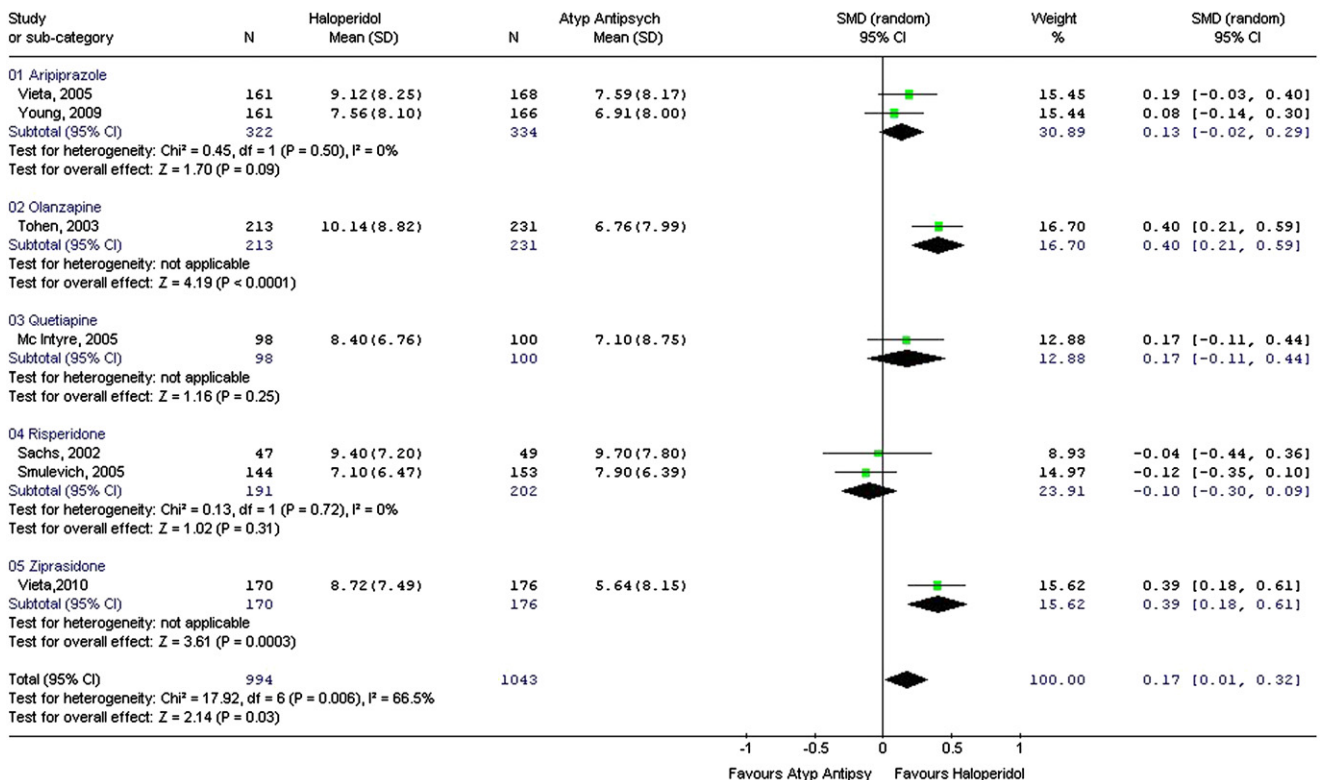


Figure 2 Mania scale score reduction at week 1.

The test for heterogeneity was significant ($p=0.006$). I^2 was 66.5%, moderate to high, estimating 66.5% of the total variation in the study may be due to heterogeneity. However, visual inspection of the plots showed a high overlap among studies, except for the risperidone trials. As part of the heterogeneity analysis, a sub-analysis was conducted excluding the only adjunctive therapy trial, the one with risperidone (Sachs et al., 2002), which did not significantly change the results (SMD: 0.19 [0.02, 0.35]), the test for heterogeneity still being significant ($p=0.005$) and I^2 being 69.8% (Figure 3).

Regarding individual comparisons with atypicals, only aripiprazole and risperidone had two trials, whereas the other three drugs only had one trial. Haloperidol was significantly more efficacious than olanzapine (SMD: 0.40 [0.21, 0.59]) and ziprasidone (0.39 [0.18, 0.61]) at week 1. A non-significant trend towards superiority of haloperidol was found over aripiprazole (SMD: 0.13 [-0.02, 0.19]). There were no significant differences between haloperidol and quetiapine (0.17 [-0.11, 0.44]), and haloperidol and risperidone (SMD: -0.10 [0.30, 0.09]).

4. Discussion

This meta-analysis shows a modest but significant superiority of haloperidol over second generation antipsychotics in the short-term, as it is week 1. That is, a faster onset of action. Despite the severe and dangerous nature of acute mania, it is surprising how little research has been directed

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 02 Mania scale change week 1

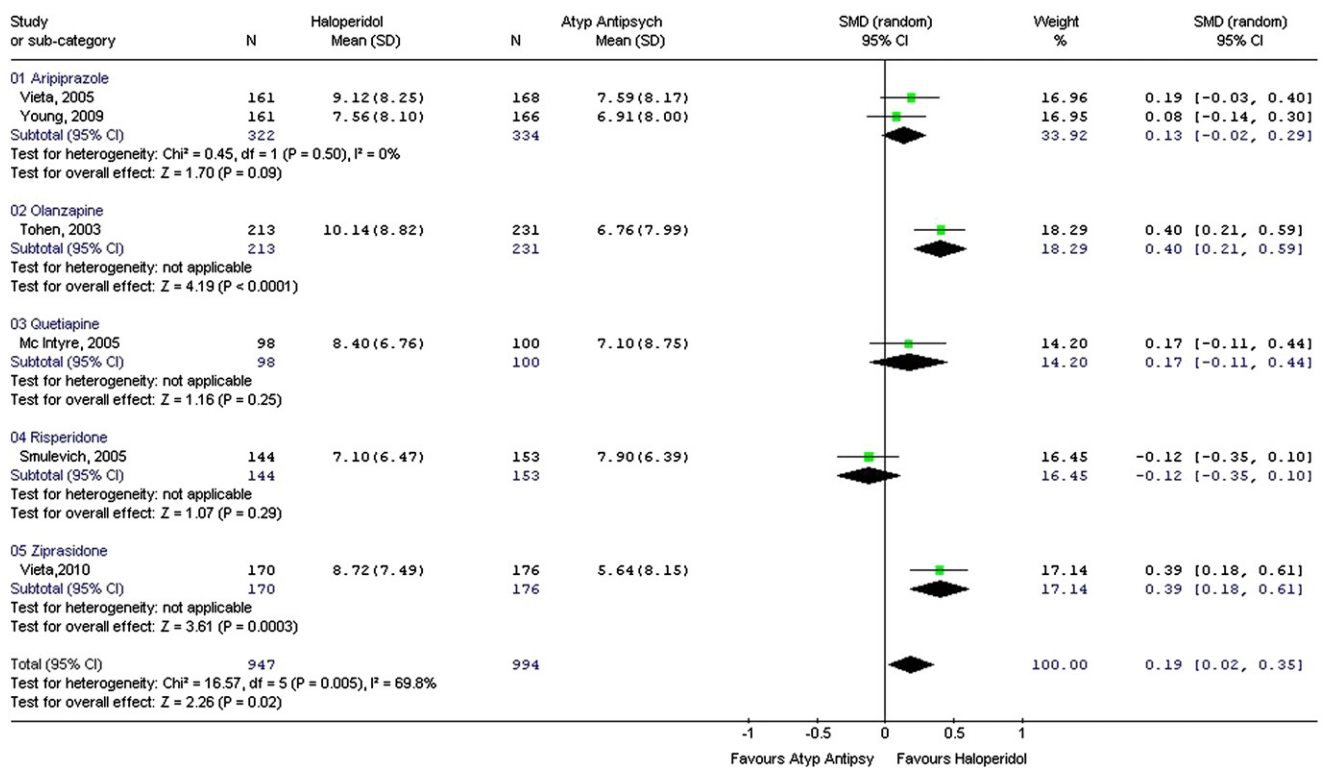


Figure 3 Mania scale score reduction at week 1. Monotherapy trials.

to explore which treatments are superior in the short term. This result may help clarifying the existing differences amongst treatments regarding onset of action. A fast onset of action may be crucial to stop the most dangerous symptoms and behaviors that can endanger the patient's and his environment's safety. It is also important in terms of shortening the length of hospitalization, one of the most expensive elements of the mental health care systems (Olié and Lévy, 2002).

Previously, a recent meta-analysis had rated haloperidol as one of the most efficacious antimanic treatments, together with risperidone and olanzapine (Cipriani et al., 2011). In fact, although most direct comparisons between haloperidol and second generation antipsychotics did not find statistically significant differences in main outcomes, some superiority of haloperidol in terms of efficacy had been suggested. For example, haloperidol was superior to quetiapine (McIntyre et al., 2005) and ziprasidone (Vieta et al., 2010) at the 3 week assessment, and superior to olanzapine in manic symptom reduction at the 6 week assessment (Tohen et al., 2003). However, considering the second-generation antipsychotics as having a "class effect" might be wrong, as previous meta-analysis (Cipriani et al., 2011; Yildiz et al., 2011) report differences regarding antimanic efficacy amongst them. They also show heterogeneity in terms of treating depression or in the prevention of recurrences of different polarities Popovic et al. (2012). Differences on dopamine 2 (D2) receptor affinity may be responsible for a good piece of these clinical differences Popovic et al. (2012). In fact, haloperidol shows the highest

affinity for D2 receptors, except for aripiprazole but with a partial agonistic action. In our meta-analysis, haloperidol was significantly superior to olanzapine and ziprasidone in the first-week. There was also a trend to superiority over aripiprazole. Instead, there were no significant differences with quetiapine, which may be somewhat surprising as this drug shows lower D2 affinity and has a relatively low polarity index (Popovic et al., 2012). In fact, in this same trial haloperidol was superior over quetiapine in the 3-week assessment. Besides, in other trials quetiapine has shown antidepressant efficacy in bipolar depression (Yatham et al., 2009) but a milder antimanic action (Grunze et al., 2009). The low dosage of haloperidol used in that trial, 3-8 mg/day (McIntyre et al., 2005) may explain this finding. Also, there were no significant differences with risperidone, the most powerful D2 antagonist atypical, which has shown consistently high levels of antimanic efficacy in previous meta-analysis (Cipriani et al., 2011; Yildiz et al., 2011). Risperidone shows a different trend to the other atypicals that may also explain statistical heterogeneity. The higher dosages of haloperidol used in most of the other trials probably account for higher efficacy but worse tolerability, higher rates of discontinuation (Vieta et al., 2005), and probably higher rates of switch to depression (Tohen et al., 2003; Vieta et al., 2009; Goikolea et al., in press).

Patients included in randomized clinical trials are known to be in the mild range of severity of mania. Most severe patients are not usually eligible as their disruptive behavior does not enable them to consent to participate in a clinical trial. This gap has been poorly covered by observational

studies until now. There is a striking lack of scientific information regarding pharmacological treatment of these patients. As we address the same clinical entity, we would assume treatments that work in not so severe cases would be equally effective in this subgroup. However, it is often stated by clinicians that different or more powerful treatments are needed in these cases, haloperidol being one of them. This paper could indirectly help scientifically base the prescription of haloperidol in the most severe manic patients who require urgent relief of their symptoms.

However, it cannot be assumed that a faster onset of action implies haloperidol becoming a first-line antimanic choice. Treatment of mania should be guided by different short-term factors, such as onset of action, efficacy and tolerability, but also by long-term factors, such as the risk of switch to depression, the onset of a long-term prophylactic treatment, the predominant polarity, and also the long-term tolerability. Only the individualized assessment of benefits and risks for each patient may yield the best results. In this decision-making process and according to our results, severe manic patients with manic predominant polarity who require fast improvement of their symptoms may benefit from a short-term treatment with haloperidol, but we would not recommend this drug in mild-to-moderate patients or in those in which switch to depression or depressive predominant polarity is an issue. If fast onset of action is not crucial, other options may also be preferable. Other different strategies have not been assessed in clinical trials, such as treating the patient with haloperidol during the first week (or two weeks) and then switching to an atypical, or combining haloperidol and an atypical for the first days and then stopping haloperidol. However, they are common in real clinical practice and this study can offer some preliminary evidence base support for it.

Our meta-analysis has several limitations. First of all, all included trials were industry supported. In fact, a good piece of the data had not been published in the original papers and was provided by the pharmaceutical companies. Nevertheless, if any, sponsor bias would have benefited comparators, not haloperidol. Five of the trials were not designed to compare the atypical with haloperidol, but the latter was used as an active control. Consequently they were not powered for statistical comparisons between haloperidol and the second generation antipsychotics, which might have underscored differences between both treatments. The ideal way to compare two treatments is an adequately powered head-to-head randomised clinical trial (Vieta and Cruz, 2011), but this is precisely the reason why meta-analysis is important; by gathering the data from several trials, we were able to perform statistical calculations indicating a potential advantage for haloperidol over other antipsychotics concerning speed of onset of action. Dosages were different among trials as well as the allowed usage of anticholinergic agents. However, the comparability among trials was high as they had similar designs, inclusion criteria, and assessments. On the other hand, several measures were taken to avoid publication bias: the website <http://www.clinicaltrials.gov> was checked and pharmaceutical companies were directly inquired about any additional trial they knew about. Besides, main multicenter randomized clinical trials are known by the investigators in the field. Finally, heterogeneity is present in the meta-analysis.

As design of the trials is quite similar, heterogeneity is more likely to arise from drug action. As mentioned, different receptor binding profiles and especially different D2 affinity may involve different antimanic power and speed of action among atypicals. Different dosages of haloperidol may be also an additional source of heterogeneity. Nevertheless, the limited number of trials included in the meta-analysis did not allow to perform subanalysis based on different dosing.

As a whole, we believe that we are providing a valuable and innovative scientific information showing that haloperidol has a faster onset of antimanic action than second-generation antipsychotics, with some differences among them. Our hypothesis, which should be tested in further studies, is that speed of action is related to D2 receptor affinity. Although aripiprazole has higher affinity for the D2, the fact that it is a partial agonist may explain that it did not look as fast as haloperidol. Hence, haloperidol may have a particularly high polarity index (Popovic et al., 2012). Our findings imply that haloperidol, despite its limitations and important side-effects, deserves a place in the range of treatment options for the initial pharmacological management of acute mania. The choice of most appropriate treatment for each individual patient should be guided by different factors, and mostly by benefit-risk ratio, but without forgetting the speed of onset of the antimanic effect.

Role of the funding source

Funding for this study was provided by the following grants:

“End of Residency Award” provided by the Barcelona University Hospital Clinic to JC, with EV as director of the project.

Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness. FIS PI040677.

Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness. ETES. PI08/90366.

PFIS 2011, Predoc Grant to I. Torres, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness.

None of these institutions had any role in the study design; the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the paper for publication.

Contributors

JM Goikolea participated in the design of the study, collection and analysis of data, drawing conclusions and writing of the manuscript.

F. Colom participated in the design of the study, drawing conclusions and writing the manuscript.

J. Capapey participated in the design of the study and collection of data.

I. Torres participated in the collection and analysis of data.

M. Valenti, I. Grande, and J. Undurraga participated in drawing conclusions and reviewing the manuscript.

E. Vieta participated in the design of the study, collection of data, drawing conclusions and writing the manuscript

All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Table A1 Cochrane “Risk of bias tool” assessment.

Domain	Judgement	Support for judgement
Aripiprazole <i>Vieta et al. (2005)</i>		
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	<i>Quote:</i> “Fixed randomisation schedule allocating patients between the two treatment arms in a 1:1 ratio” <i>Comment:</i> the specific method is not described, but as a multicenter trial a central allocation system is assumed
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	As a multicenter trial, a central allocation system is assumed (not described)
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear-low risk	It is described as a double-blind trial. This kind of multicenter trials usually have several measures to ensure the blinding but there is no description of them
Blinding of outcome assessment (detection outcome)	Unclear-low risk	This kind of multicenter trials usually have several measures to ensure the blinding, including that of outcome assessors but there is no description of them
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	A CONSORT diagram shows the progress of participants through the trial, reasons for discontinuation and composition of the efficacy and safety sample
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	The results include all the pre-specified outcomes
<i>Young et al. (2009)</i>		
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	<i>Quote:</i> “eligible patients were randomised to placebo (placebo group), aripiprazole (aripiprazole group) or haloperidol (haloperidol group) in a ratio of 1:1:1” <i>Comment:</i> the specific method is not described, but as a multicenter trial an adequate central allocation system is assumed
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The specific method is not described, but as a multicenter trial an adequate central allocation system is assumed
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear-low risk	<i>Quote:</i> “patients on placebo were switched in a masked manner to double-blind aripiprazole at week 3. The masked aripiprazole dose depended on the number of placebo tablets administered at the end of week 3” <i>Comment:</i> however, these patients were not included in the analysis. There is no description of masking measures taken to ensure the blinding, but again in this kind of multicenter trials subject to strict external controls, they are assumed
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear-low risk	Again, these multicenter trials usually have several measures to ensure the blinding, including that of outcome assessors but there is no description of them
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	A flow diagram shows the progress of participants through the trial, detailing reasons for discontinuation and composition of the efficacy and safety sample
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All the prespecified outcomes are described in Section 3. Besides, there is a data supplement available
Olanzapine <i>Tohen et al. (2003)</i>		
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	“All the prespecified outcomes are described in the Results section” does not refer to Section 3 in this paper but to the Results section of each of this studies which are assessed. <i>Quote:</i> “Patients who met enrollment criteria were randomly assigned to a unique drug kit number via a call-in interactive voice response system in a 1:1 ratio to treatment with olanzapine or haloperidol”
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	<i>Quote:</i> “Patients who met enrollment criteria were randomly assigned to a unique drug kit number via a call-in interactive voice response system in a 1:1 ratio to treatment with olanzapine or haloperidol”
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	<i>Quote:</i> “All patients, study site personnel, and Lilly Research Laboratories employees were blinded to randomization codes”
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	<i>Quote:</i> “All patients, study site personnel, and Lilly Research Laboratories employees were blinded to randomization codes”
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	A patient flowchart and a patient disposition table describe number of patients completing the trial, reasons for discontinuation and differences in drop-outs between groups
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All the prespecified outcomes are exhaustively described in Section 3
Quetiapine <i>McIntyre et al. (2005)</i>		
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	<i>Quote:</i> “those who met enrollment criteria were randomly assigned to one of three groups (quetiapine, placebo, or haloperidol) to achieve a target ratio of 1:1:1 in each group” <i>Comment:</i> the specific method is not described, but as a multicenter trial a central allocation system is assumed
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	As a multicenter trial, a central allocation system is assumed (not described)
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	<i>Quote:</i> “All study medications were flexibly dosed and administered in double-blind fashion twice daily in identical number, form, and color, throughout the 3-month study”
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	<i>Quote:</i> “All study medications were flexibly dosed and administered in double-blind fashion twice daily in identical number, form, and color, throughout the 3-month study”
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	A patient disposition figure describes in detail number of completers, number of drop-outs and reasons for discontinuation

Table A1 (continued)

Domain	Judgement	Support for judgement
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All the prespecified outcomes are described in Section 3
Risperidone <i>Sachs et al. (2002)</i>		
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	<i>Quote:</i> "Patients were randomly assigned to receive placebo, risperidone, or haloperidol under double-blind conditions in addition to a mood stabilizer (lithium or divalproex) for up to 3 weeks. Random assignment was stratified by mood stabilizer (lithium or divalproex)" <i>Comment:</i> specific method of randomization is not described but as a multicenter trial a central allocation system is assumed
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Specific method of randomization is not described but as a multicenter trial a central allocation system is assumed
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Same number of tablets was used for the three groups
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Same number of tablets was used for the three groups
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	A table with the number and reasons for early discontinuation is provided
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All the prespecified outcomes are described in Section 3
Random sequence generation (selection bias)	High risk	<i>Quote:</i> "The patients were randomly and assigned consecutively to treatment with lithium, haloperidol or risperidone in a double-blind fashion"
Allocation concealment (selection bias)	High risk	<i>Quote:</i> "The patients were randomly and assigned consecutively to treatment with lithium, haloperidol or risperidone in a double-blind fashion"
Blinding of participants and personnel (performance bias)	High risk	There is no description of measures taken to ensure blindness. These measures are more difficult in small single-site trials like this. The nature of consecutive allocation to treatments involves a higher likelihood of personnel knowing which treatment the patient is receiving
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	There is no description of measures taken to ensure blindness. The nature of consecutive allocation to treatments involves a higher likelihood of assesses knowing which treatment the patient is receiving
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	No information about completion of the trial and drop-outs is provided
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All the prespecified outcomes are described in Section 3
Other bias	High risk	<i>Quote:</i> "... consent was obtained from patients before enrollment in the trial. Where possible and necessary, relatives were asked to sign consent. When their mental state allowed it, patients were counseled about possible side effects, and were provided with a detailed subject information and consent form" <i>Comment:</i> so, in some cases relatives signed consent initially. This does not look very appropriate from the ethical point of view (even if it was approved by the Ethics Committee). Besides it can involve a selection bias. And no information is provided about how many of these cases decided to continue with the trial and how many discontinued when they were given the option
<i>Smulevich et al. (2005)</i>		
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	<i>Quote:</i> "patients experiencing an acute manic episode were randomly assigned to receive flexible doses of risperidone, haloperidol, or placebo for 3 weeks. Randomization was stratified by treatment site and presence or absence of psychosis at baseline" <i>Comment:</i> the specific method is not described, but as a multicenter trial a central allocation system is assumed
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The specific method is not described, but as a multicenter trial an adequate central allocation system is assumed
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Unclear-low risk	It is described as a double-blind trial. This kind of multicenter trials usually have several measures to ensure the blinding but there is no description of them
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Unclear-low risk	This kind of multicenter trials usually have several measures to ensure the blinding, including that of outcome assessors but there is no description of them
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	A patient disposition figure describes the number and reasons for discontinuation
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All the prespecified outcomes are described in Section 3
Ziprasidone <i>Vieta et al. (2010)</i>		
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	<i>Quote:</i> "subjects who met the entrance criteria were randomized in a 2:2:1 ratio to ziprasidone, haloperidol or placebo" <i>Comment:</i> the specific method is not described, but as a multicenter trial a central allocation system is assumed
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The specific method is not described, but as a multicenter trial an adequate central allocation system is assumed
	Low risk	<i>Quote:</i> "double-blind, double-dummy, multinational study"

Table A1 (continued)

Domain	Judgement	Support for judgement
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Quote: “double-blind”
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Quote: “double-blind”
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	A subject disposition figure shows the number of completers, the number of drop-outs and the reasons for discontinuation
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All the prespecified outcomes are exhaustively described in Section 3

Conflict of interest

J. Goikolea has been consultant for Bristol-Myers-Squibb and MSD-Merck. He has been speaker for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, and Sanofi-Aventis.

F. Colom has been consultant for AstraZeneca, MSD-Merck, Shire. He has been in the CE Speakers' Bureau of: Adamed, AstraZeneca, Bristol-Myers, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Lundbeck, Otsuka, Pfizer Inc, Sanofi-Aventis, and Tecnifar.

M. Valenti has been a speaker for Abbott and Bristol-Myers-Squibb.

E. Vieta has received research grants and served as a consultant, advisor or CME speaker for the following companies: AstraZeneca, Bial, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, MSD, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer Inc, Pierre-Fabre, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, UBC, and Wyeth, and research funding from the Spanish Ministry of Health, the Spanish Ministry of Science and Education, the Stanley Medical Research Institute and the 7th Framework Program of the European Union.

J. Capapey, I. Torres, I. Grande and J. Undurraga declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors of this report would like to thank the support of the Hospital Clínic of Barcelona (End of Residency Grants and Josep Font Research Grant), the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM “Cofinanciado por FEDER”. Unión Europea. “Una manera de hacer Europa” and the Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2009 SGR 1022).

We would also like to thank the following pharmaceutical companies: Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli-Lilly, Janssen, and Pfizer, for kindly providing us all the requested data.

Appendix 1. The Cochrane “Risk of bias tool” assessment

See Table A1.

Appendix 2. Search strategy

4.1. Medline

#1. Search “Bipolar Disorder”[MeSH] OR “Affective Disorders, Psychotic”[MeSH] OR “Mood Disorders”[MeSH] OR mania* OR manic* OR bipolar* OR mixed* OR rapid cycling.

#2. Search olanzapine OR zyprexa OR risperidone OR Risperdal OR paliperidone OR invega OR clozapine OR Clozaril OR Leponex OR aripiprazole OR abilify OR amisulpride OR solian OR asenapine OR sycrest OR cariprazine OR iloperidone OR fanapt OR fanapta OR zomaril OR quetiapine OR seroquel OR sertindole OR serdolect OR ziprasidone OR Geodon OR Zeldox.

#3. Search haloperidol.

#4. Search (randomized controlled trial [pt]) OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR (“clinical trial” [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animal [mh] NOT human [mh]).

#5#1 AND #2 AND #3 AND #4.

4.2. Central

#1. (mania* or manic* or bipolar* or mixed* or (rapid next cycling)).

#2. BIPOLAR DISORDER expandir todos los árboles (MeSH).

#3. AFFECTIVE DISORDERS PSYCHOTIC expandir todos los árboles (MeSH).

#4. MOOD DISORDERS expandir todos los árboles (MeSH).

#5.(#1 or #2 or #3 or #4).

#6. Search olanzapine OR zyprexa OR 132539-06-1 OR risperidone OR R-64,766 OR R-64766 OR Risperdal OR 106266-06-2 OR clozapine OR Clozaril OR Leponex OR 5786-21-0 OR aripiprazole OR 129722-12-9 OR quetiapine OR seroquel OR 111974-72-2 OR sertindole OR 106516-24-9 OR ziprasidone OR Geodon OR Zeldox OR 146939-27-7 (olanzapine OR zyprexa OR 132539-06-1 OR risperidone OR R-64,766 OR R-64766 OR Risperdal OR 106266-06-2 OR clozapine OR Clozaril OR Leponex OR 5786-21-0 OR aripiprazole OR 129722-12-9 OR quetiapine OR seroquel OR 111974-72-2 OR sertindole OR 106516-24-9 OR ziprasidone OR Geodon OR Zeldox OR 146939-27-7).

- #7. (haloperidol).
#8. (#5 AND #6 AND #7).

References

- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C..
- Belmaker, R.H., 2004. Bipolar disorder. *N. Engl. J. Med.* 351, 476-486.
- Cavazzoni, P.A., Berg, P.H., Kryzhanovskaya, L.A., Briggs, S.D., Roddy, T.E., Tohen, M., Kane, J.M., 2006. Comparison of treatment-emergent extrapyramidal symptoms in patients with bipolar mania or schizophrenia during olanzapine clinical trials. *J. Clin. Psychiatry* 67, 107-113.
- Cipriani, A., Rendell, J.M., Geddes, J.R., 2006. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst. Rev.* 19 (3), CD004362.
- Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., Purgato, M., Spinelli, L.M., Goodwin, G.M., Geddes, J.R., 2011. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 378, 1306-1315.
- Clarke, M., Oxman, A.D., 2000. Cochrane collaboration handbook version 4.0 (updated July 2000). The Cochrane Library, Oxford.
- Der-Simonian, R., Laird, N., 1986. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin. Trials* 7, 177-188.
- Goikolea, J.M., Colom, F., Torres, I., Capapey, J., Valentí, M., Undurraga, J., Grande, I., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E. Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second generation antipsychotics versus haloperidol. *J. Affect. Disord.*, in press.
- Goodwin, F.K., Jamison, K.R., 2007. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression second edition Oxford University Press, New York, pp. 32-64.
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Moller, H.J., Kasper, S., 2009. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J. Biol. Psychiatry* 10, 85-116.
- Higgins, J.P., Thompson, S.G., 2002. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 21, 1539-1558.
- Higgins, J.P.T., Altman, D.G., Sterne, J.A.C., 2011. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In: Higgins, J.P.T., Green, S. (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration Available from <<http://www.cochrane-handbook.org>> (updated March 2011).
- Janicak, P.G., Newman, R.H., Davis, J.M., 1992. Advances in the treatment of mania and related disorders: a reappraisal. *Psychiatr. Ann.* 22, 92-103.
- Keck Jr., P.E., McElroy, S.L., Bennett, J.A., 2000. Pharmacologic loading in the treatment of acute mania. *Bipolar Disord.* 2, 42-46.
- Keck, P.E., Orsulak, P.J., Cutler, A.J., Sanchez, R., Torbeyns, A., Marcus, R.N., McQuade, R.D., Carson, W.H., CN138-135 Study Group, 2009. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J. Affect. Disord.* 112, 36-49.
- Large, M.M., Nielssen, O., 2011. People with bipolar disorder and comorbid substance abuse are six times more likely to be convicted of violent crime than the general population. *Evid. Based Ment. Health* 14, 17.
- Machado-Vieira, R., Salvadore, G., Luckenbaugh, D.A., Manji, H.K., Zarate Jr., C.A., 2008. Rapid onset of antidepressant action: a new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 69, 946-958.
- McIntyre, R., Brecher, M., Paulsson, B., Huizar, K., Mullen, J., 2005. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: a 12 weeks double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 15, 573-585.
- Moher, D., Cook, D.J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D., Stroup, D.F., 1999. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet* 354, 1896-1900.
- Nasrallah, H.A., Churchill, C.M., Hamdan-Allan, G.A., 1988. Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 145, 1455-1456.
- Nivoli, A.M., Murru, A., Goikolea, J.M., Crespo, J.M., Montes, J.M., González-Pinto, A., García-Portilla, P., Bobes, J., Sáiz-Ruiz, J., Vieta, E.. New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review. *J. Affect. Disord.*, in press.
- Olié, J.P., Lévy, E., 2002. Manic episodes: the direct cost of a three-month period following hospitalisation. *Eur. Psychiatry* 17, 278-286.
- Popovic, D., Reinares, M., Goikolea, J.M., Bonnin, C.M., Gonzalez-Pinto, A., Vieta, E., 2012. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 22, 339-346.
- Review Manager, (RevMan) [Computer program], 2003. Version 4.2 for Windows. Oxford, Cochrane Collaboration.
- Sachs, G., Grossman, F., Ghaemi, S.N., Okamoto, A., Bowden, C.L., 2002. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am. J. Psychiatry* 159, 1146-1154.
- Scherk, H., Pajonk, F.G., Leucht, S., 2007. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 442-455.
- Segal, J., Berk, M., Brook, S., 1998. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin. Neuropharmacol.* 21, 176-180.
- Smulevich, A.B., Khanna, S., Eerdeken, M., Karcher, K., Kramer, M., Grossman, F., 2005. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3 week placebo controlled trial followed by a 9 week double blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 15, 75-84.
- Tohen, M., Zarate Jr., C.A., 1998. Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 59 (Suppl. 1), 38-48.
- Tohen, M., Jacobs, T.G., Grundy, S.L., McElroy, S.L., Banov, M.C., Janicak, P.G., Sanger, T., Risser, R., Zhang, F., Toma, V., Francis, J., Tollefson, G.D., Breier, A., 2000. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch. Gen. Psychiatry* 57, 841-849.
- Tohen, M., Goldberg, J., Gonzalez-Pinto Arrillaga, A., Azorin, J.M., Vieta, E., Hardy-Bayle, M.C., Lawson, W.B., Emsley, R.A., Zhang, F., Baker, R.W., Risser, R.C., Namjoshi, M.A., Evans, A.R., Breier, A., 2003. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs. haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 1218-1226.
- Tohen, M., Vieta, E., 2009. Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania. *Bipolar Disord.* 11 (Suppl. 2), 45-54.
- Vieta, E., Bourin, M., Sanchez, R., Marcus, R., Stock, E., McQuade, R., Carson, W., Abou-Gharbia, N., Swanink, R., Iwamoto, T., Aripiprazole Study Group, 2005. Effectiveness of aripiprazole vs. haloperidol in acute bipolar mania: double blind, randomised, comparative 12 week trial. *Br. J. Psychiatry* 187, 235-242.
- Vieta, E., Goikolea, J.M., 2005. Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. *Bipolar Disord.* 7 (Suppl. 4), 21-33.
- Vieta, E., Angst, J., Reed, C., Bertsch, J., Haro, J.M., EMBLEM advisory board, 2009. Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM). *J. Affect. Disord.* 118, 118-123.

- Vieta, E., Ramey, T., Keller, D., English, P.A., Loebel, A.D., Miceli, J., 2010. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J. Psychopharmacol.* 24, 547-558.
- Vieta, E., Cruz, N., 2011. Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 26 (Epub ahead of print).
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Schaffer, A., Parikh, S.V., Beaulieu, S., O'Donovan, C., MacQueen, G., McIntyre, R.S., Sharma, V., Ravindran, A., Young, L.T., Young, A.H., Alda, M., Milev, R., Vieta, E., Calabrese, J.R., Berk, M., Ha, K., Kapczinski, F., 2009. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord.* 11, 225-255.
- Young, A.H., Oren, D.A., Lowy, A., McQuade, R.D., Marcus, R.N., Carson, W.H., Spiller, N.H., Torbeyns, A.F., Sanchez, R., 2009. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br. J. Psychiatry* 194, 40-48.
- Yildiz, A., Vieta, E., Leucht, S., Baldessarini, R.J., 2011. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 36, 375-389.
- Zarate Jr., C.A., Tohen, M., 2004. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *Am. J. Psychiatry* 161, 169-171.

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.Sciencedirect.com)

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

Review

Lower rate of depressive switch following antimanic treatment with second-generation antipsychotics versus haloperidol

J.M. Goikolea^a, F. Colom^a, I. Torres^a, J. Capapey^a, M. Valentí^a, J. Undurraga^a, I. Grande^a, J. Sanchez-Moreno^a, E. Vieta^{a,*}

^a Barcelona Bipolar Disorders Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 May 2012
Received in revised form
27 July 2012
Accepted 27 July 2012

Keywords:

Antipsychotics
Mania
Meta-analysis
Depressive switch

ABSTRACT

Background: Treatment of acute mania with second-generation antipsychotics has been claimed to involve a lower risk of switch to depression than haloperidol. However, clinical guidelines clearly state that this is not a proven fact.

Methods: Meta-analysis of double-blind randomized controlled trials in acute mania, comparing rates of switch to depression with atypical antipsychotics and with haloperidol. Search was conducted in MEDLINE and CENTRAL databases (last search: September 2011).

Results: 8 randomized clinical trials fulfilled inclusion criteria. 2 of them were excluded because of low methodological quality or lack of data. 5 second-generation antipsychotics (aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone) were compared to haloperidol. In the mixed effects model the Risk Ratio for depressive switch was 0.71 (0.52, 0.96) favouring atypical antipsychotics. In the random effects model the difference did not reach statistical significance. In the heterogeneity analysis, exclusion of an outlying aripiprazole trial yielded a Risk Ratio of 0.58 (0.42, 0.82) with a non-significant heterogeneity test. Although no atypical antipsychotic was individually significantly superior to haloperidol, a trend could be seen favouring olanzapine (RR=0.56 [0.29, 1.08]), quetiapine (RR=0.36 [0.10, 1.33]), and ziprasidone (RR=0.51 [0.22, 1.18]).

Limitations: All trials were industry supported, with some variability in dosage of haloperidol. Switch to depression was not the primary outcome of the trials. Heterogeneity could be explained as a lack of class-effect for atypicals.

Conclusions: Treating acute mania with atypicals is associated to 42% less risk of switch to depression than with haloperidol. Nevertheless, caution should be taken when considering this a class effect, as only olanzapine, quetiapine, and ziprasidone may show a better profile.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	2
2. Methods	2
2.1. Inclusion criteria and trial identification	2
2.2. Outcomes	3
2.3. Statistical analysis	3
3. Results	3
3.1. Results of the search	3
3.2. Features and comparability of the trials	4
3.3. Efficacy outcomes	4
4. Discussion	5
4.1. Limitations	6
5. Conclusions	6

* Correspondence to: Barcelona Bipolar Disorders Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain. Tel.: +34 93 2275400x3130; fax: +34 93 227 57 95.

E-mail addresses: jsanche1@clinic.ub.es (J. Sanchez-Moreno), evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

Role of funding source	7
Conflict of interest.....	7
Acknowledgments.....	7
References	7

1. Introduction

Acute mania frequently constitutes a medical emergency, requiring prompt intervention to avoid destructive and possibly life-endangering behavior (Belmaker, 2004). However, treatment choice should be guided by the right balance between efficacy and tolerability. Efficacy involves treating manic symptoms but also depressive symptoms that are often present in acute mania, regardless whether they fulfill or not criteria for mixed episode. So, a treatment will be considered efficacious only if it is able to lead the patient from the manic or mixed state to remission or euthymia. Inherent to the nature of bipolar disorder, manic or mixed episodes sometimes switch into depressive ones (Angst, 1987). However, the switch from mania to depression is a clinically relevant issue that so far has been poorly addressed in the literature (Vieta et al., 2009). In fact, there is far more evidence regarding treatment-emergent (hypo)mania, probably related to the existing controversy on the use of antidepressants (Valentí et al., 2012). Rate of depressive switch has been estimated at 13% in first episode patients (Tohen et al., 2003a). In a recent observational European study (EMBLEM) the rate of switch to depression was relatively low (5.0%, 120/2390), although the fact that more than half of the patients had been treated with olanzapine in this study could have lowered the rates (Vieta et al., 2009). According to this study, factors associated with greater likelihood of switching to depression included previous depressive episodes, substance abuse, greater CGI-BP overall severity and benzodiazepine use (Vieta et al., 2009). It has been suggested that mixed episodes are more prone to be followed by depressive switches (Vieta, 2005a).

Undoubtedly, the best antimanic treatment should ensure remission without inducing depression. However, in clinical practice and in naturalistic studies it is really difficult to distinguish whether a depressive switch is part of the natural course of the illness or should be considered as treatment-emergent. Specifically, typical antipsychotics have been linked to a higher risk of depressive switch (Tohen et al., 2003b). Zarate and Tohen reported an increased risk of relapse into depression and higher rates of discontinuation in patients with mania who received mood stabilizers combined with a typical antipsychotic compared with mood stabilizers alone (Zarate and Tohen, 2004). Chlorpromazine and haloperidol are the best studied typical antipsychotics in the treatment of bipolar mania (Tohen and Vieta, 2009). Chlorpromazine has been studied only in one small, placebo-controlled trial and a few comparative, randomized studies versus lithium, haloperidol, pimozide and clozapine (Tohen and Vieta, 2009). Haloperidol has been compared as monotherapy to placebo, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole, and as add-on treatment to lithium (Tohen and Vieta, 2009). Most of these trials, specifically those comparisons with atypical antipsychotics, have been conducted in the last decade. A Cochrane meta-analysis was conducted on haloperidol in acute mania in 2006 (Cipriani et al., 2006). At that point, the authors concluded that there was no evidence to state that haloperidol could worsen depressive symptoms in manic patients or promote switch into depression, compared to placebo. There were almost no other data to compare haloperidol's and other antimanic treatments action regarding depressive

switch, except for a comparison with olanzapine (Tohen et al., 2003b).

Mainly on the basis of data from this olanzapine trial, it has been suggested that treatment of acute mania with second-generation antipsychotics involves a lower risk of switching to depression (Grunze et al., 2009). In that study, although not statistically significant, the rate of depressive switch was lower with olanzapine (9.4%) rather than with haloperidol (16.8%). However, olanzapine was significantly better in prolonging time to depression (Tohen et al., 2003b). In another trial, both quetiapine and haloperidol groups showed lower rates of switch to depression than the placebo group at 3 weeks, without significant differences between both antipsychotics (McIntyre et al., 2005). Also, in a head-to-head comparison between aripiprazole and haloperidol, the latter showed a trend to higher risk of switch (11.0% vs. 17.7%) without reaching statistical significance (RR=1.61, 95% CI 0.94–2.76; $p=0.079$) (Vieta et al., 2005b). In a more recent comparison with ziprasidone, although the number of patients who switched to depression was numerically higher with haloperidol, again this difference did not reach statistical significance (Vieta et al., 2010a). However, in the observational EMBLEM study, treatment with atypical antipsychotics was significantly associated with lower rates of switch to depression (Vieta et al., 2009). Globally, rates of depressive switch in these randomized controlled trials are low, ranging between 1% and 16%. The low frequency of this phenomenon makes it more difficult to detect statistically significant differences, requiring large sample sizes to detect modest differences between treatments. Meta-analysis techniques are an appropriate alternative approach for this kind of research problems (Egger et al., 2001). Previous recent meta-analysis have confirmed the high efficacy of haloperidol in the treatment of acute mania (Cipriani et al., 2011; Yildiz et al., 2011). Nevertheless, none of them has approached the problem of depressive switch.

Consistent with these conflicting data, several clinical guidelines, such as the one by the British Association of Psychopharmacology (BAP) (Goodwin, 2009), and the one by the World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) (Grunze et al., 2009) state there is not enough evidence yet to support the superiority of atypicals over haloperidol regarding protection from switch to depression.

In this context, and as a part of a more comprehensive meta-analysis of antipsychotics in acute mania, we decided to assess differences in the risk of switch to depression between haloperidol and second generation antipsychotics in the treatment of acute manic or mixed episodes.

2. Methods

2.1. Inclusion criteria and trial identification

Search was directed to identification of double-blind randomized controlled trials in adult acute mania where a second generation antipsychotic was compared to haloperidol.

The Cochrane 'Risk of bias tool' (Higgins et al., 2011) was used to assess quality of the clinical trials and risk of bias. Low quality

or high risk of bias were considered exclusion criteria. Two investigators (JG, IT) assessed the trials independently and used the Tool to decide inclusion or exclusion, solving possible differences by discussion.

Only acute phase studies were included, defined as those with a length from 1 to 12 weeks. Patients included in the trials should be diagnosed of bipolar disorder, current episode manic or mixed, with specific diagnostic criteria. No restriction was set on the trials being monotherapy versus add-on treatment, or the presence versus absence of psychotic symptoms and rapid cycling.

The following atypical antipsychotics were searched for: Amisulpride, Aripiprazole, Asenapine, Cariprazine, Clozapine, Iloperidone, Olanzapine, Paliperidone, Quetiapine, Risperidone, Serindole, and Ziprasidone. First of all, an electronic search was conducted at the following databases: MEDLINE (PubMed) and the Cochrane central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Last search was conducted according to search strategy in September 2011. Next, a hand search of all the bibliographic references from all the published relevant trials and revisions was performed. This was crossed with our Bipolar Disorder Unit database, a non-systematic database including recent references in the field, that is, gray literature such as posters and communications in recent conferences. Finally, the authors of the articles and the pharmaceutical companies funding the trials were mailed to ask for additional data as well as to inquire for other non identified trials.

Two independent investigators (JG, IT) assessed the trials, collected the data, and introduced them into the Review Manager version 4.2.3 (Review Manager, 2003) (Double Data Entry function), followed by discussion of possible differences.

2.2. Outcomes

The rate of “switch to depression” or “emergent depression”, a dichotomous variable, was chosen as main outcome. If rates of switch to depression were provided in more than one assessment (e.g. at week 3 and at week 12), data from the longest period of

time were chosen, as more representative of the natural course of switching (Nivoli et al., 2012).

2.3. Statistical analysis

Data of the included trials were combined into the Review Manager program (Review Manager, 2003). Where possible, Intent-to-treat (ITT) and Last Observation Carried Forward (LOCF) data were used. As a dichotomous outcome, the Risk Ratio (RR) was calculated. The combination of intervention estimates across studies assuming that each study is estimating exactly the same quantity is performed by means of the fixed-effect model. Alternatively, the assumption that the studies are not all estimating the same intervention effects, but estimate intervention effects that follow a distribution across studies is the basis of a random-effects model (Deeks et al., 2011). When there are doubts about the degree of heterogeneity and consequently about which model is more appropriate for the analysis, it is recommended to compare both models and assess which fits better, as part of the process of sensitivity analysis (Deeks et al., 2011). Therefore both models were used in the analysis. Heterogeneity was approached by visual inspection of the forest plots, and tested with the χ^2 test with a cut-off point of $p \leq 0.10$, and with the I^2 statistic that describes the proportion of total variation in study estimates that is due to heterogeneity (Higgins and Thompson, 2002). Heterogeneity was treated by visual inspection of plots, sensitivity analysis, and subgroup analysis.

3. Results

3.1. Results of the search

The electronic search showed 187 references. After manual revision, 8 randomized controlled trials fulfilling inclusion criteria were chosen. Neither the hand search nor the Bipolar Disorder

Table 1

Randomized clinical trials comparing atypical antipsychotics versus haloperidol in the treatment of acute mania. Depressive switch.

Included Trials							
Study	Atypical antipsychotic	Duration (weeks)	Dosage	No.	Definition of depressive switch	Control arm/head-to-head comparison	Rate of depressive switch
VIETA 2005	Aripiprazole	3–12	Ari: 15 or 30 mg/day Hal: 10 or 15 mg/day	Ari: 175 Hal: 172	CGI-BP depression sub-scale scores worsened by ≥ 2 points (post hoc)	Head-to-head	Ari: 11% (19/173) Hal: 17.7% (29/164)
YOUNG 2009	Aripiprazole	3–12	Ari: 15–30 mg/day Hal: 5–15 mg/day	Ari: 167 Hal: 165	MADRS Total score ≥ 18 plus ≥ 4 -point increase from baseline for any two consecutive assessments	Control	Ari: 9.6% (16/167) Hal: 4.3% (7/165)
TOHEN 2003	Olanzapine	6–12	Olz: 5–20 mg/day Hal: 3–15 mg/day	Olz: 234 Hal: 219	HAMD-21 ≥ 15 in patients with HAMD-21 < 8 at baseline (posthoc)	Head-to-head	Olz: 9.4% (12/128) Hal: 16.8% (22/131)
MCINTYRE 2005	Quetiapine	3–12	Qtp: 400–800 mg/day Hal: 2–8 mg/day	Qtp: 101 Hal: 98	MADRS score ≥ 18 and an increase of ≥ 4 from baseline on any two consecutive post-baseline visits, or at the final study visit (a priori)	Control	Qtp: 2.9% (3/101) Hal: 8.1% (8/98)
SMULEVICH 2005	Risperidone	3–12	Ris: 1–6 mg/day Hal: 2–12 mg/day	Ris: 154 Hal: 144	Adverse event	Control	Ris: 5% (7/154) Hal: 6% (8/144)
VIETA 2010a	Ziprasidone	3–12	Zip: 80–160 mg/day Hal: 8–30 mg/day (During first 3 weeks)	Zip: 178 Hal: 171	Subjects whose MADRS baseline score of ≤ 14 increased to a value exceeding 18 during treatment (a priori)	Control	Zip: 3.8% (8/178) Hal: 6.3% (15/171)

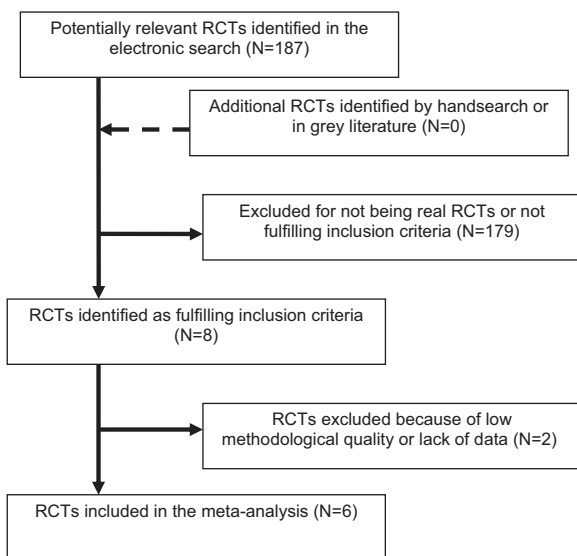


Fig. 1. Flow diagram of randomized clinical trials (RCT).

Unit database identified any additional randomized clinical trial. After revision of the articles and request to authors and pharmaceutical companies of additional data for the analysis, two trials were excluded. One of them, the trial with risperidone by Segal et al. (1998) because of low quality and high risk of bias. The second one, also a trial with risperidone (Sachs et al., 2002), because it reported no data on switch to depression. The final result yielded 6 clinical trials, the features of which can be found in Table 1. Following the QUORUM statement recommendations (Moher et al., 1999), the flow diagram of randomized clinical trials can be found in Fig. 1. Only 5 second-generation antipsychotics had been compared with haloperidol under the specified conditions: Aripiprazole (Vieta et al., 2005b; Young et al., 2009), Olanzapine (Tohen et al., 2003b), Quetiapine (McIntyre et al., 2005), Risperidone (Smulevich et al., 2005), and Ziprasidone (Vieta et al., 2010a).

The total number of patients with available data for this comparison was 1774: 901 treated with second-generation antipsychotics and 873 treated with haloperidol. All the 5 trials were supported by pharmaceutical companies. In none of them haloperidol was the sponsored drug. The two excluded trials had also been totally (Sachs et al., 2002) or partially (Segal et al., 1998) funded by pharmaceutical companies.

Next, the following pharmaceutical companies were mailed in order to ask for additional data from the trials: Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli-Lilly, Janssen, and Pfizer. All the companies kindly provided the requested data for the meta-analysis.

3.2. Features and comparability of the trials

As most of the trials had been designed to fulfill requirements of the North American and European regulatory agencies to get the indication in acute mania, their design was very similar, involving a high degree of comparability. This is a requirement for meta-analysis techniques to be used appropriately (Clarke and Oxman, 2000). The six included trials showed good quality and low risk of bias overall.

All the six trials were monotherapy trials. The only adjunctive trial was the one excluded by Sachs et al. (2002). All the trials were 3 week trials, most of them with an extension for up to 12 weeks, except for the olanzapine trial, which was a 6 week trial with an extension to 12 (Table 1). In four of the trials haloperidol was used as an active control besides the placebo group. Only two trials involved direct comparisons between haloperidol and an

atypical antipsychotic, specifically aripiprazole (Vieta et al., 2005b) and olanzapine (Tohen et al., 2003b).

Dosages of the atypicals corresponded roughly to the recommendations in their official indications in acute mania. However, dosages of haloperidol showed higher variability. The ziprasidone trial used dosages in the high range (8–30 mg/day), the aripiprazole, risperidone and olanzapine used intermediate dosages (2–15 mg/day), whereas the quetiapine trial had lower dosages (2–8 mg/day) (see Table 1 for more detail).

All the trials compared baseline features of both groups, without relevant differences. There were not big differences in inclusion and exclusion criteria, except for the inclusion of mixed episodes or rapid-cyclers. The quetiapine trial (McIntyre et al., 2005) and the risperidone monotherapy trial (Smulevich et al., 2005) did not include mixed patients.

Rates of depressive switch showed some variability among the different treatment arms ranging from 2.9% with quetiapine (McIntyre et al., 2005) to 17.7% with haloperidol (Vieta et al., 2005b).

3.3. Efficacy outcomes

Some trials had already included switch to depression as an *a priori* outcome, such as the quetiapine trial (McIntyre et al., 2005) and the ziprasidone trial (Vieta et al., 2010a). Others assessed switch to depression as a *posthoc* analysis (aripiprazole [Vieta et al., 2005b] and olanzapine [Tohen et al., 2003b]) or just did not state it (aripiprazole [Young et al., 2009]). But, globally, they used similar definitions for depressive switch: MADRS score ≥ 18 (Young et al., 2009; McIntyre et al., 2005; Vieta et al., 2010a), HAMD-21 ≥ 15 (Tohen et al., 2003b); CGI-BP depression subscale worsened by $= > 2$ points (Vieta et al., 2005b), only in patients who were not previously mixed. Only the risperidone trial (Smulevich et al., 2005) did not include a definition of depressive switch. It was just recorded as any other adverse event, which is likely to be a less reliable definition.

We analyzed the Risk Ratio for depressive switch by using the fixed effects model (Fig. 2). A significant difference favouring atypical antipsychotics was found. The Risk Ratio (RR) was 0.71, with a 95% Confidence Interval ranging from 0.52 to 0.961 ($p=0.03$). That is, 29% reduction in the risk of switching to depression when treated with atypicals instead of haloperidol. However, test of heterogeneity was significant ($p=0.10$). The I^2 was 46.6%, moderate rate, estimating 46.6% of total variation in the study being due to heterogeneity. The random effects model is more conservative and assumes a different underlying effect for each study taking this into consideration as an additional source of variation. The analysis with the random effects model showed a Risk Ratio (RR) of 0.71, without reaching statistical significance (95% CI from 0.45 to 1.12) (Fig. 3). Test of heterogeneity was again significant ($p=0.10$) with the same score for I^2 .

For the study of sources of heterogeneity, the low number of included trials did not allow to conduct subgroup analysis. Visual inspection of forest plots yielded one clinical trial as an outlier, the aripiprazole study by Young et al. (2009). Exclusion of outlying studies is one of the strategies for addressing heterogeneity although it is recommended to perform analyses both with and without outlying studies as part of a sensitivity analysis (Deeks et al., 2011). So we performed a new analysis with the random effects model after exclusion of that trial (Fig. 4). This time the test for heterogeneity was not significant and I^2 was 0. In this final analysis Risk Ratio was 0.58 (0.42, 0.82).

Regarding individual comparisons with atypicals, none of the atypical antipsychotics was significantly superior to haloperidol. However, a trend could be seen with olanzapine (RR=0.56 [0.29,

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 01 Switch to depression

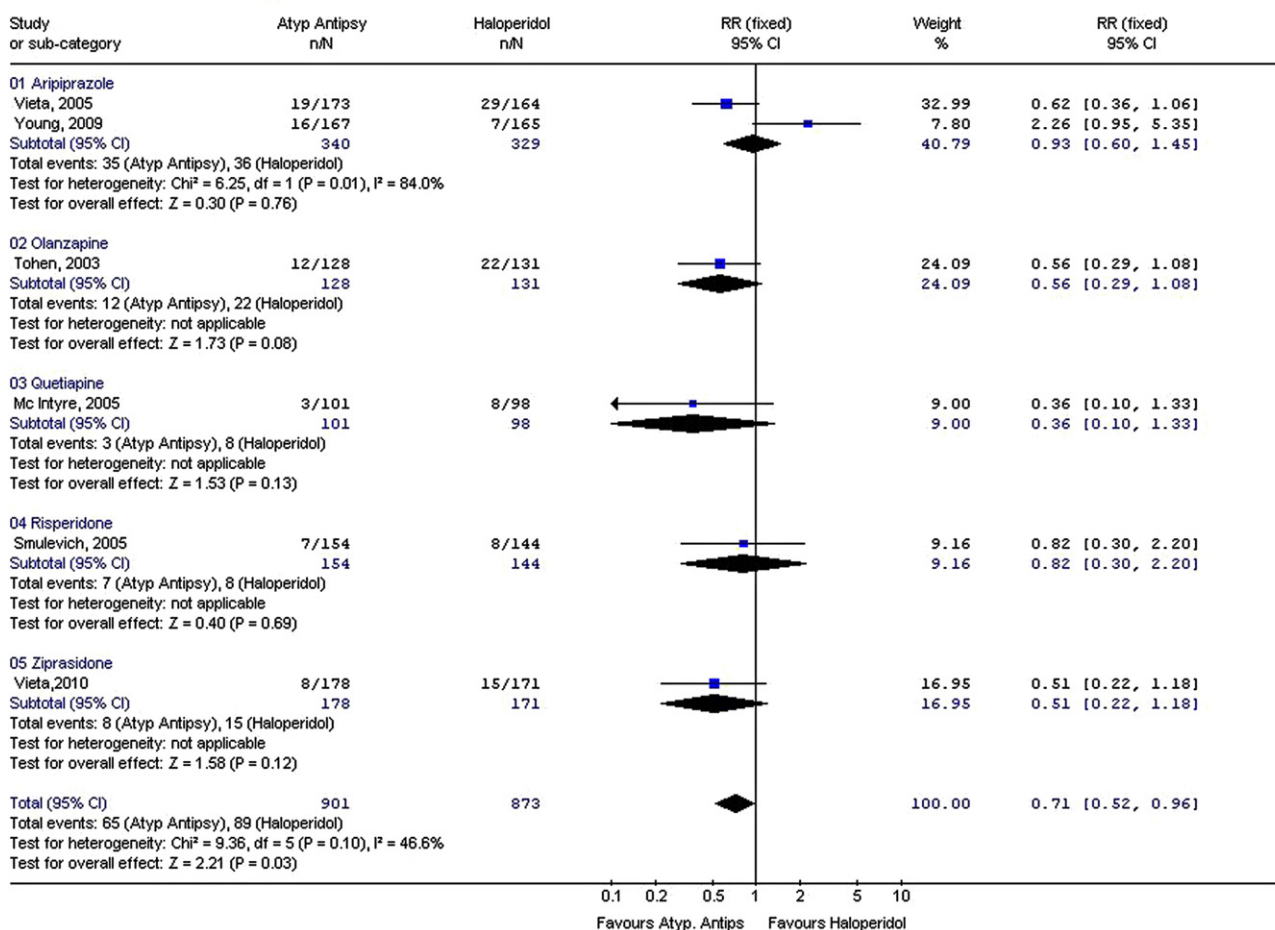


Fig. 2

1.08]), quetiapine (RR=0.36 [0.10, 1.33]), and ziprasidone (RR=0.51 [0.22, 1.18]) (Fig. 2).

4. Discussion

The main result of this meta-analysis, after excluding the aripiprazole trial, confirms a lower likelihood of switching into depression when manic patients are treated with an atypical antipsychotic rather than with haloperidol. Despite the relatively low frequency of this phenomenon, the 42% risk reduction can still be considered as clinically relevant. Although not thoroughly assessed, risk of treatment-emergent depressive switch can range from 1% to 16% of the patients in randomized clinical trials in acute mania, and might be higher over the longer term. Currently, atypicals are considered first-line options in the treatment of acute mania based on high efficacy and a better tolerability profile than typicals (Nivoli et al., 2012). However, long-term considerations and especially the fear of metabolic adverse events have led many clinicians to reconsider this recommendation. Now, this new piece of evidence strengthens the position of atypicals as first-line treatments, also based on a lower risk of depressive switch.

However, the fact that the result of the meta-analysis does not reach statistical significance if the aripiprazole trial is included and the random effects model is used, should make us take these

finding cautiously. The study by Young et al. shows good methodological quality, its design is similar to other trials, and dosage of haloperidol is in the medium range. However, this was an international trial conducted in 59 centres in Bulgaria, Croatia, Mexico, Peru, Russia, South Africa and the USA. Although differences among countries were not assessed in this trial, other recent trials have shown differences in dosage of haloperidol and even in clinical outcomes depending on the country (Vieta et al., 2011). This could be one of the reasons for heterogeneity.

Another explanation comes from the different receptor binding profile of each atypical antipsychotic. It is possible that these differences do not support the idea of a class-effect regarding switch to depression. In fact, atypicals have already shown different efficacy profiles in the treatment of bipolar depression (Cruz et al., 2010). D2 affinity is likely to be the most related factor. D2 affinity has been shown to be linked to the Polarity Index (Popovic et al., 2012). The Polarity Index indicates the relative antimanic versus antidepressive preventive efficacy of drugs. Higher Polarity Index scores are related to higher antimanic prevention and to higher D2 affinity. In fact, among the five atypicals assessed in this meta-analysis, risperidone shows the highest polarity index followed by aripiprazole (a partial agonist in fact). Whereas the three antipsychotics that show a trend to a lower risk of switch to depression (quetiapine, ziprasidone and olanzapine) are the ones with a lower polarity index. A recent randomized clinical trial comparing quetiapine and paliperidone

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 01 Switch to depression

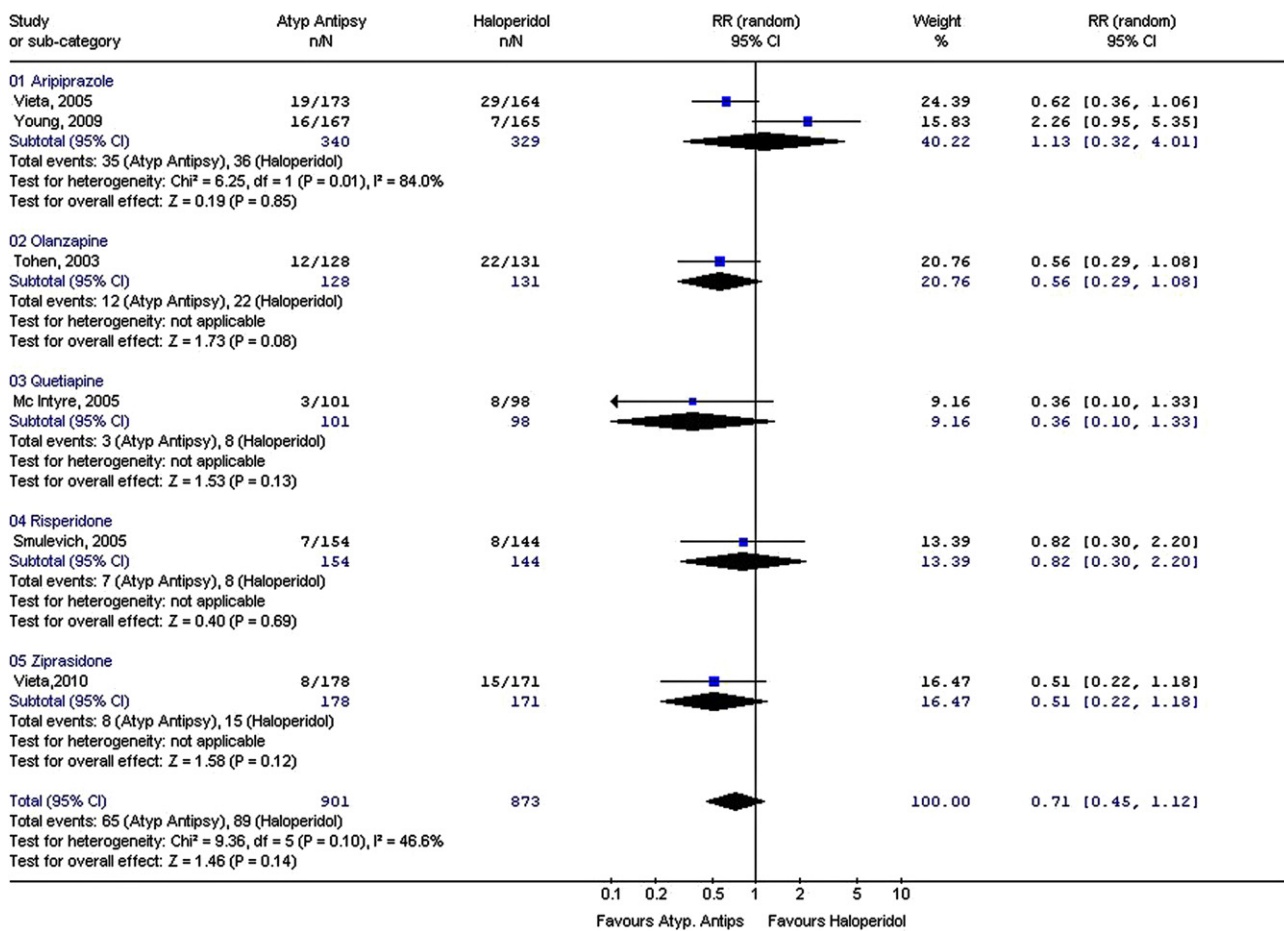


Fig. 3

in acute mania supports the idea of most powerful D2 blockers being more prone to depressive switch. In this trial, a higher percentage of paliperidone treated patients (13.9%) switched to depression compared to the quetiapine group (7.5%) (Vieta et al., 2010b).

Dosage of haloperidol used in the trials can be another confounding variable. Higher dosages are likely to be more prone to induce depressive switches. The quetiapine trial was the one with the lowest dosage of haloperidol, from 2 to 8 mg/day. Taking into consideration quetiapine's efficacy in bipolar depression (Yatham et al., 2009) and its relatively low Polarity Index when compared to other atypicals (Popovic et al., 2012), this low dosage may have worked against quetiapine reaching a statistically significant difference with haloperidol. On the other side, the ziprasidone trial used the highest dose ranging from 8 to 30 mg/day, empowering the antimanic efficacy of haloperidol but probably enhancing its possible depressive triggering properties. Dosages from the other trials are roughly in a similar range.

4.1. Limitations

First of all, all included trials were industry supported. Four of them were not designed to compare the atypical with haloperidol, but the latter was used as an active control for assay sensitivity (Vieta and Cruz, in press). Not only dosages were different among trials but also the allowed usage of anticholinergic agents.

However, the comparability among trials was high as they had similar designs, inclusion criteria, and assessments. Another limitation is that switch to depression was not the primary outcome of any of those trials.

In our analysis, though, several measures were taken to avoid publication bias (Colom and Vieta, 2011): the website www.clinicaltrials.gov was checked and pharmaceutical companies were directly inquired about any additional trial they knew about. Besides, main multicenter randomized controlled trials are known by the investigators in the field.

Finally, as previously explained heterogeneity is present in the meta-analysis and conclusions should be taken cautiously.

5. Conclusions

In summary, this may provide an innovative and useful piece of information by answering a clinically relevant question repeatedly posed by different guidelines for the treatment of acute mania (Goodwin, 2009; Grunze et al., 2009). Treating acute mania with atypical antipsychotics is associated to a 42% lower risk of switch to depression than treatment with haloperidol. Nevertheless, methodological considerations should make us be cautious when considering this action as a class effect of all atypicals. Olanzapine, quetiapine, and ziprasidone show a better profile

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 01 Switch to depression

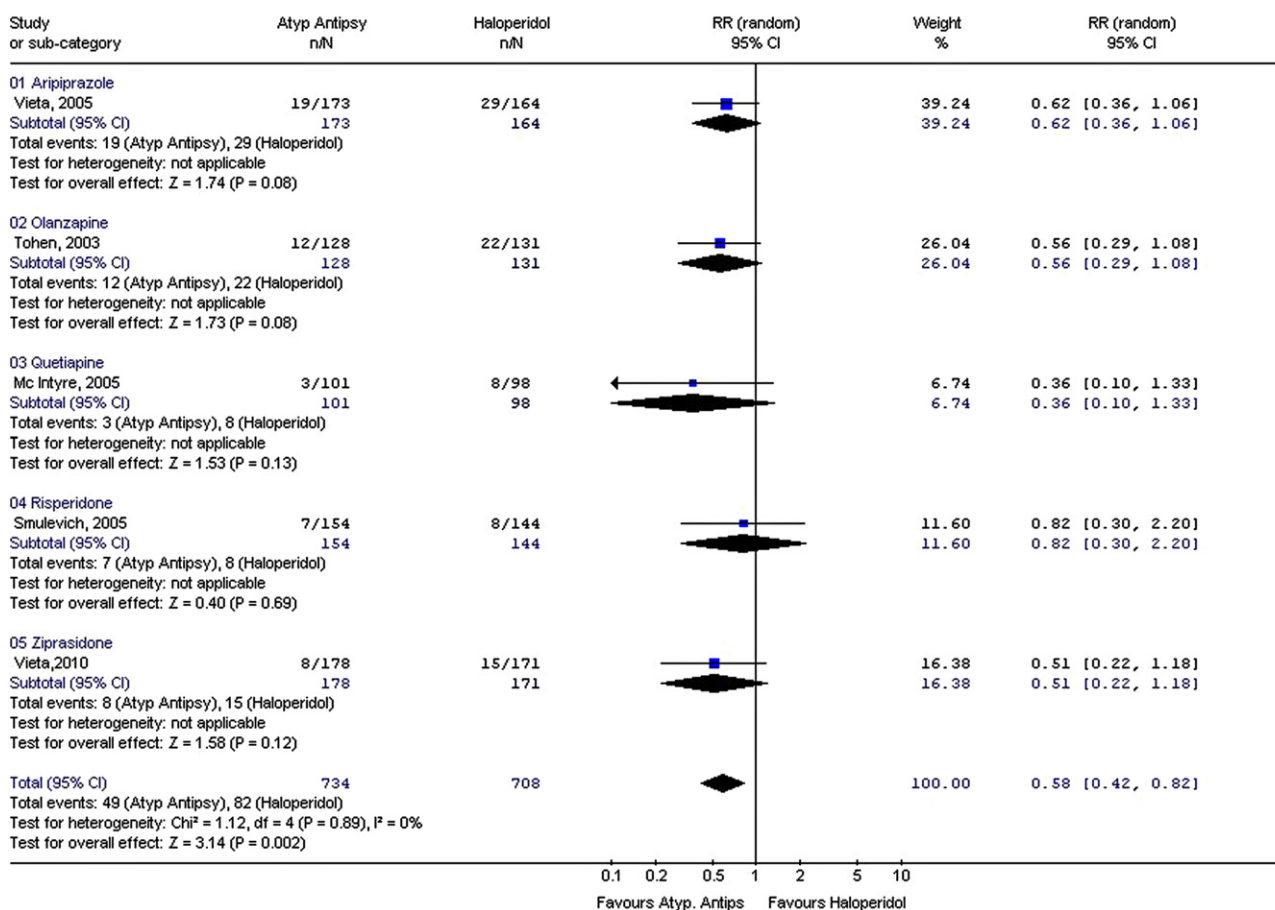


Fig. 4

when protecting from depressive switch, according to the data from our meta-analysis.

To what extent a more powerful antimanic effect, as suggested previously (Cipriani et al., 2011), may be associated to greater risk of inducing the opposite pole, remains still a matter of debate.

Role of funding source

Funding for this study was provided by the following grants:

- "End of Residency Award" provided by the Barcelona University Hospital Clinic to JC, with EV as director of the project.
- Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness. FIS PS09/01927 (PI J Goikolea).
- Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness. ETES. PI08/90366 (PI J Goikolea).
- PFIS 2011, Predoc Grant to I. Torres, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness.

None of these institutions had any role in the study design; the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the paper for publication.

Conflict of interest

J.M. Goikolea has been consultant for Bristol-Myers-Squibb and MSD-Merck. He has been speaker for Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, and Sanofi-Aventis.

F. Colom has been consultant for Astra Zeneca, MSD-Merck, Shire. He has been in the CE Speakers' Bureau of Adamed, Astra Zeneca, Bristol-Myers, Eli-Lilly, Glaxo-Smith-Kline, Lundbeck, Otsuka, Pfizer Inc, Sanofi-Aventis, and Tecnifar.

M. Valentí has been a speaker for Abbott and Bristol-Myers-Squibb.

E. Vieta has received research grants and served as a consultant, advisor or CME speaker for the following companies: AstraZeneca, Bial, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen-Cilag, Jazz, Lundbeck, MSD, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer Inc, Pierre-Fabre, Sanofi-Aventis, Servier, Solvay, UBC, and Wyeth, and research funding from the Spanish Ministry of Health, the Spanish Ministry of Science and Education, the Stanley Medical Research Institute and the 7th Framework Program of the European Union.

J. Capapey, I. Torres, J. Undurraga, I. Grande and J. Sanchez-Moreno declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors of this report would like to thank the support of the Hospital Clínic de Barcelona (End of Residency Grants and Josep Font Research Grant), the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM Cofinanciado por FEDER. Unión Europea. "Una manera de hacer Europa" and the Generalitat de Catalunya to the Bipolar Disorders Group (2009 SGR 1022).

We would also like to thank the following pharmaceutical companies: Astra-Zeneca, Bristol-Myers-Squibb, Eli-Lilly, Janssen, and Pfizer, for kindly providing us all the requested data.

References

- Angst, J., 1987. Switch from depression to mania, or from mania to depression. *Journal of Psychopharmacology* 1, 13-19.
- Belmaker, R.H., 2004. Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine* 351, 476-486.
- Cipriani, A., Rendell, J.M., Geddes, J.R., 2006. Haloperidol Alone or in Combination for Acute Mania. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3), Art. no.: CD004362. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004362.pub2>.

- Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., Purgato, M., Spinelli, L.M., Goodwin, G.M., Geddes, J.R., 2011. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 378, 1306–1315.
- Clarke, M., Oxman, A.D., 2000. *Cochrane Collaboration Handbook*, Version 4.0 (updated July 2000). The Cochrane Library, Oxford.
- Colom, F., Vieta, E., 2011. The need for publishing the silent evidence from negative trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 123, 91–94.
- Cruz, N., Sanchez-Moreno, J., Torres, F., Goikolea, J.M., Valentí, M., Vieta, E., 2010. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 13, 5–14.
- Deeks, J.J., Higgins, J.P.T., Altman, D.G. (Eds.), 2011. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins, J.P.T., Green, S. (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration (Chapter 9). Available from: <<http://www.cochrane-handbook.org>>.
- Egger, M., Smith, G.D., O'Rourke, K., 2001. Rationale, Potentials, and Promise of Systematic Reviews. In: *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. BMJ Publishing Group, London, pp. 3–22.
- Goodwin, G.M., Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology, 2009. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition—recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 23, 346–388.
- Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Moller, Kasper, S.H.J., 2009. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World Journal of Biological Psychiatry* 10, 85–116.
- Higgins, J.P., Thompson, S.G., 2002. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 21, 1539–1558.
- Higgins, J.P.T., Altman, D.G., Sterne, J.A.C. (Eds.), 2011. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins, J.P.T., Green, S. (Eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration (Chapter 8). Available from: <<http://www.cochrane-handbook.org>>.
- McIntyre, R., Brecher, M., Paulsson, B., Huizar, K., Mullen, J., 2005. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: a 12 weeks double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 15, 573–585.
- Moher, D., Cook, D.J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D., Stroup, D.F., 1999. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of reporting of meta-analyses*. *Lancet* 354, 1896–1900.
- Nivoli, A.M., Murru, A., Goikolea, J.M., Crespo, J.M., Montes, J.M., González-Pinto, A., García-Portilla, P., Bobes, J., Sáiz-Ruiz, J., Vieta, E., 2012. New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review. *Journal of Affective Disorders* 140, 125–141.
- Popovic, D., Reinares, M., Goikolea, J.M., Bonnin, C.M., Gonzalez-Pinto, A., Vieta, E., 2012. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *European Neuropsychopharmacology* 22, 339–346.
- Review Manager (RevMan) [Computer program], 2003. Version 4.2 for Windows. Oxford: Cochrane Collaboration.
- Sachs, G., Grossman, F., Ghaemi, S.N., Okamoto, A., Bowden, C.L., 2002. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *American Journal of Psychiatry* 159, 1146–1154.
- Segal, J., Berk, M., Brook, S., 1998. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clinical Neuropharmacology* 21, 176–180.
- Smulevich, A.B., Khanna, S., Eerdeken, M., Karcher, K., Kramer, M., Grossman, F., 2005. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3 week placebo controlled trial followed by a 9 week double blind trial of risperidone and haloperidol. *European Neuropsychopharmacology* 15, 75–84.
- Tohen, M., Zarate, C.A., Hennen, J., Kaur Khalsa, H.M., Strakowski, S.M., Gebre-Medhin, P., Salvatore, P., Baldessarini, R.J., 2003a. The McLean–Harvard first-episode mania study: prediction of recovery and first recurrence. *American Journal of Psychiatry* 160, 2099–2107.
- Tohen, M., Goldberg, J., Gonzalez-Pinto Arrillaga, A., Azorin, J.M., Vieta, E., Hardy-Bayle, M.C., Lawson, W.B., Emsley, R.A., Zhang, F., Baker, R.W., Risser, R.C., Namjoshi, M.A., Evans, A.R., Breier, A., 2003b. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Archives of General Psychiatry* 60, 1218–1226.
- Tohen, M., Vieta, E., 2009. Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania. *Bipolar Disorders* 11 (Suppl. 2), S45–S54.
- Valentí, M., Pacchiarotti, I., Bonnin, C.M., Rosa, A.R., Popovic, D., Nivoli, A.M., Goikolea, J.M., Murru, A., Undurraga, J., Colom, F., Vieta, E., 2012. Risk factors for antidepressant-related switch to mania. *Journal of Clinical Psychiatry* 73, e271–e276.
- Vieta, E., 2005a. The treatment of mixed states and the risk of switching to depression. *European Psychiatry* 20, 96–100.
- Vieta, E., Bourin, M., Sanchez, R., Marcus, R., Stock, E., McQuade, R., Carson, W., Abou-Gharbia, N., Swanink, R., Iwamoto, T., Aripiprazole Study Group, 2005b. Effectiveness of Aripiprazole vs haloperidol in acute bipolar mania: double blind, randomised, comparative 12 week trial. *British Journal of Psychiatry* 187, 235–242.
- Vieta, E., Angst, J., Reed, C., Bertsch, J., Haro, J.M., EMBLEM advisory board, 2009. Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM). *Journal of Affective Disorders* 118, 118–123.
- Vieta, E., Ramey, T., Keller, D., English, P.A., Loebel, A.D., Miceli, J., 2010a. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *Journal of Psychopharmacology* 24, 547–558.
- Vieta, E., Nuamah, I.F., Lim, P., Yuen, E.C., Palumbo, J.M., Hough, D.W., Berwaerts, J., 2010b. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disorders* 12, 230–243.
- Vieta, E., Pappadopulos, E., Mandel, F.S., Lombardo, I., 2011. Impact of geographical and cultural factors on clinical trials in acute mania: lessons from a ziprasidone and haloperidol placebo-controlled study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 14, 1017–1027.
- Yildiz, A., Vieta, E., Leucht, S., Baldessarini, R.J., 2011. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 36, 375–389.
- Vieta, E., Cruz, N., Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.11.011>, in press.
- Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Schaffer, A., Parikh, S.V., Beaulieu, S., O'Donovan, C., MacQueen, G., McIntyre, R.S., Sharma, V., Ravindran, A., Young, L.T., Young, A.H., Alda, M., Milev, R., Vieta, E., Calabrese, J.R., Berk, M., Ha, K., Kapczinski, F., 2009. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorder* 11, 225.
- Young, A.H., Oren, D.A., Lowy, A., McQuade, R.D., Marcus, R.N., Carson, W.H., Spiller, N.H., Torbeyns, A.F., Sanchez, R., 2009. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *British Journal of Psychiatry* 194, 40–48.
- Zarate Jr., C.A., Tohen, M., 2004. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *American Journal of Psychiatry* 161, 169–171.

Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis

Nuria Cruz^{1,2}, Jose Sanchez-Moreno^{3,4}, Ferran Torres⁵, Jose Manuel Goikolea¹, Marc Valenti³ and Eduard Vieta^{1,2}

¹ Bipolar Disorders Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain

² International Consortium for Bipolar Disorders Research, McLean Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

³ Bipolar Disorders Program, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain

⁴ Department of Psychiatry, Universidad Autonoma de Madrid, Spain

⁵ Laboratory of Biostatistics & Epidemiology (Universitat Autonoma de Barcelona), Clinical Pharmacology Service, IDIBAPS (Hospital Clinic), Barcelona, Spain

Abstract

Randomized, controlled trials have demonstrated efficacy for second-generation antipsychotics in the treatment of acute mania in bipolar disorder. Despite depression being considered the hallmark of bipolar disorder, there are no published systematic reviews or meta-analyses to evaluate the efficacy of modern atypical antipsychotics in bipolar depression. We systematically reviewed published or registered randomized, double-blind, placebo-controlled trials (RCTs) of modern antipsychotics in adult bipolar I and/or II depressive patients (DSM-IV criteria). Efficacy outcomes were assessed based on changes in the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) during an 8-wk period. Data were combined through meta-analysis using risk ratio as an effect size with a 95% confidence interval (95% CI) and with a level of statistical significance of 5% ($p < 0.05$). We identified five RCTs; four involved antipsychotic monotherapy and one addressed both monotherapy and combination with an antidepressant. The two quetiapine trials analysed the safety and efficacy of two doses: 300 and 600 mg/d. The only olanzapine trial assessed olanzapine monotherapy within a range of 5–20 mg/d and olanzapine–fluoxetine combination within a range of 5–20 mg/d and 6–12 mg/d, respectively. The two aripiprazole placebo-controlled trials assessed doses of 5–30 mg/d. Quetiapine and olanzapine trials (3/5, 60%) demonstrated superiority over placebo ($p < 0.001$). Only 2/5 (40%) (both aripiprazole trials) failed in the primary efficacy measure after the first 6 wk. Some modern antipsychotics (quetiapine and olanzapine) have demonstrated efficacy in bipolar depressive patients from week 1 onwards. Rapid onset of action seems to be a common feature of atypical antipsychotics in bipolar depression.

Received 28 October 2008; Reviewed 16 December 2008; Revised 15 June 2009; Accepted 26 June 2009;
First published online 29 July 2009

Key words: Antipsychotic drugs, bipolar disorder, depression, placebo-controlled trials.

Introduction

Randomized, placebo-controlled trials (RCTs) have demonstrated efficacy for atypical antipsychotics in the treatment of acute mania in bipolar disorder, either

as monotherapy or adjunctive treatment (Bowden *et al.* 2005; Garcia-Amador *et al.* 2006; Hirschfeld *et al.* 2004; Keck *et al.* 2003*a, b*; Khanna *et al.* 2005; McIntyre *et al.* 2005; Potkin *et al.* 2005; Sachs *et al.* 2002, 2004, 2006; Smulevich *et al.* 2005; Tohen *et al.* 1999, 2000, 2002, 2008; Vieta *et al.* 2008*b*, in press; Weisler *et al.* 2003; Yatham *et al.* 2003, 2007). Currently available data suggest that combining atypical antipsychotics and mood stabilizers is the most efficacious treatment in acute mania, reinforced after a systematic review and meta-analysis of pooled data conducted by Perlis and

Address for correspondence: E. Vieta, M.D., Ph.D., Director Bipolar Disorders Program, Clinical Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.

Tel.: +34-93-227-5477 Fax: +34-93-227-5477

Email: evieta@clinic.ub.es or evieta@mclean.harvard.edu

Scherk (Perlis *et al.* 2006; Scherk *et al.* 2007). Atypical antipsychotics have not traditionally been considered as a major option in depression guidelines, unless psychotic features were present during the acute depressive episode (APA, 2002; Grunze *et al.* 2002, 2003; Yatham *et al.* 2005b, 2006). Moreover, atypical antipsychotics, are generally classified as a class, despite their marked differences in pharmacodynamic properties (D_2 , 5-HT, H_1 , α receptor affinities) (Brugue & Vieta, 2007). Based on data from the latest studies and RCTs conducted in bipolar depression, atypical antipsychotics do not seem to induce depressive episodes as anti-manic agents, while evidence suggests some atypical antipsychotics may have antidepressant (Yatham *et al.* 2005a) and stabilizing effects (Vieta *et al.* 2008a).

In recent years, a number of placebo-controlled RCTs have been conducted. Meta-analytical procedures allow us to answer questions about overall magnitude of effect and relative effect by week with greater statistical power than individual trials. Despite depression being considered the hallmark of bipolar disorder (Calabrese *et al.* 2001) and also a leading cause of disability and mortality (Mitchell & Malhi, 2004), meta-analyses addressing the efficacy and effectiveness of atypical antipsychotics in bipolar depression are lacking. Therefore, we conducted the first structured review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of atypical antipsychotics as monotherapy for the acute treatment of depression in bipolar I and/or II disorder.

Method

Search strategy

Studies were identified using searches of PubMed/Medline with the search terms 'depression', 'placebo', and each of the atypical antipsychotics, limited to randomized, controlled clinical trials; review of abstracts from the 2003 meetings onward of the American College of Neuropsychiatry, American Psychiatric Association, and International Conference on Bipolar Disorder; and consultations with study investigators and representatives of pharmaceutical companies that market atypical antipsychotics. The search included the period 1994–2007.

Study characteristics

We selected for inclusion randomized, controlled atypical antipsychotics approved for any indication by the U.S. Food and Drug Administration since

September 2004 (aripiprazole, asenapine, clozapine, paliperidone, quetiapine, risperidone, ziprasidone, olanzapine) and also amisulpiride, licensed in other countries, with a placebo control group. To avoid publication bias, we checked the web (www.clinicaltrials.gov) and contacted all industry sponsors for finalized studies. We allowed both monotherapy studies and studies in which the drug was in combination with antidepressants, but only trials dealing with bipolar depression were included.

Data analysis

The primary outcome in all the trials was change from baseline in Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) score at 8 wk and this was also our criterion. The difference in change scores between each drug and its corresponding placebo arm was computed. That is, how much more improvement was observed in the drug arm compared to the placebo arm. Where standard deviations (s.d.) for change scores were not available, the median s.d. from those trials where s.d. was reported was used.

We also examined outcomes by response rates, defined as the proportion of subjects achieving $\geq 50\%$ improvement, and remission rates defined as the proportion of subjects achieving MADRS ≤ 12 at an endpoint. These endpoint definitions were homogeneous in all trials.

The between-treatment comparisons were estimated by means of the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) for the binary variables (remission and response) and the mean difference and 95% CI for the MADRS. Since it was considered likely *a priori* that not all trials would produce exactly equal underlying effect sizes, a random-effects model was considered preferable to a fixed-effects models. The random-effects model incorporates both within-study and between-study variance into the estimate of average treatment effects and is therefore usually more realistic than the fixed-effects model. We also performed a sensitivity analysis to assess the source of heterogeneity by excluding the aripiprazole studies, as they were negative on the primary outcome. In the only olanzapine trial which included an olanzapine–fluoxetine combination (OFC) treatment, we only considered the olanzapine monotherapy arm for the analysis in order to obtain homogeneous comparative results. The analysis was performed using SAS version 9.1.3 software (SAS Institute Inc., USA) and R software version 2.7.0 (R Development Core Team, Austria). The level of significance was established at the 0.05 level (two-sided).

Table 1. Atypical antipsychotics in the treatment of bipolar depression: placebo-controlled, randomized, monotherapy and combination therapy studies

Study	Duration (wk)	Comparators	Patients (n) ^a	Baseline MADRS score	MADRS change from baseline at 8 wk
Monotherapy trials					
Calabrese <i>et al.</i> (2005)	8	Quetiapine (300 mg)	170	30.3	−16.7
	8	Quetiapine (600 mg)	172	30.4	−16.4
	8	Placebo	169	30.6	−10.3
Thase <i>et al.</i> (2006)	8	Quetiapine (300 mg)	155	29.9	−16.0
	8	Quetiapine (600 mg)	161	31.1	−16.9
	8	Placebo	151	29.6	−11.9
Thase <i>et al.</i> (2008) (CN138096)	8	Aripiprazole ^b	177	29.1	−12.0
	8	Placebo	164	28.5	−11.4
Thase <i>et al.</i> (2008) (CN138146)	8	Aripiprazole ^b	176	29.56	−12.3
	8	Placebo	178	29.35	−11.8
Combination trials					
Tohen <i>et al.</i> (2003)	8	Olanzapine	377	32.6	−18.5
	8	OFC	370	30.8	−11.9
	8	Placebo	86	31.3	−5.19

MADRS, Montgomery–Asberg Depression Rating Scale; OFC, Olanzapine–fluoxetine combination.

^a Number of patients used in efficacy analyses.

^b Range 5–30 mg.

Results

The Medline search identified 15 studies. Only three of these met the inclusion criteria. Two additional studies were identified from a review of meeting proceedings or consultation with study investigators. Quetiapine (Calabrese *et al.* 2005; Thase *et al.* 2006) and aripiprazole, reporting two studies in one publication (Thase *et al.* 2008) were each tested in two trials. One trial testing olanzapine included a combination therapy (OFC) in addition to the monotherapy and the placebo arm (Tohen *et al.* 2003). No placebo-controlled trials of amisulpride, asenapine, clozapine, paliperidone, risperidone or ziprasidone were identified.

Included studies

A total of five studies were included. Study characteristics are given in Table 1. In general, monotherapy trials were of similar size and design, with the exception of the olanzapine trial, which was larger.

Assessment of depressive symptoms was performed using the MADRS as a primary variable in all trials.

The baseline depression scores were similar in all the studies with moderate to severely depressed patients at inclusion (score range from 28.49 to 32.6). The duration of all studies was 8 wk. The analysis

included not only the primary variable at endpoint, but also pooled data by week, in order to assess speed of action. The aripiprazole trials (Thase *et al.* 2008) excluded patients with psychotic features and bipolar II patients were only enrolled in the quetiapine studies (32–34%); no trials excluded patients with rapid cycling, which represented 18–40% of patients in the studies reporting such data (Calabrese *et al.* 2005; Thase *et al.* 2006; Tohen *et al.* 2003).

Assessment of the MADRS scale

Pooled data for each antipsychotic and overall magnitude of effect

Random-effects estimates of each drug effect (pooled across all monotherapy and combination studies that included that drug) and associated 95% CIs are shown in Fig. 1*h*. All quetiapine and olanzapine trials demonstrated significant superiority over placebo at week 8 (i.e. all CIs in the pooled analysis excluded zero). The overall mean estimate was −3.91 (95% CI −5.55 to −2.26, $p < 0.001$). Treatment effects exhibited a high degree of heterogeneity on the global assessment ($p = 0.013$). However, when assessing the estimates within each drug, the heterogeneity was substantially reduced [quetiapine: $p = 0.803$;

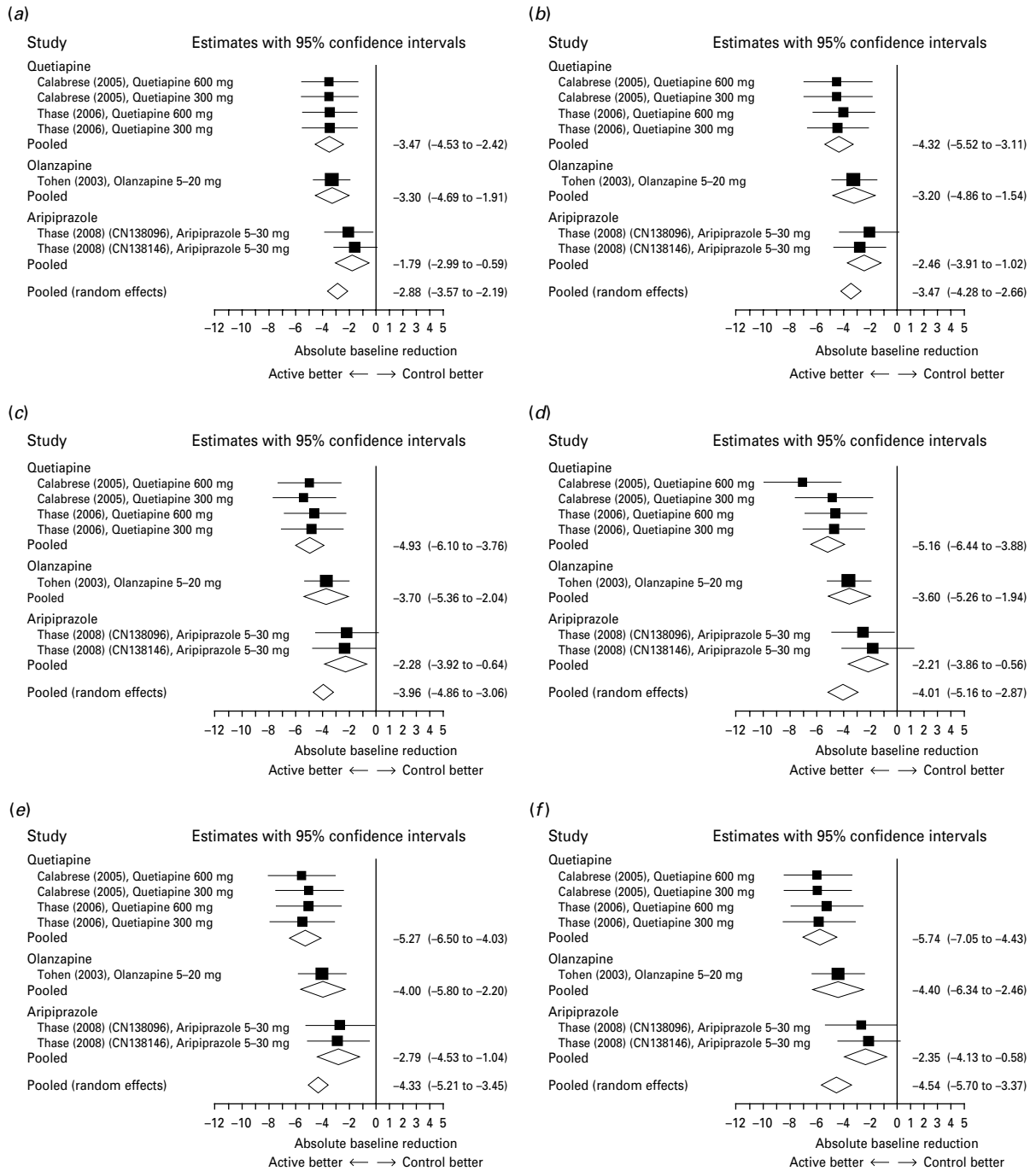


Fig. 1. For legend see next page.

olanzapine: p non-estimable (one study); aripiprazole: $p=0.813$]. Moreover, when performing the sensitivity analysis excluding the aripiprazole group, the heterogeneity was then negligible ($p=0.302$), and the pooled mean was -4.90 (95% CI -6.21 to -3.59 , $p < 0.001$) (see Fig. 2).

Pooled data for each antipsychotic by week

All of the atypical antipsychotics demonstrated significant efficacy from week 1 and throughout the first 6 wk, which was the time with the maximal effect size reported by all of the studies. From week 6 to

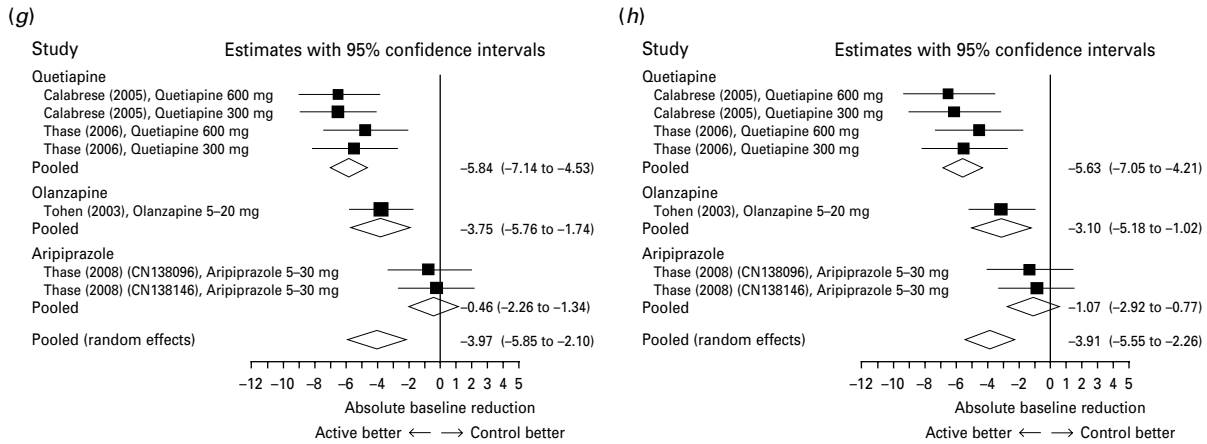


Fig. 1. Random-effects estimates and associated 95% confidence intervals for active *vs.* placebo effect in Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) for quetiapine, olanzapine, and aripiprazole at (a) week 1, (b) week 2, (c) week 3, (d) week 4, (e) week 5, (f) week 6, (g) week 7, (h) week 8.

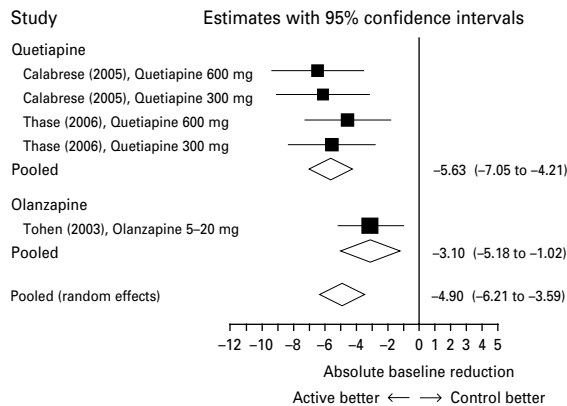


Fig. 2. Random-effects estimates of quetiapine and olanzapine and associated 95% confidence intervals for active *vs.* placebo effect in Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) at week 8. The aripiprazole group was excluded from the analysis.

endpoint quetiapine and olanzapine maintained their superiority over placebo, but aripiprazole did not (see Fig. 1).

Assessment of response and remission

Response (overall magnitude for all antipsychotics)

The proportion of patients achieving a clinical response, defined as a 50% reduction in MADRS score from baseline to endpoint, were reported for all trials by active *vs.* placebo effect. Random-effects analysis were pooled, estimated with an overall effect size (OR 0.66, 95% CI 0.49–0.89) (see Fig. 3a).

Treatment effects regarding response exhibited a high degree of heterogeneity on the global assessment ($p=0.018$). However, when assessing the estimates within each drug, the heterogeneity was substantially reduced [quetiapine: $p=0.266$; olanzapine: p non-estimable (one study); aripiprazole: $p=0.5930$]. Further, when performing the sensitivity analysis excluding the aripiprazole group, the heterogeneity was smaller ($p=0.1280$), and the pooled OR was 0.55 (95% CI 0.41–0.74, $p<0.001$) (see Fig. 3b).

Remission (overall magnitude for all antipsychotics)

Proportion of patients achieving a clinical remission, defined as the proportion of subjects achieving MADRS ≤ 12 at endpoint, were reported for all trials by active *vs.* placebo effect. Random-effects analysis were pooled, estimated with an overall effect size of 0.67 (95% CI 0.45–0.98) (see Fig. 4a).

Treatment effects regarding remission also showed a high degree of heterogeneity on global assessment ($p=0.0010$). However, when assessing the estimates within each drug, the heterogeneity was substantially reduced [quetiapine: $p=0.119$; olanzapine: p non-estimable (one study); aripiprazole: $p=0.415$].

Moreover, when performing the sensitivity analysis excluding the aripiprazole group, the heterogeneity was smaller ($p=0.052$), and the pooled OR was 0.51 (95% CI 0.35–0.74, $p<0.001$) (see Fig. 4b).

Discussion

To our knowledge, this is the first meta-analysis addressing the efficacy of atypical antipsychotics in the

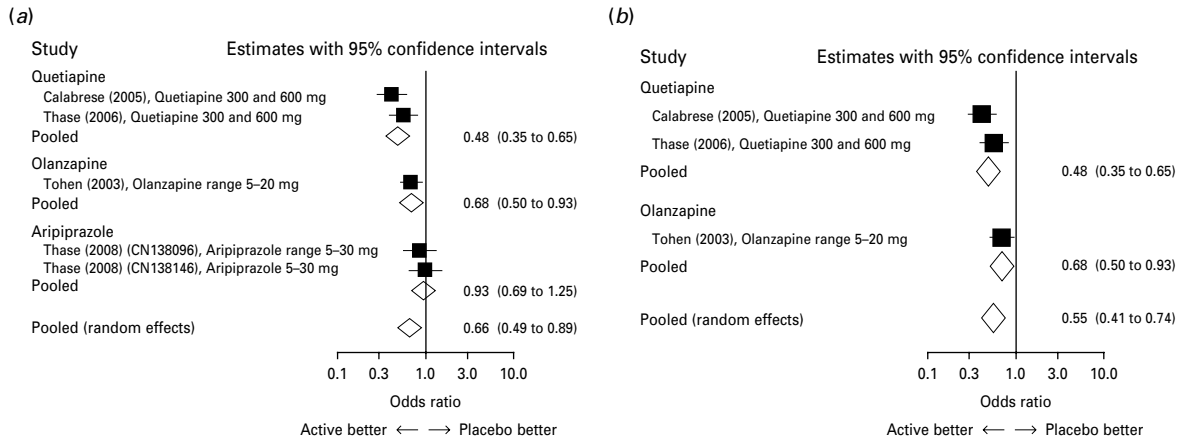


Fig. 3. (a) Random-effects estimates of quetiapine, olanzapine, and aripiprazole and associated 95% confidence intervals for active vs. placebo effect in response rates. (b) Random-effects estimates excluding the aripiprazole group.

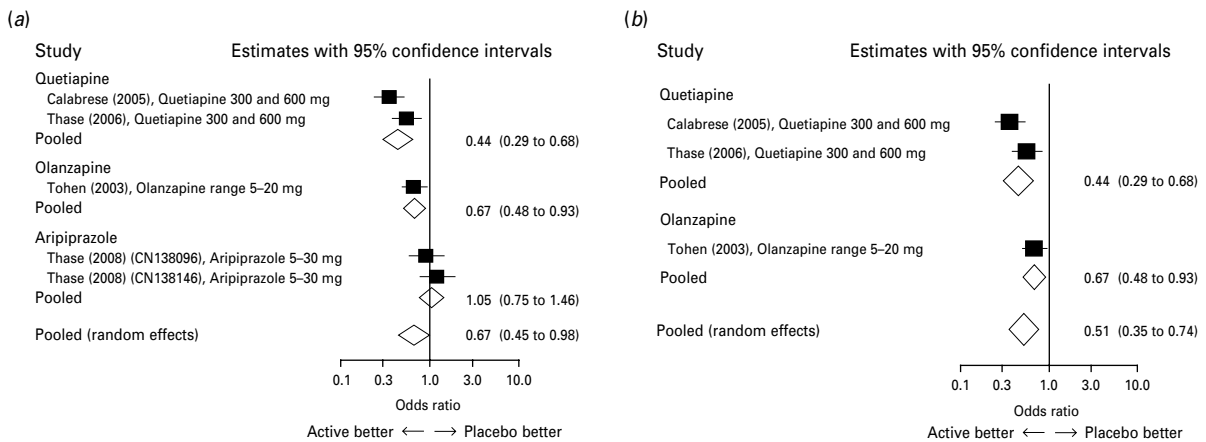


Fig. 4. (a) Random-effects estimates of quetiapine, olanzapine, and aripiprazole and associated 95% confidence intervals for active vs. placebo effect in remission rates. (b) Random-effects estimates excluding the aripiprazole group.

treatment of bipolar depression. Its results suggest that some second-generation antipsychotics (quetiapine and olanzapine) may additionally represent a monotherapy management option of bipolar I and/or II depression. Bipolar disorders present initially with a depressive episode in >50% of patients, which is considered the major burden of bipolar disorder in terms of disability and suicide risk (Colom et al. 2006; Daban et al. 2006; Mitchell et al. 2008). Currently, atypical antipsychotics are only considered by treatment guidelines as second- or third-line therapy in the management of bipolar depression (Fountoulakis et al. 2007), despite the dearth of positive placebo-controlled trials with alternative compounds, such as lithium, lamotrigine or various combinations of

antidepressant and mood-stabilizing agents, which are still mentioned as first-line treatments for bipolar depression (Yatham et al. 2005a, 2006). Of course, guidelines and clinicians not only look into efficacy, but also safety and tolerability as well when prioritizing treatment options, but it is likely that future updates of the major guidelines may shift upwards atypical antipsychotics in bipolar depression in their suggested algorithms.

We found some atypical antipsychotics (quetiapine and olanzapine) as monotherapy were significantly more efficacious than placebo (Calabrese et al. 2005; Thase et al. 2006; Tohen et al. 2003), as indicated by greater reductions in MADRS scores, in the treatment of acute bipolar depression from week 1 onwards,

except for aripiprazole trials which have shown a 6-wk limited superiority compared to placebo, decreasing its effect size at endpoint (Thase *et al.* 2008).

The very early onset of action of all tested atypical antipsychotics in the treatment of bipolar depression, even as monotherapy, may highlight an overlapping mechanism of action of these drugs as a potential class effect with independence of the monoaminergic pathways.

The relevant question of whether initial combination therapy with a mood stabilizer is superior to monotherapy with an atypical antipsychotic thus cannot be answered with the present available data.

The superiority of quetiapine and olanzapine monotherapy by week is emphasized by higher response and remission rates and, except for aripiprazole, lower drop-out rates due to adverse events. Overall, completion rates were homogeneous with an average of ~60% for patients under quetiapine and OFC and slightly less for olanzapine monotherapy and aripiprazole treatment groups.

We elected to compare drugs based upon their difference from placebo, rather than absolute change in MADRS score, as a means of controlling for study differences.

Remission is often considered the most clinically useful endpoint, defined as an almost complete absence of mood symptoms, which in our meta-analysis represented a proportion of patients achieving a MADRS score of ≤ 12 . We obtained significant progressive superiority throughout the first 6 wk for all drugs, which was maintained to an endpoint only by quetiapine and olanzapine.

The homogeneity across the trials' design and also in their study sample characteristics were the rule. Severity of depression at baseline did not show substantial differences and placebo response between studies was surprisingly highly homogeneous and may be not considered as a source of heterogeneity.

The heterogeneity in this meta-analysis was due to a differential effect in the aripiprazole group compared to the olanzapine and quetiapine groups, but not due to intra-treatment heterogeneity. Therefore, in our results, aripiprazole may be considered an important single source of heterogeneity, therefore there were no relevant differences in design among the bipolar depression studies or in dosage used for the same drugs.

It should be taken into account that we studied higher aripiprazole doses as a monotherapy compared to its use in combination with mood stabilizers. This fact suggests one potential reason for failed results in the aripiprazole trials (tolerability issues, especially

akathisia perhaps related to dosing), leading to drop-outs and also related to differences in its mechanism of action such as too high D₂ affinity and low H₁ affinity compared to quetiapine and olanzapine.

The studies also differed in whether they included rapid-cycling patients or those in mixed states and also in the proportion of bipolar I or II patients with psychotic features. However, the exploratory analyses reported to date suggest little or no difference in overall efficacy across these subgroups. Overall, bipolar II and rapid-cycling patients highlight lower effect sizes in primary outcome, although with significantly superiority to placebo group in the treatment of bipolar depression. Moreover, the incidence of treatment-emergent mania was low (from 3.6% for higher quetiapine doses to a maximum of 5.7% for olanzapine trials) and not significantly different from placebo for any drug.

Regarding tolerability, quetiapine was generally safe and well tolerated in both tested doses. The most common adverse effects reported in ~30% of patients were not severe, mostly somnolence and sedation leading to withdrawal from the study, with most discontinuations occurring within the first week. Importantly, changes in weight observed in all three groups were relatively small and did not result in withdrawal from the study. In fact, weight gain associated to quetiapine administration was mild and dose-related, with <9% of patients gaining $\geq 7\%$ from baseline as a clinical meaningful measurement.

The olanzapine adverse-event profile was consistent with previously reported findings whereas the OFC profile was similar to that of olanzapine, except for higher rates of nausea and diarrhoea. Small but statistically significant mean increases in glucose and cholesterol levels were also seen. Patients under olanzapine treatment reported, as expected, about an 18% significant weight gain compared to the placebo arm. Nevertheless, only 9% of patients dropped out in olanzapine trials due to overall adverse events.

The high rates of drop-outs had been related to aripiprazole trials (study 1, 46.8% *vs.* 35.1% in placebo arm and study 2, 41.2% *vs.* 29.8%, respectively), and they were more associated to intolerable adverse events, especially akathisia. No meaningful clinical changes on weight were reported

Regarding limitations, there were very few studies available that currently met the inclusion criteria. Moreover, the studies included in that meta-analysis were not adequately powered to detect differences in subpopulations of bipolar depression to allow us to perform subanalysis for bipolar II subtype. Nevertheless, exploratory analysis performed in quetiapine

trials exerts quite qualitative homogeneous results for this subpopulation (Suppes *et al.* 2008). Further analyses of the pooled data are needed to examine the therapeutic effect with regard to other clinically relevant factors such as chronicity, sex, history of suicide attempts or substance abuse.

Moreover adjunctive studies with mood stabilizers are needed to compare the benefit–risk ratio and also to conduct more placebo-controlled studies of maintenance of antidepressant effect of atypical antipsychotic as monotherapy.

In summary our results suggest some atypical antipsychotics (quetiapine and olanzapine) may be considered as a first-line management option in acute bipolar I and/or II depression, even for poor responder subgroups such as rapid cyclers and patients with psychotic features. The question of their class effect seems to be answered positively regarding its early onset of action but with differences in the magnitude and maintenance of effect. These results raise questions on the current approach by most treatment guidelines and on the potential mechanism of the action involved in the improvement of depressive symptoms in bipolar depression by means of drugs traditionally considered as antipsychotics.

Acknowledgements

We thank the following pharmaceutical companies: AstraZeneca, Bristol–Myers Squibb and Eli–Lilly, for kindly providing us with all the requested data for the analysis. This project was funded by the CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CB07/07/0004) from the Spanish Ministry of Science and Innovation. N.C. is funded by the Spanish Ministry of Science and Innovation, Instituto Carlos III through a ‘Rio Hortega’ contract.

Statement of Interest

E. Vieta has received grant/research support from Almirall, AstraZeneca, Bristol–Myers Squibb, Eli–Lilly, the European 7th Framework Program, GlaxoSmith–Kline, Janssen–Cilag, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Sanofi–Aventis, Seny Foundation, Servier, the Spanish Ministry of Health (CIBERSAM), the Spanish Ministry of Science and Education, and the Stanley Medical Research Institute; has been a member of the speakers’ boards for Almirall, AstraZeneca, Bristol–Myers Squibb, Eli Lilly, Esteve, GlaxoSmith–Kline, Janssen, Lundbeck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Sanofi–Aventis, and Servier; and has served as a consultant for AstraZeneca, Bristol–Myers Squibb,

Eli–Lilly, Forest Research Institute, GlaxoSmithKline, Janssen, Jazz, Lundbeck, Novartis, Organon, Otsuka, Pfizer, Sanofi–Aventis, Servier, and UBC. J. M. Goikolea has been a member of the speakers’ boards for Bristol–Myers Squibb, Eli–Lilly, GlaxoSmithKline, Otsuka, and Sanofi–Aventis; and has served as a consultant for AstraZeneca and Bristol–Myers Squibb.

References

- APA (2002). Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *American Journal of Psychiatry* **159**, 1–50.
- Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, *et al.* (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* **66**, 111–121.
- Brugue E, Vieta E (2007). Atypical antipsychotics in bipolar depression: Neurobiological basis and clinical implications. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* **31**, 275–282.
- Calabrese JR, Keck Jr. PE, Macfadden W, Minkwitz M, *et al.* (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *American Journal of Psychiatry* **162**, 1351–1360.
- Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rapport DJ, *et al.* (2001). Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark. *Journal of Clinical Psychiatry* **62** (Suppl. 14), 34–41.
- Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sanchez-Moreno J (2006). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* **93**, 13–17.
- Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E (2006). Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry* **47**, 433–437.
- Fountoulakis KN, Vieta E, Siamouli M, Valenti M, *et al.* (2007). Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-facet disorder. *Annals of General Psychiatry* **6**, 27.
- Garcia-Amador M, Pacchiarotti I, Valenti M, Sanchez RF, *et al.* (2006). Role of aripiprazole in treating mood disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics* **6**, 1777–1783.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, *et al.* (2002). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Bipolar Disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World Journal of Biological Psychiatry* **3**, 115–124.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, *et al.* (2003). The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. *World Journal of Biological Psychiatry* **4**, 5–13.

- Hirschfeld RM, Keck Jr. PE, Kramer M, Karcher K, et al.** (2004). Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* **161**, 1057–1065.
- Keck Jr. PE, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, et al.** (2003a). A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *American Journal of Psychiatry* **160**, 1651–1658.
- Keck Jr. PE, Versiani M, Potkin S, West SA, et al.** (2003b). Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *American Journal of Psychiatry* **160**, 741–748.
- Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, et al.** (2005). Risperidone in the treatment of acute mania: Double-blind, placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry* **187**, 229–234.
- McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J** (2005). Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania – a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* **15**, 573–585.
- Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM** (2008). Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disorders* **10**, 144–152.
- Mitchell PB, Malhi GS** (2004). Bipolar depression: phenomenological overview and clinical characteristics. *Bipolar Disorders* **6**, 530–539.
- Perlis RH, Welge JA, Vornik LA, Hirschfeld RM, Keck Jr. PE** (2006). Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* **67**, 509–516.
- Potkin SG, Keck Jr. PE, Segal S, Ice K, English P** (2005). Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **25**, 301–310.
- Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, et al.** (2004). Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disorders* **6**, 213–223.
- Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, et al.** (2006). Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *Journal of Psychopharmacology* **20**, 536–546.
- Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL** (2002). Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *American Journal of Psychiatry* **159**, 1146–1154.
- Scherk H, Pajonk FG, Leucht S** (2007). Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of General Psychiatry* **64**, 442–455.
- Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, et al.** (2005). Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *European Neuropsychopharmacology* **15**, 75–84.
- Suppes T, Hirschfeld RM, Vieta E, Raines S, Paulsson B** (2008). Quetiapine for the treatment of bipolar II depression: analysis of data from two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *World Journal of Biological Psychiatry* **9**, 198–211.
- Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, et al.** (2008). Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **28**, 13–20.
- Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, et al.** (2006). Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *Journal of Clinical Psychopharmacology* **26**, 600–609.
- Tohen M, Bowden CL, Smulevich AB, Bergstrom R, et al.** (2008). Olanzapine plus carbamazepine v. carbamazepine alone in treating manic episodes. *British Journal of Psychiatry* **192**, 135–143.
- Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate Jr. CA, et al.** (2002). Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of General Psychiatry* **59**, 62–69.
- Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, et al.** (2000). Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Archives of General Psychiatry* **57**, 841–849.
- Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, et al.** (1999). Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *American Journal of Psychiatry* **156**, 702–709.
- Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, et al.** (2003). Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of General Psychiatry* **60**, 1079–1088.
- Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, et al.** (in press). Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *Journal of Psychopharmacology*.
- Vieta E, Suppes T, Eggers I, Persson I, et al.** (2008a). Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *Journal of Affective Disorders* **109**, 251–263.
- Vieta E, T’joen C, McQuade RD, Carson Jr. WH, et al.** (2008b). Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* **165**, 1316–1325.
- Weisler R, Dunn J, English P** (2003). Adjunctive ziprasidone for acute bipolar mania: randomized, placebo-controlled

trial. 4th International Forum on Mood and Anxiety Disorders, Monte Carlo, Monaco.

Yatham LN, Goldstein JM, Vieta E, Bowden CL, et al. (2005a). Atypical antipsychotics in bipolar depression: potential mechanisms of action. *Journal of Clinical Psychiatry* **66** (Suppl. 5), 40–48.

Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A (2003). Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *British of Journal Psychiatry* **182**, 141–147.

Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, et al. (2005b). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the

management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disorders* **7** (Suppl. 3), 5–69.

Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, et al. (2006). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007. *Bipolar Disorders* **8**, 721–739.

Yatham LN, Vieta E, Young AH, Moller HJ, Paulsson B, Vagero M (2007). A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *International Clinical Psychopharmacology* **22**, 212–220.

7. DISCUSIÓN

Los resultados de esta tesis definen con mayor claridad las propiedades antimaniacas, antidepresivas y reguladoras del humor de los antipsicóticos atípicos, al tiempo que señalan sus ventajas y limitaciones, dando respuesta a preguntas de relevancia clínica aún en cuestión por parte de la comunidad científica.

Respecto a la manía aguda, la eficacia de los antipsicóticos ya había sido demostrada en numerosos ensayos clínicos, así como en metanálisis previos (Scherck y cols., 2007; Yildiz y cols., 2011). Los ensayos individuales en los que existía una comparación entre un atípico y haloperidol no arrojaban diferencias significativas en cuanto a eficacia, al menos en cuanto a las variables principales. Así lo atestigua también el citado metanálisis de Scherck (Fig. 2).

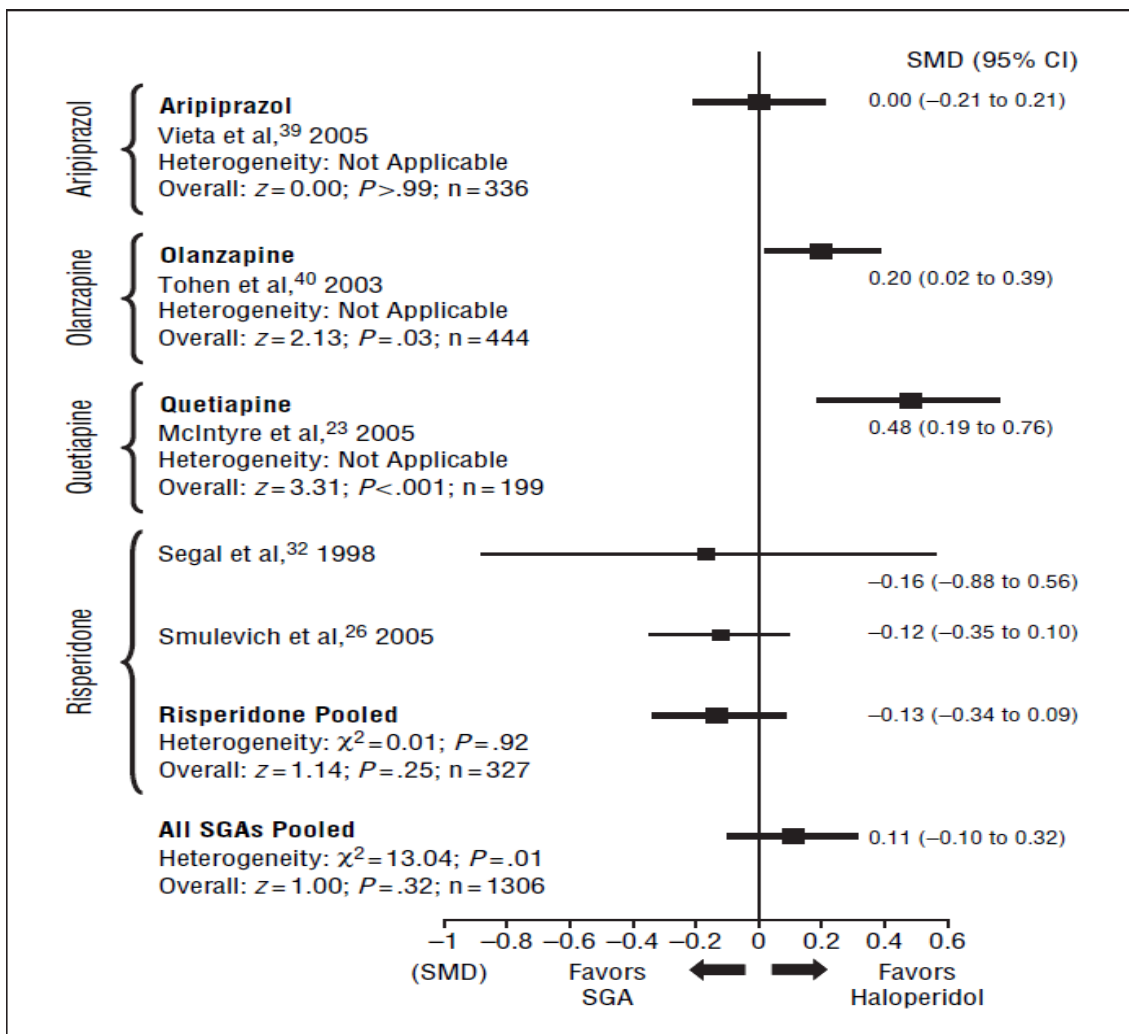


Figura 2. Metanálisis comparativo de la eficacia antimaniaca de los antipsicóticos de segunda generación versus haloperidol (Scherck y cols., 2007)

Sin embargo, otro metanálisis más reciente que utilizó la metodología de tratamientos múltiples señalaba al haloperidol como el fármaco antimaníaco más eficaz, junto a determinados atípicos como risperidona y olanzapina (Cipriani y cols., 2011). También el metanálisis de Yildiz y colaboradores (2011) situaba al haloperidol como uno de los cinco fármacos antimaníacos más potentes en función del tamaño de su efecto, aunque manteniendo que no existían diferencias globales en eficacia entre el haloperidol y los atípicos. Como parte de este trabajo, y aunque no haya sido publicado como artículo, antes de pasar a analizar las dos variables principales replicamos el metanálisis de Scherck y colaboradores (2007) sobre eficacia antimaníaca global comparando los atípicos con el haloperidol e incluyendo dos nuevos estudios, uno de aripiprazol (Young y cols., 2009) y otro de ziprasidona (Vieta y cols., 2010b), que no habían sido incluidos en el metanálisis previo. Tal como se puede observar en la Figura 3, el resultado del metanálisis no se modifica sustancialmente y siguen sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Sin embargo, cabe destacar dos hallazgos: por un lado, una tendencia a la superioridad del haloperidol que no alcanza la significación estadística ($SMD = 0,15 [-0,03 \text{ a } 0,33]$), y, por otro, una cierta heterogeneidad en el comportamiento de los distintos atípicos. Risperidona y aripiprazol, los dos fármacos con mayor afinidad D_2 (aunque en el caso de aripiprazol con acción agonista parcial y en el de risperidona también con elevada afinidad por el receptor $5HT_{2A}$) son los que presentan un comportamiento más similar al del haloperidol. En cambio, quetiapina y ziprasidona son superadas en eficacia por haloperidol, y la diferencia con olanzapina no alcanza la significación estadística por muy poco. Aunque el perfil receptorial de estos últimos fármacos no es homogéneo, tienen en común una menor afinidad por los receptores D_2 y una mayor afinidad relativa sobre otros receptores serotoninérgicos tanto en comparación con haloperidol como con los otros dos atípicos metanalizados, el aripiprazol y la risperidona. Estos resultados no han sido publicados en forma de artículos pero consideramos que resultan de utilidad puesto que proporcionan un marco coherente para la interpretación de los resultados publicados en los artículos de esta tesis.

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 09 Mania scale change

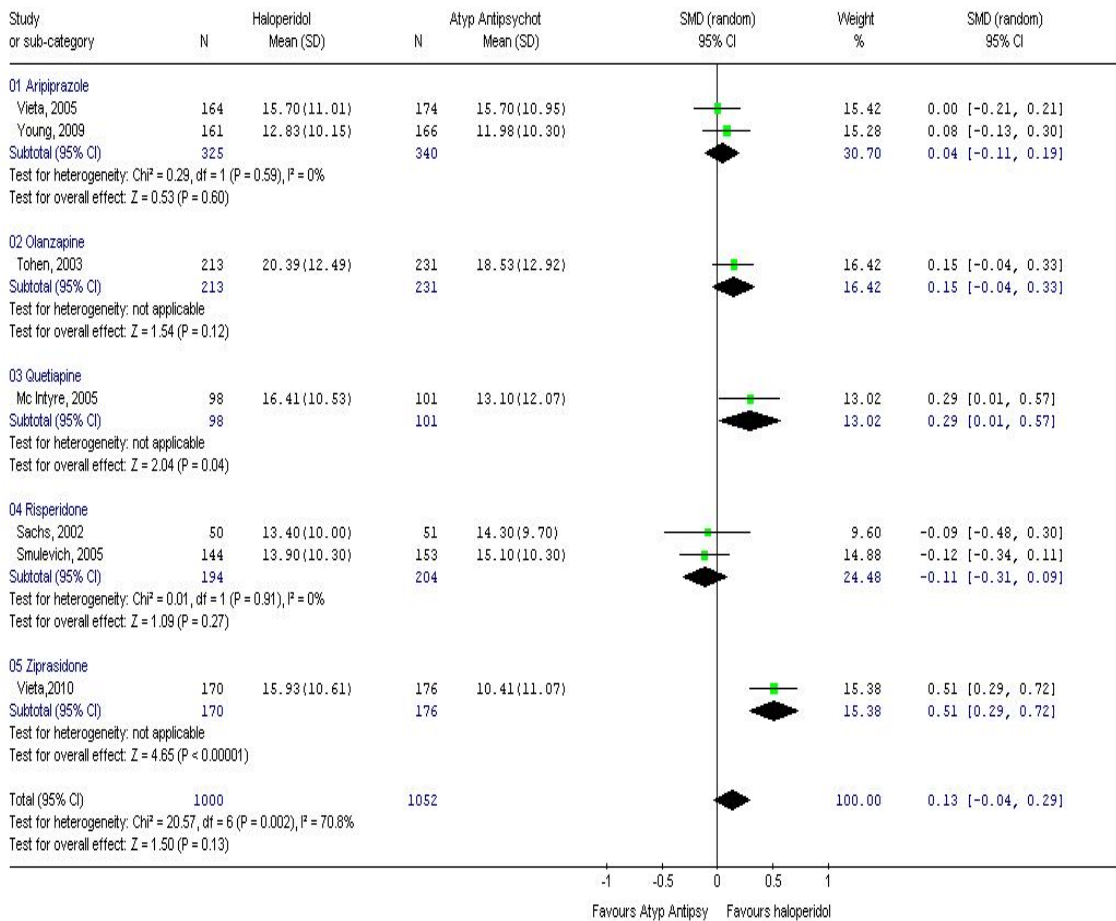


Figura 3. Metanálisis comparativo de la eficacia antimaniaca de los antipsicóticos de segunda generación versus haloperidol (Datos no publicados)

Los resultados del primer artículo de esta tesis aportan una evidencia innovadora respecto al comportamiento de los antipsicóticos en los primeros días de tratamiento antimaniaco. La manía aguda es con frecuencia una condición grave que requiere tratamientos que actúen de forma enérgica y rápida para prevenir conductas de riesgo para el paciente y su entorno. Además, la rapidez en la mejoría de los síntomas maníacos tiene importantes implicaciones económicas al facilitar la reducción de la duración de la hospitalización, el elemento más costoso de los servicios de salud mental (Olié y Lévy, 2002). Sin embargo, hasta la fecha la evidencia referente a esta variable era muy escasa y se limitaba a la comparación entre el litio y los antipsicóticos clásicos (Janicak y cols., 1992), y algún ensayo reciente en el que se comparaba el litio con algún antipsicótico atípico como el aripiprazol (Keck y cols., 2009). En ambos casos, la conclusión era que los antipsicóticos, clásicos o atípicos, tenían un inicio de acción más rápido que el litio, si bien es probable que la necesidad de una titulación paulatina del litio haya influido al menos parcialmente sobre estos resultados. Tohen y Vieta (2009a) habían sugerido que el haloperidol podía tener un inicio de acción más rápido que los atípicos al considerar los resultados del ensayo clínico en el que se comparaba aquel con la olanzapina. Sin embargo, este es el primer metanálisis que compara la velocidad de inicio de acción de los antipsicóticos atípicos como grupo con la del haloperidol. Cabe destacar que para ello ha sido necesaria la colaboración de las compañías farmacéuticas proporcionando datos que en algunos casos no habían sido publicados en los artículos originales. Los resultados (Fig. 4) demuestran una ventaja estadísticamente significativa a favor del haloperidol en el corto plazo de una semana, lo que confirma nuestra primera hipótesis.

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 02 Mania scale change week 1

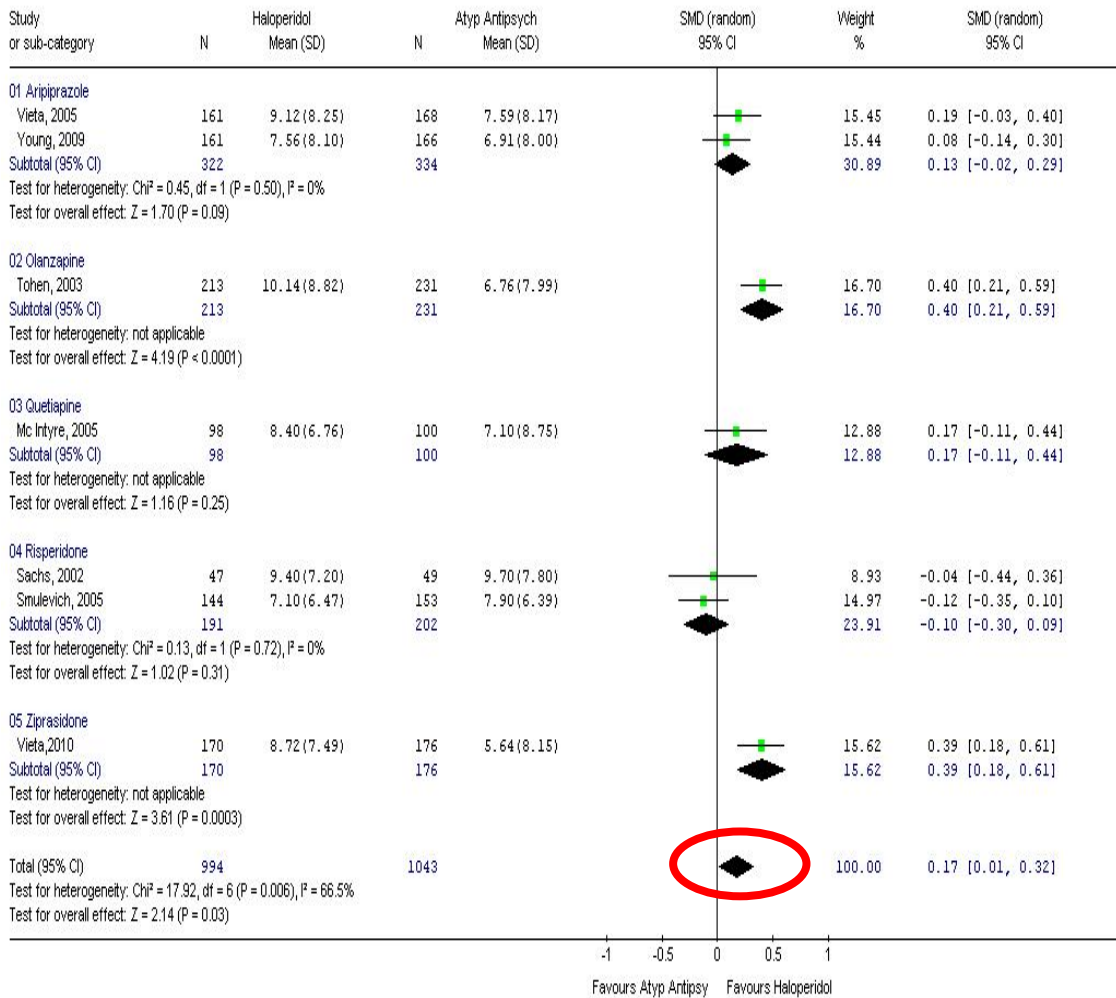


Figura 4. Metanálisis de las diferencias en reducción de la puntuación en la escala de manía en la semana 1 (velocidad de inicio de acción) entre antipsicóticos atípicos y haloperidol

Aunque el tamaño del efecto sea modesto, la significación estadística puede tener relevancia clínica teniendo en cuenta lo difícil que resulta obtener diferencias significativas en condiciones psiquiátricas en las que se utilizan tratamientos (ya sea haloperidol o atípicos) de eficacia contrastada. Cabe destacar que ello no implica que haloperidol sea superior individualmente a cada uno de los atípicos, sino a los atípicos como grupo o clase farmacológica. El insuficiente número de ensayos hace imposible realizar metanálisis individuales fármaco por fármaco, excepto en los casos de risperidona y aripiprazol que cuentan con dos ensayos incluidos cada uno. Sin embargo, se puede observar que, individualmente, el haloperidol es superior a la olanzapina y la ziprasidona, y muestra una tendencia a la superioridad sobre el aripiprazol. No se observan diferencias significativas sobre la quetiapina aunque la dosis relativamente baja de haloperidol empleada en este ensayo podría haber atenuado las posibles diferencias. En cambio, la risperidona muestra un comportamiento muy similar al del haloperidol. En cualquier caso, una de las ventajas del metanálisis consiste precisamente en la posibilidad de realizar cálculos y análisis para variables o grupos, como en este caso el de los atípicos, en situaciones en las que los ensayos individuales pueden no alcanzar la suficiente potencia estadística. También es interesante resaltar que, de acuerdo con nuestros resultados, el inicio rápido de la acción antimaníaca no depende de los efectos sedantes, más relacionados con la acción histaminérgica o alfa-adrenérgica, dado que el perfil de haloperidol se caracteriza precisamente por la elevada selectividad por los receptores dopaminérgicos y no es considerado un fármaco sedante.

El haloperidol ha sido relegado por la mayor parte de las guías clínicas a la segunda o tercera línea de tratamiento, asumiendo un perfil de eficacia similar al de los atípicos y un mayor riesgo de efectos adversos extrapiramidales (Nivoli y cols., 2011). Además, planeaba la sospecha de un mayor riesgo de viraje depresivo, aspecto que se aborda a continuación. Los datos de este trabajo, así como los del metanálisis de Cipriani (Cipriani y cols., 2011) nos confirman que se trata de uno de los fármacos antimaníacos más potentes, sino el que más, y con un inicio de acción más rápido. Sin embargo, en el tratamiento del trastorno bipolar se deben tener siempre en cuenta las implicaciones a largo plazo cuando se está planificando el tratamiento actual. De manera que estos resultados no deben llevarnos a la recomendación de que el haloperidol se convierta en un tratamiento de primera línea en la manía aguda, sino que, más bien, nos informan de que disponemos de un recurso potente del que puede ser adecuado echar mano en pacientes con manías graves en los que se requiera una mejoría de los síntomas de

forma urgente, siempre y cuando no presenten un alto riesgo de efectos extrapiramidales, o bien de viraje a depresión o polaridad predominante depresiva. En cambio, estos resultados sí deberían llevar a considerar la incorporación del haloperidol a nuevas estrategias farmacológicas, como la de iniciar el tratamiento con haloperidol y pasar a un atípico tras una mejoría inicial, o la combinación de haloperidol con un atípico, suspendiendo el primero tras los primeros días de tratamiento. Numerosos clínicos utilizan estas estrategias farmacológicas sin disponer de una evidencia científica que las sustente. Por otro lado, la inferioridad de los atípicos en este aspecto tampoco debe ser tomada como un motivo para la no utilización de los mismos en la manía aguda, especialmente en los casos más graves. Los atípicos disponen de ventajas de cara al mantenimiento y también en otros aspectos de la manía, que se abordarán a continuación, que los hacen más apropiados para el tratamiento de la manía aguda en la mayoría de los pacientes. La cuidadosa evaluación individual de la gravedad transversal, la urgencia de necesidad de mejoría de síntomas, el riesgo de parkinsonismo y de otros potenciales secundarismos de los antipsicóticos, el riesgo de viraje depresivo, y la polaridad predominante, será la que permita al clínico escoger el tratamiento antimaniaco más adecuado a cada paciente.

El segundo artículo del metanálisis de antipsicóticos atípicos versus haloperidol en la manía aguda tiene como resultado que el tratamiento con atípicos conlleva un menor riesgo de viraje depresivo, confirmando la segunda hipótesis de esta tesis. Sin embargo, esta conclusión requiere matizaciones. El análisis utilizando el modelo de efectos fijos resultó significativo (Fig. 5).

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 01 Switch to depression

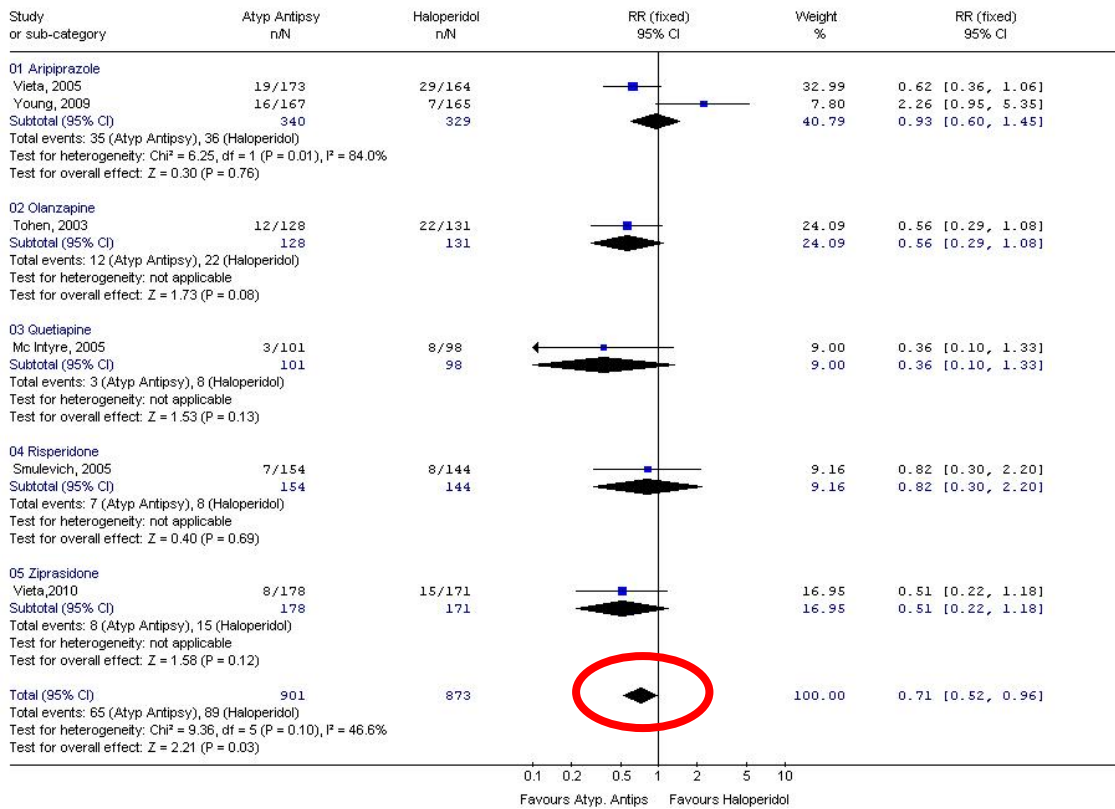


Figura 5. Viraje depresivo. Metanálisis de antipsicóticos atípicos versus haloperidol (modelo de efectos fijos)

Sin embargo, con el modelo de efectos aleatorios, más conservador, no se alcanzaba la significación estadística (Fig. 6).

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 01 Switch to depression

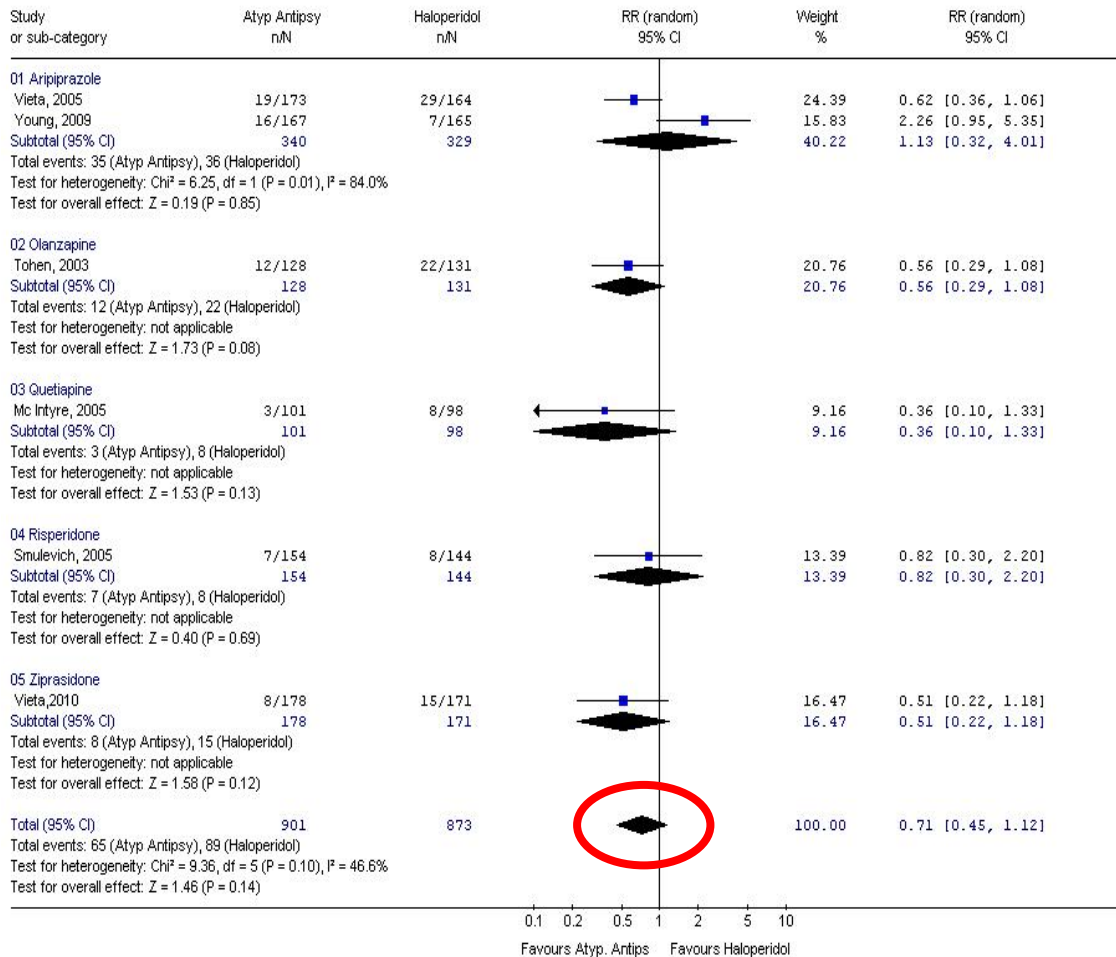


Figura 6. Viraje depresivo. Metanálisis de antipsicóticos atípicos versus haloperidol (modelo de efectos aleatorios)

La combinación de las estimaciones del efecto de la intervención entre los estudios puede incorporar opcionalmente una hipótesis de que no todos los estudios estiman el mismo efecto de la intervención, sino que estiman efectos de la intervención que siguen una distribución entre los estudios. Esta es la base del metanálisis de efectos aleatorios.

Alternativamente, si se supone que cada estudio estima exactamente la misma cantidad, se realiza un metanálisis de efectos fijos. Se considera que el modelo de efectos aleatorios es más adecuado si existe heterogeneidad, pero en caso de duda se recomienda aplicar los dos modelos y discutir posteriormente cuáles son los resultados que mejor se ajustan (Deeks y cols., 2011). En nuestro caso, el alto grado de similitud en el diseño de los estudios, dado que estaban diseñados siguiendo las exigencias de las agencias reguladoras europea y estadounidense, sugería poca heterogeneidad. No obstante, pueden existir fuentes de heterogeneidad “ocultas” o más difíciles de detectar en una primera inspección como pueden ser las dosis utilizadas, tanto de atípicos como de haloperidol, o la autorización o prohibición para el uso de anticolinérgicos. Incluso se han observado diferencias en la gravedad de los pacientes, las dosis de fármacos utilizadas, o la respuesta a placebo en función de los países en los que se desarrolle un ensayo clínico (Vieta y cols., 2011). La otra fuente de heterogeneidad, evidente en nuestro metanálisis, podía provenir directamente de los fármacos, es decir, que la actuación del grupo de antipsicóticos atípicos no fuera homogénea respecto a la variable que estábamos estudiando. Así, la inspección visual del *forest plot* permitió identificar un estudio atípico o marginal (*outlying*), concretamente el segundo estudio de aripiprazol (Young y cols., 2009) (Fig. 7). Tras su exclusión, el análisis utilizando el modelo de efectos aleatorios arrojaba un resultado significativo a favor de los atípicos (0,58 [0,42 a 0,82]) con un test de heterogeneidad no significativo (Fig. 8).

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 01 Switch to depression

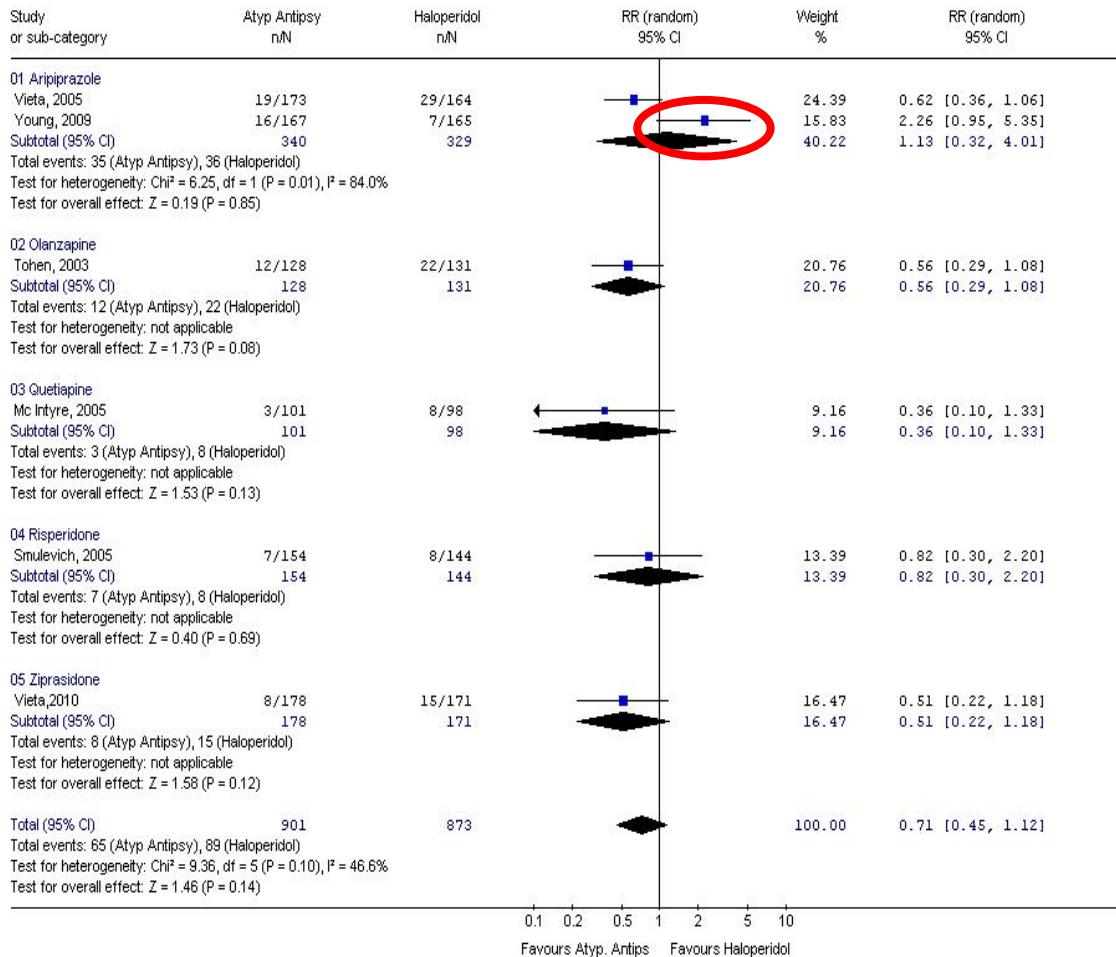


Figura 7. Viraje depresivo. Metanálisis de antipsicóticos atípicos versus haloperidol. Análisis de heterogeneidad: estudio marginal (modelo de efectos aleatorios)

Review: Atypical Antipsychotics in Acute Mania
 Comparison: 01 Atypical Antipsychotic versus Haloperidol
 Outcome: 01 Switch to depression

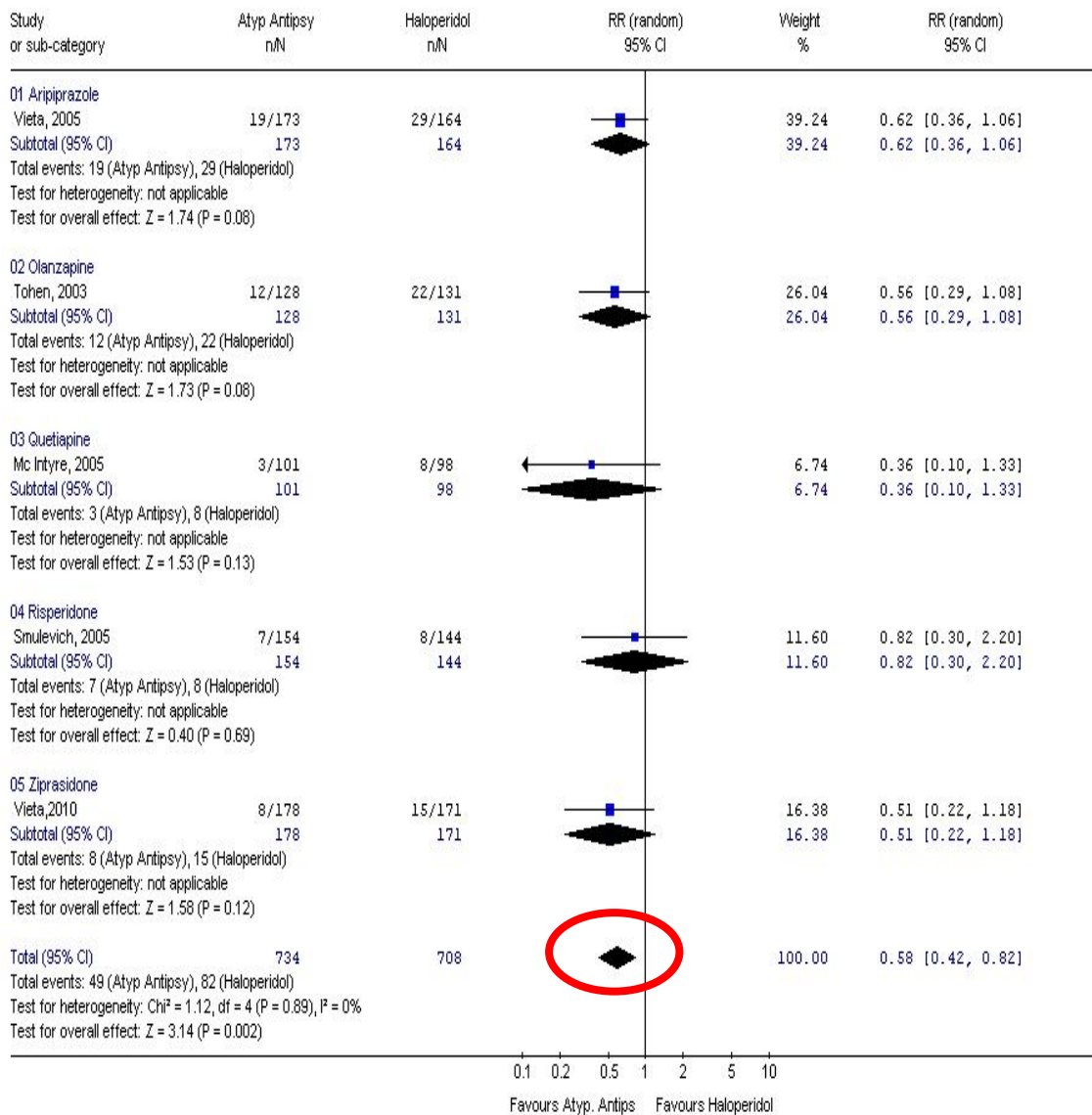


Figura 8. Viraje depresivo. Metanálisis de antipsicóticos atípicos versus haloperidol (modelo de efectos aleatorios, excluyendo Young y cols. 2009)

Encontramos hasta tres posibles explicaciones para esta heterogeneidad. En primer lugar, el estudio excluido es uno de los ensayos que fue realizado en más países, concretamente, Bulgaria, Croacia, México, Perú, Rusia, Sudáfrica y los Estados Unidos, lo que podría aportar un cierto grado de variabilidad. Se ha demostrado que existen diferencias entre países tanto en las características de los pacientes incluidos como en las dosis empleadas de los fármacos, que tienden a ser más elevadas en los países de nivel socioeconómico más bajo (Vieta y cols., 2010b). En segundo lugar, otra explicación provendría en realidad del otro estudio de aripiprazol (Vieta y cols., 2005) incluido en el metanálisis, que aunque arroja un resultado en la línea del resto de los atípicos, se ha de tener en cuenta que es el estudio que pone unas condiciones más “difíciles” para el haloperidol, al establecer una dosis mínima de 10 mg/día y no permitir el uso de anticolinérgicos, favoreciendo probablemente la aparición de más virajes depresivos. Es posible que el valor “real” de virajes depresivos con aripiprazol sea un intermedio entre los dos estudios incluidos en el metanálisis. Finalmente, tal y como se ha explicado previamente, el agonismo parcial D_2 de aripiprazol lo convierte en un fármaco de compartamiento difícil de predecir in vivo. Por lo que observamos en este metanálisis de manía, a las dosis de entre 15-30 mg/día tiene una posición intermedia aunque más cercana a la de los fármacos anti D_2 más potentes, como haloperidol y risperidona, tanto en cuanto a eficacia global, como en velocidad de acción y virajes depresivos.

Observando con más detalle las comparaciones con los otros atípicos se puede apreciar que ninguno de ellos individualmente llega a ser significativamente superior a haloperidol. No obstante, los resultados siguen la misma línea, aunque en dirección opuesta, a los obtenidos en el análisis de la velocidad de inicio de acción. Risperidona, el atípico de mayor afinidad D_2 , es el que muestra un comportamiento más similar al de haloperidol. En cambio, olanzapina, quetiapina, y ziprasidona tienden a la superioridad respecto a los virajes depresivos, aun sin llegar a la significación estadística. La baja frecuencia de los virajes depresivos ha contribuido probablemente a esta ausencia de significación estadística individual. En el total del análisis se contabilizan 154 casos de virajes en 1774 pacientes analizados, es decir un 8,68%. Es especialmente llamativo el caso de quetiapina, fármaco que a priori, teniendo en cuenta su perfil positivo en la depresión bipolar, partiría con la mayor ventaja, y que muestra una clara tendencia a la

superioridad pero que no alcanza significación estadística por la amplia dispersión, probablemente relacionada con la baja frecuencia de virajes en su ensayo. La utilización de dosis relativamente bajas de haloperidol, de entre 2 y 8 mg/día, en este ensayo, habría podido influir en este hecho (Tabla 3).

Ensayo	Antipsicótico Atípico	Duración (semanas)	Dosis	Frecuencia de viraje depresivo
VIETA 2005	Aripiprazol	(3)- 12	Ari: 15 o 30 mg/día Hal: 10 o 15 mg/día	Ari: 11% (19/173) Hal: 17.7% (29/164)
YOUNG 2009	Aripiprazol	3-12	Ari: 15 – 30 mg/día Hal: 5 – 15 mg/día	Ari: 9.6% (16/167) Hal: 4.3% (7/165)
TOHEN 2003	Olanzapina	6-12	Olz: 5-20 mg/día Hal: 3-15 mg/día	Olz: 9.4% (12/128) Hal: 16.8% (22/131)
MCINTYRE 2005	Quetiapina	3-12	Qtp: 400– 800 mg/día Hal: 2 – 8 mg/día	Qtp: 2.9% (3/101) Hal: 8.1% (8/98)
SMULEVICH 2005	Risperidona	3-12	Ris: 1 – 6 mg/día Hal: 2-12 mg/día	Ris: 5% (7/154) Hal: 6% (8/144)
VIETA 2010	Ziprasidona	3-12	Zip: 80 – 160 mg/día Hal: 8 – 30 mg/día (primeras 3 sem.)	Zip: 3.8% (8/178) Hal: 6.3% (15/171)

Tabla 3. Características de los ensayos incluidos en el metanálisis de virajes depresivos

En conjunto, podemos concluir de este segundo artículo que los antipsicóticos atípicos conllevan un menor riesgo de viraje depresivo que el haloperidol, aunque probablemente las diferencias sean atribuibles a los “más atípicos”, concretamente a olanzapina, quetiapina, y ziprasidona.

El segundo metanálisis, que corresponde al tercer artículo de esta tesis, aborda la eficacia de los antipsicóticos atípicos en la depresión bipolar, mediante la comparación con placebo. En base al conocimiento de los resultados de los ensayos individuales de los antipsicóticos atípicos estudiados en depresión bipolar, nuestra tercera hipótesis consistía en que los atípicos mostrarían un perfil de acción heterogéneo en la depresión bipolar. Los resultados del metanálisis confirmaron esta hipótesis (Fig. 9).

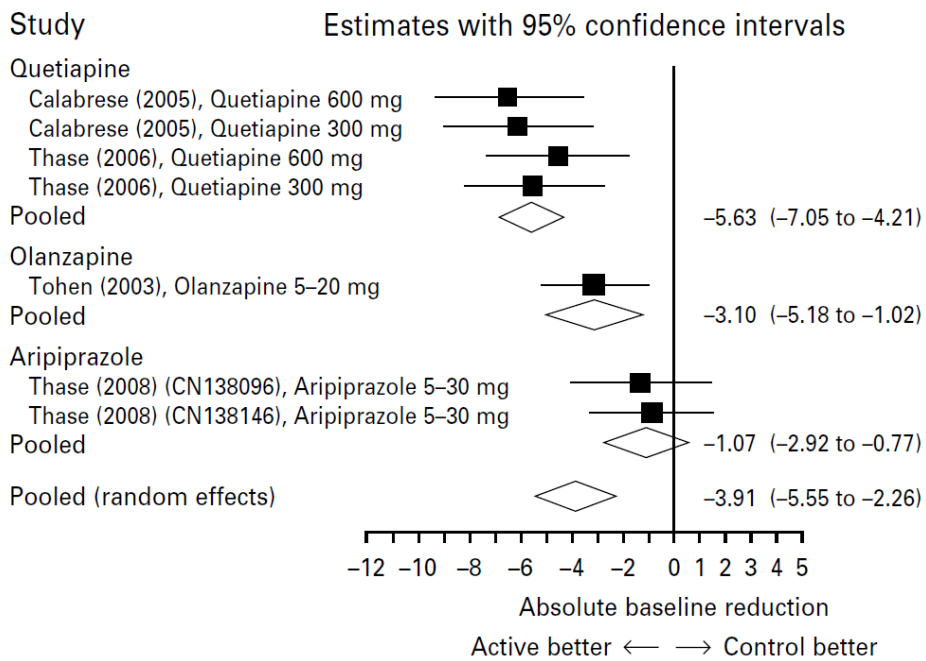


Figura 9. Metanálisis de Antipsicóticos Atípicos versus placebo en Depresión Bipolar. Reducción absoluta desde la puntuación basal (MADRS)

Tal como se puede observar en la Figura 9, aunque la resultante del análisis sea significativa sería un error interpretar este resultado como una prueba de la eficacia de los atípicos en la depresión bipolar. La heterogeneidad en la prueba estadística, que es fácilmente apreciable a nivel visual, nos lleva a interpretar que la considerable eficacia de la quetiapina y, en menor medida de la olanzapina, compensan la falta de eficacia del aripiprazol, que, por otro lado, se acerca a una superioridad sobre placebo pero sin alcanzar la significación estadística al final de ninguno de los dos estudios (sí mostraba superioridad hasta la semana 6). Ya se ha comentado previamente acerca de las peculiaridades del aripiprazol. Vale la pena añadir que, teniendo en cuenta sus resultados positivos en depresión unipolar en combinación con antidepresivos (Berman y cols., 2007; Marcus y cols., 2008) es probable que, además de otros factores como la retirada de benzodiacepinas a la mitad del ensayo, la excesiva dosificación del fármaco haya podido influir en el resultado. En los estudios en depresión bipolar la dosis media fue de alrededor de 10 mg/día (Marcus y cols., 2008). Se ha sugerido que dosis más bajas pueden favorecer el efecto agonista dopaminérgico, además de tener una acción agonista (parcial) sobre los receptores 5HT_{1A} que podría tener efectos antidepresivos (Newman-Tancredi, 2010).

Este metanálisis solo incluyó ensayos de los tres antipsicóticos atípicos mencionados. La risperidona había sido evaluada en depresión bipolar resistente, pero al no existir un grupo placebo, el estudio no pudo ser incluido en este metanálisis. No obstante, se ha de resaltar que el comportamiento de la risperidona fue pobre, con porcentajes de respuesta bajos y claramente inferiores a la lamotrigina e incluso al inositol (Nierenberg y cols., 2006). Recientemente, se acaban de publicar los resultados de los estudios de la ziprasidona en depresión bipolar. Un artículo comunica resultados negativos en terapia añadida (Sachs y cols., 2011) y un segundo artículo también reporta resultados negativos en dos ensayos en monoterapia (Lombardo y cols., 2012). Estos datos no estaban aún publicados ni disponibles en el momento de realizar este metanálisis. No se han publicado hasta la fecha ensayos controlados con placebo con otros antipsicóticos atípicos. De modo que, de acuerdo con el resultado de nuestro metanálisis, la eficacia sobre la depresión bipolar no es un efecto de clase sino que está restringida a determinados antipsicóticos atípicos, de momento la quetiapina y en menor medida la olanzapina, confirmando la tercera hipótesis de la tesis. Un perfil neuroreceptorial de baja afinidad por el receptor D₂ y/o rápida disociación del mismo,

así como efectos adicionales sobre otros receptores serotoninérgicos y adrenérgicos parecen requisitos necesarios para conseguir dicho efecto.

En conjunto, este trabajo permite caracterizar mejor el perfil de acción de los antipsicóticos atípicos en los episodios agudos del trastorno bipolar, así como establecer recomendaciones clínicas de utilidad. Como grupo, los atípicos tardan algo más que el haloperidol en iniciar su efecto antimaníaco, por lo que en determinados pacientes más graves y con poco riesgo de extrapiramidalismo o de viraje depresivo, el haloperidol puede ser una opción razonable. En cambio, son superiores al haloperidol de cara a evitar el viraje depresivo, lo que refuerza su uso como tratamiento de primera línea en la manía aguda, y, con más motivo, en los pacientes de polaridad depresiva. Por el contrario, en la depresión bipolar no se observa un efecto de clase o grupo y podemos decir que solo algunos atípicos, hasta ahora la quetiapina y en menor medida la olanzapina, son eficaces.

Si trasladamos el foco a las diferencias entre los atípicos analizados, podemos observar un gradiente que correlaciona la afinidad D_2 con el perfil de dichos fármacos en cuanto a eficacia en manía aguda, velocidad de inicio de acción, riesgo de viraje depresivo, y eficacia en depresión bipolar, confirmando nuestra cuarta hipótesis. Los atípicos de mayor afinidad D_2 , como la risperidona, tienden a un comportamiento más similar al del haloperidol, sin apenas diferencias en cuanto a velocidad de inicio de acción o en virajes depresivos. Aunque no existían estudios con risperidona en depresión bipolar que cumplieran los criterios de inclusión del segundo metanálisis, resultados de otros estudios previamente comentados (Nierenberg y cols., 2006) no sugieren que la risperidona tenga un efecto positivo en este sentido. Además de la elevada afinidad por el receptor D_2 , otra de las características principales de la risperidona es la aún más elevada afinidad por el receptor $5HT_{2A}$. Aunque el antagonismo de este receptor serotoninérgico le confiera características de atipicidad con menor riesgo de efectos extrapiramidales que haloperidol (aunque mayor que casi todo el riesgo de atípicos), estos resultados sugieren que el antagonismo $5HT_{2A}$ no es clave para la acción sobre el polo depresivo. La unión sobre otros receptores serotoninérgicos, alfa-adrenérgicos, u otros mecanismos, como el de la inhibición de la recaptación de la noradrenalina del metabolito de la quetiapina, podrían ser responsables de estos efectos "antidepresivos" más específicos de algunos atípicos.

En el otro extremo del gradiente se situaría la quetiapina, con menor afinidad D_2 y disociación más rápida de dicho receptor, además de acción sobre receptores serotoninérgicos o sobre la recaptación de la noradrenalina a través de su metabolito, la norquetiapina (Prieto y cols., 2010). La quetiapina tiende a una menor potencia antimaniaca pero con menor riesgo de viraje depresivo. Aunque no se apreciaron diferencias significativas con haloperidol en cuanto a la velocidad de inicio de acción es probable que la dosis de haloperidol, inferior a la dosis empleada en el resto de estudios incluidos en el metanálisis, haya conllevado una atenuación de las posibles diferencias. Finalmente, la quetiapina muestra una eficacia indiscutible en la depresión bipolar. La olanzapina y la ziprasidona, aunque con perfiles de efectos adversos muy diferentes, ocuparían una posición intermedia cercana a la de la quetiapina. Quizá la olanzapina goce de un mayor prestigio como fármaco antimaniaco, pero también es cierto que en la clínica se tienden a utilizar a dosis de 30 mg/día y superiores con esta finalidad, en las que la acción anti D_2 es probablemente más potente, mientras que en los ensayos clínicos incluidos en este metanálisis ha sido utilizada a dosis de entre 10 y 20 mg/día. La ziprasidona tiene una afinidad por los receptores D_2 considerable, solo ligeramente inferior a la de la risperidona. Sin embargo, la afinidad relativa por varios receptores serotoninérgicos es relativamente más elevada, predominando estos efectos a dosis si no se alcanzan dosis elevadas, adoptando una posición intermedia en el gradiente. Finalmente, el aripiprazol puede resultar el fármaco más complejo por su mecanismo de agonismo parcial. Su elevada afinidad por el D_2 lo convierte a dosis de entre 15 y 30 mg/día en un fármaco más cercano a la posición de la risperidona y el haloperidol, con mayor potencia antimaniaca, y que no ha acabado de resultar eficaz en la depresión bipolar, aunque sigan quedando dudas de si en dosis inferiores pudiera tener un efecto más intermedio. Esta graduación o dimensión confirma también la cuarta hipótesis de la tesis. Además, tal como se aprecia en la figura 10, la afinidad D_2 correlaciona de forma inversa con el índice de polaridad, sugiriendo que las propiedades sobre los episodios agudos tienden a conservarse en el tratamiento de mantenimiento.

	Haloperidol	Risperidona	Aripiprazol	Ziprasidona	Olanzapina	Quetiapina
Afinidad D₂	1	3	0,34*	4,8	11	160
Índice de Polaridad	¿?	12,1**	4,3	3,9	2,9	1,1

* Acción agonista parcial

** Risperidona intramuscular de liberación prolongada

Figura 10. Gradiente de los antipsicóticos atípicos en función de afinidad D₂ y correlación inversa con Índice de Polaridad

a. Limitaciones

Podemos enumerar una serie de limitaciones de este trabajo.

En primer lugar, todos los ensayos incluidos en los dos metanálisis fueron financiados y desarrollados por compañías farmacéuticas. La ausencia de estudios independientes puede suponer un sesgo en la evidencia científica que se acumula en nuestro campo y, probablemente, en toda la medicina. Sin embargo, también es cierto que el coste económico de estos ensayos es enorme y con toda seguridad no serían realizados en ausencia de la previsión de unos beneficios económicos para las empresas patrocinadoras en caso de obtenerse resultados positivos. Tal como ha venido ocurriendo en los últimos años, es absolutamente necesaria la realización de estudios independientes que, en todo caso, tendrán objetivos y diseños diferentes ya que las preguntas que los investigadores y clínicos necesitan responder no son necesariamente las mismas que las de las compañías farmacéuticas. Los denominados estudios pragmáticos que se han llevado a cabo en la psiquiatría en los últimos años son buenos ejemplos de esta necesaria complementariedad. No obstante, es importante recalcar que en muchos de los ensayos de la industria farmacéutica se recoge una enorme cantidad de información clínica y terapéutica que en el campo del trastorno bipolar ha permitido realizar análisis distintos a los propios del objetivo primordial del estudio, que han supuesto aportaciones científicas de relieve. Este mismo trabajo es un ejemplo de colaboración entre las compañías farmacéuticas y los investigadores y la comunidad científica, de tal manera que la información proporcionada por las compañías ha permitido obtener una evidencia de interés clínico. Además, tal como se aprecia en el primer artículo de esta tesis respecto a la velocidad de inicio de la acción antimaniaca, los resultados no van necesariamente a favor del patrocinador.

Otras limitaciones provienen de la naturaleza misma de los ensayos controlados incluidos en los metanálisis. Así, en los estudios de manía no se incluyen los pacientes más graves, que no tienen la capacidad de otorgar el consentimiento. Ni tampoco se incluyen en los ensayos de depresión pacientes de alto riesgo suicida. Además, en lo que respecta al metanálisis de manía aguda, cinco de los estudios incluidos no habían sido diseñados para la comparación directa con haloperidol y carecían, por tanto, de la potencia estadística necesaria para obtener diferencias estadísticamente significativas.

La forma ideal para comparar dos tratamientos es el ensayo clínico de comparación directa con la potencia estadística suficiente (Vieta y Cruz, en prensa). Sin embargo, este es uno de los problemas que los metanálisis pueden ayudar a superar al recopilar datos de varios ensayos clínicos y aumentar así la potencia estadística.

Tal como se ha comentado, los ensayos incluidos en el metanálisis tenían una considerable similitud en cuanto a diseño, criterios de inclusión, escalas de medida, duración, etc. Sin embargo, existía cierta variabilidad en las dosis de haloperidol y el uso de anticolinérgicos.

Finalmente, se debe tener en cuenta que las dos variables analizadas en el metanálisis de manía aguda eran variables secundarias y los ensayos no habían sido diseñados para su estudio. Además, se utilizaron diferentes definiciones del viraje depresivo según los ensayos.

El riesgo de sesgo de publicación ha sido, a nuestro entender, bastante bien cubierto mediante la comprobación en www.clinicaltrials.gov y la consulta directa con las compañías farmacéuticas. Desde que se instauró la obligatoriedad de inscribir los ensayos clínicos en el mencionado registro, la posibilidad de no publicación de resultados negativos prácticamente ha desaparecido (Colom y Vieta, 2011). Como ejemplo, los mencionados estudios negativos de aripiprazol, y los recién publicados de ziprasidona en depresión bipolar. A este respecto, en el momento de la ejecución del metanálisis de depresión bipolar, ya conocíamos la existencia de los estudios de ziprasidona, aunque aún no habían sido analizados y, por tanto, fue imposible incorporarlos al metanálisis.

Por último, una limitación de los dos metanálisis es la presencia de heterogeneidad. No se debe contemplar como un error ni como un impedimento para extraer conclusiones, pero sí requiere una interpretación adecuada de la misma. Las diferencias en el perfil de acción de los propios antipsicóticos atípicos suponen en sí mismas una fuente de heterogeneidad. Quizá es el análisis del viraje depresivo el que requiere más matizaciones al respecto a la hora de afirmar un efecto de clase.

b. Futuros estudios

En cuanto a ensayos controlados en manía aguda, cabría recomendar que se sistematizara la evaluación y análisis de los cambios en el punto de corte de la semana 1 como metodología necesaria para acumular más información sobre la velocidad de inicio de acción.

Respecto al viraje depresivo, dicha variable debería ser incluida en los ensayos clínicos de manía aguda de forma sistemática como medida de eficacia y no solo como un efecto adverso que se recoge de una manera mucho menos fiable. Requeriría además la utilización de criterios uniformes, para lo que pueden ser de utilidad los criterios propuestos por la *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD), que definen el viraje depresivo como el episodio depresivo que surge en las cuatro primeras semanas después de la remisión del episodio maníaco (Tohen y cols., 2009b). Otra cuestión más compleja es la atribución de dicho viraje al tratamiento farmacológico. La ISBD recomienda actualmente utilizar el término *treatment emergent affective switch*, que permite un enfoque probabilístico de la relación entre el tratamiento y el viraje, en función de la intensidad de los síntomas, su duración, y el tiempo transcurrido desde la intervención terapéutica (Tohen y cols., 2009b).

Además, es necesaria la realización de estudios observacionales independientes en los que se pueda evaluar con mayor exactitud la velocidad de inicio del efecto antimaniaco y el viraje depresivo, tanto con antipsicóticos clásicos como con atípicos, y tanto en monoterapia como en combinación. El análisis de factores predictores de respuesta en estos estudios resultaría de gran utilidad.

En cuanto a los estudios en depresión bipolar, habría sido de interés la evaluación de dosis más bajas de aripiprazol, aunque es poco probable que un estudio de estas características vaya a ser desarrollado cuando la patente del fármaco está a punto de expirar. Son necesarios ensayos controlados con antipsicóticos atípicos en combinación con litio, valproato o antidepresivos, más cercanos a la práctica clínica cotidiana. Nuevamente, los estudios observacionales podrían aportar más datos al respecto, además de ayudar a definir predictores de respuesta a los distintos antipsicóticos atípicos, en monoterapia o en combinación.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones principales que podemos extraer de esta tesis doctoral son las siguientes:

1- El haloperidol tiene un inicio de acción antimaníaca más rápido que los antipsicóticos atípicos.

2- El haloperidol sigue siendo una opción terapéutica válida en la manía aguda en los casos en los que se requiera una mejoría rápida de síntomas graves, siempre y cuando el riesgo de efectos adversos extrapiramidales y de viraje depresivo sea bajo.

3- Los antipsicóticos atípicos, como grupo terapéutico, conllevan un menor riesgo de viraje a depresión que el haloperidol, aunque existen diferencias entre ellos.

4- La ventaja respecto a una menor tendencia al viraje depresivo con antipsicóticos atípicos es un motivo adicional para que sigan siendo tratamiento de primera línea en la manía aguda en la mayoría de los casos.

5- No existe un efecto de clase de los antipsicóticos atípicos en la depresión bipolar. La eficacia dependerá de una afinidad relativamente baja por el receptor D₂ y por otras acciones receptoriales que le confieran dicha acción.

6- Hasta la fecha, solo la quetiapina y en menor medida la olanzapina han demostrado eficacia en la depresión bipolar.

7- Se puede establecer un gradiente en función de la afinidad por el receptor D₂, modulado por la acción sobre otros receptores (serotoninérgicos, adrenérgicos....), en el que la mayor afinidad y selectividad antiD₂ supondría mayor potencia antimaniaca, inicio de acción antimaniaca más rápido, mayor riesgo de viraje depresivo, e ineficacia y/o agravamiento de la depresión bipolar. Haloperidol se situaría en el extremo izquierdo del gradiente y se propone la siguiente ubicación para los antipsicóticos atípicos:

Risperidona – Aripiprazol – Ziprasidona – Olanzapina – Quetiapina

8- Este gradiente que se extrae de los resultados de esta tesis coincide con el gradiente de los valores del Índice de Polaridad obtenidos en los estudios de prevención de recurrencias con los antipsicóticos atípicos, de lo que se desprende que los efectos en los episodios agudos pueden perdurar durante el tratamiento de mantenimiento.

9- No parece existir el antipsicótico perfecto por lo que se hace imprescindible la evaluación de las características del paciente tanto transversales pero especialmente longitudinales para escoger el más adecuado para cada caso.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, Walshaw PD, Nusslock R, Neeren AM. The psychosocial context of bipolar disorder: Environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev* 2005;25(8):1043-1075.
2. Angst J, Gamma A, Sellaro R, Lavori PW, Zhang H. Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253(5):236-240.
3. American Psychiatric Association (APA): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). Arlington, VA, American Psychiatric Press, 2000.
4. Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology* 1998;18(2):63-101.
5. Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(2):109–112.
6. Bauer MS, Mitchner L. What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 2004;161(1):3-18.
7. Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med* 2004;351(5):476-486.
8. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(6): 843-853.
9. Bonnín CM, Martínez-Arán A, Torrent C, Pacchiarotti I, Rosa AR, Franco C, Murru A, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *J Affect Disord* 2010;121(1-2):156-160.
10. Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, Solé B, Reinares M, Rosa AR, Goikolea JM, Benabarre A, Ayuso-Mateos JL, Ferrer M, Vieta E, Torrent C. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord* 2012;136(3):650-659.
11. Bora E, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull* 2010;36(1):36-42.

12. Bowden CL. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59(S6):13-19.
13. Brown D, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine compared to haloperidol in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 1989;4(3):229-238.
14. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005;162(7):1351-1360.
15. Cavazzoni PA, Berg PH, Kryzhanovskaya LA, Briggs SD, Roddy TE, Tohen M, Kane JM. Comparison of treatment-emergent extrapyramidal symptoms in patients with bipolar mania or schizophrenia during olanzapine clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2006;67(1):107-113.
16. Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004362. DOI: 10.1002/14651858.CD004362.pub2
17. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, Purgato M, Spineli LM, Goodwin GM, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2011;378(9799):1306-1315.
18. Clarke M, Oxman AD. *Cochrane collaboration handbook version 4.0* (updated July 2000). Oxford: The Cochrane Library; 2000.
19. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(4):402-407.
20. Colom F, Vieta E. The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology* 2009;42(4):209-218.
21. Colom F, Vieta E. The need for publishing the silent evidence from negative trials. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123(2): 91-94.
22. Cookson J, Silverstone T, Wells B. Double-blind comparative clinical trial of pimozide and chlorpromazine in mania. A test of the dopamine hypothesis. *Acta Psychiatr Scand* 1981;64(5):381-397.

23. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry* 2006;47(6):433-437.
24. Delay J, Deniker P, Harl J. Utilisation therapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action centrale elective (4560RP). *Ann Med Psychol* 1952;110(2 1): 112–117.
25. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. En: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en www.cochrane-handbook.org.
26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177–188.
27. DSM-5. www.dsm5.org
28. Egger M, Smith GD, O'Rourke K. Rationale, potentials, and promise of systematic reviews. En "Systematic reviews in health care: meta-analysis in context". London: BMJ Publishing Group; 2001. p. 3-22.
29. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. *J Affect Disord* 1980;2(4):279–288.
30. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152(11):1635-1640.
31. Goikolea JM, Colom F, Martinez-Aran A, Sanchez-Moreno J, Giordano A, Bulbena A, Vieta E. Clinical and prognostic implications of seasonal pattern in bipolar disorder: a 10-year follow-up of 302 patients. *Psychol Med* 2007;37(11):1595-1599.
32. Goldberg JF, Harrow M. Consistency of remission and outcome in bipolar and unipolar mood disorders: a 10-year prospective follow-up. *J Affect Disord* 2004;81(2):123-131.
33. Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23(4):346-388.
34. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, Kasper S; WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders. *The World*

- Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(2):81-109.
35. Healy D. Rhythm and blues. Neurochemical, neuropharmacological and neuropsychological implications of a hypothesis of circadian rhythm dysfunction in the affective disorders. *Psychopharmacology* 1987;93(3):271-85.
 36. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539–1558.
 37. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, 2011. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. En: Higgins JPT, Green S.(Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0.* (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en www.cochrane-handbook.org.
 38. Hirschfeld RM, Clayton PJ, Cohen I et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994;151(S1):1–36.
 39. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davies MA, Frye MA, Keck PE, Jr., Lewis L, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003;64(1):53-59.
 40. Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma RP, Davis JM, Comaty JE, Malinick C. A comparison of thiothixene with chlorpromazine in the treatment of mania. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(1):33–37.
 41. Janicak PG, Newman RH, Davis JM. Advances in the treatment of mania and related disorders: a reappraisal. *Psychiatr Ann* 1992;22:92–103.
 42. Johnson G, Gershon S, Burdock EI, Floyd A, Hekimian L. Comparative effects of lithium and chlorpromazine in the treatment of acute manic states. *Br J Psychiatry* 1971;119(550):267-276.
 43. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice JA, Keller MB. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(6):530-537.
 44. Kane JM, Smith JM. Tardive Dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39(4):473–481.
 45. Kane JM. The role of neuroleptics in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988;49(S11):12–13.

46. Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):360-369.
47. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, McQuade RD, Carson WH; CN138-135 Study Group. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009;112(1-3):36-49.
48. Klein DF. Importance of psychiatric diagnosis in prediction of clinical drug effects. *Arch Gen Psychiatry* 1967;16(1):118– 126.
49. Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI: Bipolar I: a five-year prospective follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1993;181(4):238-245.
50. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE: Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):617-627.
51. Kleinman L, Lowin A, Flood E, Gandhi G, Edgell E, Revicki D: Costs of bipolar disorder. *Pharmacoeconomics* 2003;21(9):601-622.
52. Lombardo I, Sachs G, Kolluri S, Kremer C, Yang R. Two 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of ziprasidone in outpatients with bipolar I depression: did baseline characteristics impact trial outcome? *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(4):470-478
53. López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, Martínez-Arán A, Vieta E. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010;12(5):557-567.
54. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, Walter G, Taylor A, Porter R, Mulder RT, Berk M. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009;439, 27–46.
55. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, Trivedi MH, Thase ME, Berman RM. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):156-165.
56. Martínez-Arán A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sánchez-Moreno J, Benabarre A, Goikolea JM, Comes M, Salamero M. Cognitive function across

- manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):262-70.
57. McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57(4):142-146.
58. McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A, Young AH; EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):163-174.
59. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania—a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(5):573-585.
60. Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989;251(1):238-246.
61. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC: Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(5):543-552.
62. Nasrallah HA, Churchill CM, Hamdan-Allan GA. Higher frequency of neuroleptic-induced dystonia in mania than in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988;145(11):1455–1456.
63. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009. Update 2009. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 38.
64. Newman-Tancredi A. The importance of 5-HT_{1A} receptor agonism in antipsychotic drug action: rationale and perspectives. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11(7):802-812.
65. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, Miyahara S, Bauer MS, Thase ME, Wisniewski SR, Sachs GS. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized

- effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):210-216.
66. Nivoli AM, Murru A, Vieta E. Lithium: still a cornerstone in the long-term treatment in bipolar disorder? *Neuropsychobiology* 2010;62(1):27-35.
 67. Nivoli AM, Colom F, Murru A, Pacchiarotti I, Castro-Loli P, González-Pinto A, Fountoulakis KN, Vieta E. New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2011;129(1-3):14-26.
 68. Nivoli AM, Murru A, Goikolea JM, Crespo JM, Montes JM, González-Pinto A, et al. New treatment guidelines for acute bipolar mania: A critical review. *J Affect Disord* 2012;140(2):125-141.
 69. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S, Sarai K, Takahashi R, Hazama H, Mori A, Watanabe M. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979;66(3):211-217.
 70. Olié JP, Lévy E. Manic episodes: the direct cost of a three-month period following hospitalisation. *Eur Psychiatry* 2002;17(5):278–286.
 71. Pacchiarotti I, Di Marzo S, Colom F, Sánchez-Moreno J, Vieta E. Bipolar disorder preceded by substance abuse: a different phenotype with not so poor outcome? *World J Biol Psychiatry* 2009;10(3):209-216.
 72. Platman SR. A comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. *Am J Psychiatry* 1970;127(3):351-353.
 73. Popovic D, Reinares M, Goikolea JM, Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Vieta E. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(5):339-346.
 74. Post R, Weiss AP: Kindling and stress sensitization. En: Young LT, Joffe RT (Eds.) "Bipolar Disorder: Biological Models and their clinical application". New York: Marcel Dekker; 1997. p. 93-126.
 75. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicity, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31(6):858-873.
 76. Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1972;26(2):146–153.

77. Prieto E, Micó JA, Meana JJ, Majadas S. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(1):22-32.
78. Review Manager, (RevMan) [Computer program]. Version 4.2 for Windows. Oxford: Cochrane Collaboration; 2003.
79. Rifkin A, Doddi S, Karajgi B, Borenstein M, Munne R. Dosage of haloperidol for mania. *Br J Psychiatry* 1994;165(1):113–116.
80. Sachs GS, Thase ME. Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry* 2000;48(6):573-581.
81. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002;159(7):1146-1154.
82. Sachs GS, Ice KS, Chappell PB, Schwartz JH, Gurtovaya O, Vanderburg DG, Kasuba B. Efficacy and safety of adjunctive oral ziprasidone for acute treatment of depression in patients with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011;72(10):1413-1422.
83. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(4): 442-455.
84. Schou M. Normothymics, “mood-normalizer”. *Br J Psychiatry* 1963;109:803-809.
85. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol* 1998;21(3):176-80.
86. Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P. Psychoactive drugs in mania: a controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32(1):34–42.
87. Small JG, Klapper MH, Marhenke JD, Milstein V, Woodham GC, Kellams JJ. Lithium combined with carbamazepine or haloperidol in the treatment of mania. *Psychopharmacol Bull* 1995;31(2):265-272.
88. Smulevich AB, Khanna S, Eerdeken M, Karcher K, Kramer M, Grossman F. Acute and continuation risperidone monotherapy in bipolar mania: a 3-week

- placebo-controlled trial followed by a 9-week double-blind trial of risperidone and haloperidol. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(1):75-84.
89. Spring G, Schweid D, Gray C, Steinberg J, Horwitz M. A double-blind comparison of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states. *Am J Psychiatry* 1970;126(9):1306-1310.
90. Stahl SM. What makes an antipsychotic atypical? *J Clin Psychiatry* 1998;59(8):403-404.
91. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B; Trial 127 Investigators. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009;166(4):476-488.
92. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2010;121(1-2):106-115.
93. Takahashi R, Sakuma A, Itoh K, Itoh H, Kurihara M. Comparison of efficacy of lithium carbonate and chlorpromazine in mania. Report of collaborative study group on treatment of mania in Japan. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32(10):1310-1318.
94. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR; BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(6):600-609.
95. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Owen R. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):13-20.
96. Tohen M, Zarate CA Jr. Antipsychotic agents and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59(S1):38-48.
97. Tohen M, Hennen J, Zarate CM, Jr., Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, Faedda GL, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen BM: Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry* 2000a;157(2):220-228.

98. Tohen M, Jacobs TG, Feldman PD. Onset of action of antipsychotics in the treatment of mania. *Bipolar Disord*. 2000b;2(3 Pt 2):261-268.
99. Tohen M, Zhang F, Taylor CC, Burns P, Zarate C, Sanger T, Tollefson G. A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;65(1):85–93.
100. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003a;60(12):1218–1226.
101. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003b;60(11):1079-1088.
102. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, Baker RW, Chou JC, Bowden CL. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006;163(2):247-256.
103. Tohen M, Vieta E. Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania. *Bipolar Disord*. 2009a;11(S2):45-54.
104. Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, Malhi GS, Calabrese JR, Nolen WA, Vieta E, Kapczinski F, Goodwin GM, Suppes T, Sachs GS, Chengappa KR, Grunze H, Mitchell PB, Kanba S, Berk M. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2009b;11(5):453-473.
105. Vieta E, Colom F, Gasto C, Nieto E, Benabarre A, Otero A: Bipolar II disorder: course and suicidal behavior. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1997;25(3):147-151.
106. Vieta E, Goikolea JM. Atypical antipsychotics: newer options for mania and maintenance therapy. *Bipolar Disord* 2005;7(S4):21-33.
107. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Swanink R, Iwamoto T; Aripiprazole Study Group.

- Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005;187:235-242.
108. Vieta E, Goikolea JM, Malhi GS, Calabrese JR. Eutimizantes (III). Nuevos anticonvulsivos y antiepilépticos como eutimizantes. En: Lopez-Muñoz F., Alamo C. (Eds.). *Historia de la Psicofarmacología Vol. II*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 783-794.
 109. Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull* 2007;33(4):886-892.
 110. Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008;109(3):251-263.
 111. Vieta E, Angst J, Reed C, Bertsch J, Haro JM; EMBLEM advisory board. Predictors of switching from mania to depression in a large observational study across Europe (EMBLEM). *J Affect Disord* 2009;118(1-3):118-123.
 112. Vieta E, Murru A, Pueyo MJ. Guia sobre el maneig del trastorn bipolar a Catalunya. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010a.
 113. Vieta E, Ramey T, Keller D, English PA, Loebel AD, Miceli J. Ziprasidone in the treatment of acute mania: a 12-week, placebo-controlled, haloperidol-referenced study. *J Psychopharmacol* 2010b;24(4):547-558.
 114. Vieta E, Pappadopulos E, Mandel FS, Lombardo I. Impact of geographical and cultural factors on clinical trials in acute mania: lessons from a ziprasidone and haloperidol placebo-controlled study. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2011;14(8):1017-1027.
 115. Vieta E, Cruz N. Head to head comparisons as an alternative to placebo-controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*, en prensa.
 116. Weisler RH, Calabrese JR, Bowden CL, Ascher JA, DeVeugh-Geiss J, Evoniuk G. Discovery and development of lamotrigine for bipolar disorder: a story of serendipity, clinical observations, risk taking, and persistence. *J Affect Disord* 2008;108(1-2):1-9.

117. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B; Trial 144 Study Investigators. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry* 2011;72(11):1452-1464.
118. World Health Organization: International Classification of Disease and Related Disorders (ICD-10). 1992.
119. WHO, World Health Organization: The Global Burden of Disease. 2004 Update. 2008.
120. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005;7(S3):5-69.
121. Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11(3):225-255.
122. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(2): 375-389.
123. Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, Spiller NH, Torbeyns AF, Sanchez R. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2009; 194(1):40-48.
124. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M; EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010;71(2):150-162.

125. Zarate CA Jr, Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *Am J Psychiatry* 2004;161(1):169–171.