

Artículo de revisión

Utilidad del uso de Tamoxifeno en cuadro agudo de manía en Trastorno Bipolar

Ledezma-Acevedo J.A. (1); González-Méndez J.G. (2); Calderón-Rivera D. (3).

(1) Psiquiatra. Práctica privada, (2) Psiquiatra adscrito a la consulta externa. CAISAME Estancia prolongada, (3) Médico asistente de investigación. Instituto Jalisciense de Salud Mental.

Resumen

El trastorno Bipolar es una condición psiquiátrica altamente incapacitante, con elevadas tasas de comorbilidades médicas y psiquiátricas que contribuyen sustancialmente a la morbilidad y mortalidad. La patofisiología del trastorno no es bien conocida pero estudios biológicos y farmacológicos recientes sugieren que mecanismos alterados de transducción de señales mediados por receptores contribuyen a la patofisiología del trastorno. Por consiguiente, medicamentos con efecto en estos mecanismos de transducción de señales, se supone, son útiles en el tratamiento del Trastorno Bipolar, como es el caso del tamoxifeno. Se han realizado estudios con modelos animales y ensayos clínicos para dilucidar la eficacia y perfil de efectos secundarios del tamoxifeno. **Objetivo:** Revisar los estudios clínicos que han evaluado los efectos del tamoxifeno en fase de manía del Trastorno Bipolar. **Método:** Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en PubMed y otras bases de datos, buscando estudios clínicos que usara tamoxifeno para el tratamiento de Trastorno Bipolar en fase de manía. **Resultados:** Se identificó un número limitado de estudios clínicos sobre el efecto de tamoxifeno como tratamiento en pacientes bipolares, además se encontraron algunos estudios de tamoxifeno en modelos animales de manía. **Conclusión:** Mecanismos de acción del tamoxifeno sugieren que podría ser útil en pacientes con episodios de manía, sin embargo, una mayor evidencia es deseable para evaluar la eficacia del tamoxifeno en pacientes con trastorno bipolar con diferentes perfiles clínicos.

Palabras Clave: Tamoxifeno, manía, Trastorno Bipolar.

Abstract

Bipolar Disorder is a psychiatric condition highly disabling, with elevated rates of psychiatric and medical comorbidities that contribute substantially to morbidity and mortality. Pathophysiology of the illness is not well known but recent biologic and pharmacological studies suggest that altered receptor-mediated signal transduction mechanisms contribute to the pathophysiology of the disease. Accordingly, medications with effect in these signal transduction mechanisms are supposed to be useful in the treatment of Bipolar Disorder, such is the case of tamoxifen. Animal model studies and clinical trials have been conducted to address the efficacy and side-effect profile of tamoxifen. **AIMS:** To review the clinical studies that have evaluated the effects of tamoxifen in manic phase of BD. **Method:** It was conducted a systematic literature search on PubMed and other science databases looking for clinical studies that used tamoxifen for the treatment of Bipolar Disorder in mania phase. **Results:** A limited number of clinical studies concerning the effect of tamoxifen as a treatment in bipolar patients were identify, also it was found some studies of tamoxifen in animal models of mania. **Conclusion:** Mechanism of action of tamoxifen suggests that it could be useful in patients with manic episodes; however, more evidence is desirable to evaluate the efficacy of tamoxifen in different clinical profiles of patients with bipolar disorder.

Key words: Tamoxifen, mania, Bipolar Disorder:

Introducción

El Trastorno bipolar (TB) es un trastorno psiquiátrico severo que está clínicamente caracterizado por cambios del humor recurrentes, que incluyen manía, estados mixtos y depresión.

Un episodio maniaco se define por euforia, hiperactividad, impulsividad, aumento de conductas de riesgo y de búsqueda de recompensa, y de una disminución en la necesidad de dormir; mientras que un episodio depresivo

Recibido: 26/06/2018

Aceptado: 08/03/2019

RevSalJal • Año 6 • Número ESPECIAL septiembre 2019

consiste en la presencia de tristeza, culpa, alteración en el sueño y anhedonia (APA 2013).¹ El trastorno es altamente incapacitante, su asociación con altas tasas de comorbilidad médica, recurrencia y suicidio, contribuyen a que sea considerada una de las 10 condiciones más incapacitantes en el mundo y explica el 7.0% de los DALYs (años de vida ajustados por discapacidad) causados por trastornos mentales y de abuso de sustancias.^{2,3} La comorbilidad psiquiátrica, especialmente con trastornos de ansiedad, TDAH y trastornos de alimentación, contribuyen a la morbimortalidad incrementada en pacientes bipolares.⁴

Los tratamientos disponibles hasta el momento incluyen Litio, y algunos fármacos desarrollados para el tratamiento de epilepsia o esquizofrenia, muchos de ellos utilizados desde hace años. Sus beneficios son sustanciales, pero no curativos; y la innovación en el tratamiento de este trastorno ha sido lenta, en parte debido a la falta de conocimiento completo de los eventos que subyacen al trastorno.

Si bien, la patofisiología no es bien conocida, la hipótesis monoaminérgica ha sido de gran relevancia en la investigación de la etiología de los trastornos psiquiátricos, incluidos el trastorno bipolar. Más recientemente, ha habido un cambio de enfoque en la investigación de los trastornos del afecto, de neurotransmisores y receptores transmembrana a cascadas de señalización intracelular, como Gs/cAMP y PKC.⁴

La observación de que una de las más efectivas drogas para el tratamiento de los episodios de manía, el litio, modera la excesiva neurotransmisión excitatoria mediante sus efectos en la vía de la adenilciclasa y el fosfoinositol, así como PKC.^{5,6}

Datos preliminares sobre la eficacia del tamoxifeno (inhibidor de PKC) en la reducción de los síntomas maniacos del Trastorno Bipolar, sugieren que este agente puede ser un tratamiento potencial en el manejo de este trastorno psiquiátrico.²

Material y Metodos

Se llevó a cabo una revisión de los estudios clínicos y farmacológicos relacionados con el uso de tamoxifeno en episodios de manía del trastorno bipolar mediante el uso de base de datos (PUBMED, OVID, REDALYC y SCIELO) y revistas científicas relacionadas con el tema; así como los listados de referencias de los artículos relacionados en un periodo comprendido de enero de 1992 a enero 2015.

Las palabras clave y combinaciones utilizadas fueron: Tamoxifen, manía y trastorno bipolar. Tanto en idioma español, inglés y portugués.

Se buscaron artículos que informasen sobre estudios clínicos, ensayos farmacológicos y ensayos clínicos controlados (ECC) que estuvieran relacionados con el uso de tamoxifeno en episodios de manía dentro del trastorno bipolar. Evaluando la evidencia científica bajo los criterios de Sakett.

Se excluyeron aquellos artículos de reportes de caso, estudios transversales, retrospectivos y cohorte; así como los metaanálisis, revisiones sistemáticas, cartas al editor.

Resultados

Ensayos clínicos

J. Kulcarni y cols (2006) midieron la respuesta de 13 mujeres con manía con el uso de tamoxifeno, medroxiprogesterona o placebo (más litio o valproato como tratamiento base), tras un período de 28 días. Las mujeres que recibieron tamoxifeno tuvieron mejoría significativa ($p < 0.05$) en síntomas de manía y en síntomas psicóticos ($p < 0.01$) en comparación con el placebo. Las mujeres tratadas con medroxiprogesterona tuvieron una tendencia hacia la recuperación de los síntomas de manía, aunque no significativa ($p < 0.068$), mientras que aquellas tratadas con placebo no tuvieron mejoría significativa registrada.⁸

Zarate y cols (2007) analizaron la eficacia de tamoxifeno en un estudio con 16 sujetos en fase de manía. Se dividió la muestra en 2 grupos, 8 recibieron tamoxifeno (20-140 mg) y 8 recibieron placebo. Siete sujetos finalizaron el estudio. Los sujetos que recibieron tamoxifeno tuvieron mejoría significativa en síntomas de manía (18.3 en escala YMRS) tan pronto como 5 días tras el inicio de la droga ($d = 0.59$, 95% CI 0.17-1.00), contra un empeoramiento de 4.7 puntos en el grupo con placebo. Para el final de las 3 semanas del estudio; 63% de los sujetos habían mejorado en comparación con 13% de los que tomaban placebo ($d = 1.08$, 95%, CI 0.45-1.71).⁹

Yildiz y cols (2008) midieron la respuesta de sujetos en manía con tamoxifeno tras 21 días de tratamiento; en el que 29 recibieron tamoxifeno y 21 recibieron placebo. El tratamiento con tamoxifeno produjo disminución semanal de la media en puntuación de la YMRS de 5.84 puntos y de la CGI de 0.73 en comparación con incrementos en la YMRS de 1.50 puntos y de la CGI de 0.10 en el grupo con placebo, lo cual representó una diferencia significativa

($p < 0.001$). El porcentaje de pacientes con una reducción igual o mayor al 50 % en la YMRS fue de un 48% en el grupo con tamoxifeno, en contraste con un 5% en el grupo con placebo.¹⁰

Amrollahi y cols (2011) analizaron la eficacia y seguridad de tamoxifeno en un estudio con 37 sujetos internados, en episodio de manía. Se dividió la muestra en 2 grupos, administrando de manera aleatoria litio (1-1.2 mEq/L) + tamoxifeno 80 mg/día a uno y litio (1-1.2 mEq/L) + placebo al otro durante 6 semanas, utilizando principalmente YMRS como parámetro. Se encontró que después de 6 semanas el 90% de los pacientes en el grupo de tamoxifeno remitió (puntuación en YMRS de 7 o menos) vs. el 55% en grupo con placebo ($p = 0.03$). En relación a la frecuencia de los efectos adversos, la diferencia no fue significativa, excepto para fatiga, que ocurrió con más frecuencia en el grupo de tamoxifeno ($p = 0.01$).¹¹

J. Kulcarni y cols (2014) compararon la respuesta de 51 mujeres con cuadro de manía al tratamiento con tamoxifeno, medroxiprogesterona o placebo durante 28 días. Se encontró una disminución de la puntuación de la escala de síntomas de manía (CARS-M) en los 3 grupos, con una disminución estadísticamente significativa en el grupo con medroxiprogesterona en comparación con tamoxifeno o placebo ($p < 0.05$), y más temprana. Se realizó a demás análisis de PKC en plaquetas a los días 7, 14, 21 y 28, no encontrando diferencias significativas en los niveles entre los 3 grupos.¹²

Modelos Animales

Einat y cols (2007) midieron los efectos de 2 dosis diarias de tamoxifeno (1mg/kg) en 80 ratas con alteraciones conductuales inducidos por anfetamina (0.5 mg/kg) de manera aguda o crónica (7 inyecciones). Se encontró que el tratamiento con tamoxifeno redujo la hiperlocomoción en campo abierto de los sujetos, inducida por anfetamina en administración aguda y crónica (distancia recorrida - tamoxifeno x interacción con anfetamina: $F(2,10) = 6.05$, $p < 0.02$) (distancia recorrida - tamoxifeno x interacción con anfetamina: $F(2,26) = 4.1$, $p = 0.03$). Además de eso, se midió la fosforilación de GAP-43 por electrotransferencia y se encontró que ésta aumentó significativamente en el estriado murino en un 40% ($140 \pm 14.9\%$ del control; $t = 2.42$, d.f.=22, $p < 0.05$) tras la administración de anfetamina. Se encontró que el pre tratamiento con tamoxifeno eliminó el efecto de la anfetamina en la fosforilación del GAP-43.¹³

Sabioni y cols (2008) analizaron los efectos de tamoxifeno, queleritrina (inhibidor de PKC) y medroxiprogesterona (antiestrógeno) en al menos 122 ratones con hiperlocomoción inducida por anfetamina. Encontraron que el litio (100-150mg/kg), tamoxifeno (1.0mg/kg) y queleritrina (1ug/kg) bloquearon completamente la hiperlocomoción inducida por anfetamina (anfetamina + sol salina comparada con los otros grupos: todos $p < 0.01$). Mientras que una dosis intermedia de medroxiprogesterona (3.0mg/kg) redujo parcialmente la hiperlocomoción inducida por anfetamina ($p < 0.05$), una dosis más alta o baja no produjo efectos.¹⁴

Cuadro 1.

Ensayos Clínicos con Tamoxifeno en pacientes con Trastorno Bipolar en fase de manía

	#	Duración del estudio	Fármaco utilizado	Otros fármacos	Muestra	Escalas	Resultados	Nivel de evidencia
CUADRO 1. Ensayos Clínicos con Tamoxifeno en pacientes con Trastorno Bipolar en Fase de manía	29	28 días	Tamoxifeno	Medroxiprogesterona	13 □ con manía	CARS-M Ê PANSS	Significativa mayor mejoría en síntomas de manía y síntomas psicóticos positivos con Tamoxifeno. MPA con tendencia a mejoría, pero no estadísticamente significativa	2++
				Litio				
				Valproato				

	#	Duración del estudio	Fármaco utilizado	Otros fármacos	Muestra	Escalas	Resultados	Nivel de evidencia
CUADRO 1. Ensayos Clínicos con Tamoxifeno en pacientes con Trastorno Bipolar en Fase de manía	30	21 días	Tamoxifeno	Lorazepam	16 pacientes internados (7 finalizaron)	YMRS	Tamoxifeno fue efectivo en producir efectos antimaniacos, tan pronto como 5 días	2+
	31	21 días	Tamoxifeno	Lorazepam	50 pacientes 18-60 años con TBP1	YMRS	Tamoxifeno mostró propiedades antimaniacas y fue marcadamente bien tolerado	2++
	32	42 días	Tamoxifeno	Litio Lorazepam	40 pacientes internados de 19-49 años (37 pacientes)	YMRS	Mejoría en la puntuación de la escala de Young con Tamoxifeno, Tamoxifeno + Litio fue superior a Litio solo en la rápida reducción de síntomas. Tamoxifeno puede inducir una rápida respuesta, tan pronto como 7 días.	2++
	33	28 días	Tamoxifeno	Medroxiprogesterona Antipsicótico o estabilizador base	51 □ con manía	CARS-M	Tratamiento adjunto con MPA tuvo una mayor y más rápida mejoría en manía, comparado con placebo y con tamoxifeno	2++

Fuente: Desglose de artículos seleccionados.

Cuadro 2.
Estudios con Tamoxifeno en modelos animales de manía

Autor/ Año/País	#	Duración del estudio	Fármaco utilizado	Otros fármacos	Sujetos de estudio	Resultados
Einat et al. /2007/ EUA	20	2 días	Tamoxifeno 1mg/kg/	-	32 Ratas □ Sprague Dawley	Tamoxifeno redujo significativamente la hiperactividad inducida por metanfetaminas.

Autor/ Año/País	#	Duración del estudio	Fármaco utilizado	Otros fármacos	Sujetos de estudio	Resultados
P. Sabioni et al. /2008 / Brazil	21	N/E 0,20,40 y 60 min	Tamoxifeno	Litio Medroxiprogesterona Quelerritrina	Ratón <input type="checkbox"/> adulto Albino Swiss mice	Litio, Tamoxifeno y Chelerythrine bloquearon completamente la hiperlocomoción inducida por metanfetamina. Medroxiprogesterona la disminuyó de manera parcial.
M. Moretti et al. /2011 /Brazil	22	15 días	Tamoxifeno	-	Ratas <input type="checkbox"/> Adultas Wistar	Demostró que el tamoxifeno revierte y previene las alteraciones en conducta y metabolismo energético inducido por D-amphetamine (los cuales fueron también observados en Trastorno Bipolar).
A. Valnier et al. / 2012 / Brazil	23	14 días	Tamoxifeno	-	Ratas <input type="checkbox"/> Adultas Wistar	El tamoxifeno revirtió y previno los efectos conductuales inducidos por anfetaminas. D-Amphetamine indujo daño oxidativo en las 2 estructuras valoradas en los 2 modelos; y tamoxifeno fue capaz de revertir ese daño.
Cechinel- Recco et al. / 2012 / Brazil	24	2 semanas	Tamoxifeno	Litio	Ratas <input type="checkbox"/> Adultas Wistar	Litio y Tamoxifeno revirtieron y previnieron el comportamiento maniforme inducido por D-amphetamine. Litio y Tamoxifeno revirtieron y previnieron el aumento de PKC α fosforilada inducido por d-AMPH, en los cerebros de ratas.
F. Armani etal / 2012 / Brazil	25	9 días	Tamoxifeno	Litio (TMXÉlitio)	Ratón <input type="checkbox"/> adulto C57BL/6J	Cambios inducidos por privación paradójica del sueño (PSD), fueron prevenidos por Litio (100-150mg/kg) y por Tamoxifeno (1.0-2.0 mg) vs vehículo; y la coadministración de Litio (50mg/kg) más Tamoxifeno (0.5 mg) vs vehículo.
E. Abrial et al. / 2013 / Francia	26	14 días	Tamoxifeno	Quelerritrina	Ratas <input type="checkbox"/> Sprague Dawley	La locomoción incesante causada por anfetaminas es atenuada por inhibidores de PKC. Inhibidores de PKC reducen conductas de riesgo. Tratamiento crónico (14 días) aumentó la inmovilidad, además de reducir la proliferación de células adultas en el giro dentado.

Autor/ Año/País	#	Duración del estudio	Fármaco utilizado	Otros fármacos	Sujetos de estudio	Resultados
S.S. Valvassori et al / 2014 / Brazil	27	14 días	Tamoxifeno	-	Ratas □ Adultas Wistar	Tamoxifeno revirtió y previno la alteración en la cadena respiratoria mitocondrial y daño inducido por D-AMPH. Tamoxifeno revierte y previene la hiperactividad inducida por D-AMPH.
M. Pereira et al. / 2014 / Brazil	28	3 días	Tamoxifeno	Litio Myricitrina	Ratas □ Adultas Wistar	Litio y tamoxifeno redujeron la hiperlocomoción inducida por AMP. Litio y tamoxifeno bloquearon los llamados de apetito de 50-kHz inducidos por AMP. La alta dosis de myricitrin atenuó la hiperlocomoción inducida por AMP. Hubo una reducción dosis dependiente de los llamados de apetito inducidos por AMP, con el uso de myricitrin.

Fuente: Desglose de artículos seleccionados.

Moretti y cols (2011) realizaron un estudio en 96 ratas comparando los efectos conductuales y alteraciones en ciertas áreas cerebrales con uso de anfetamina vs solución salina. Además de esto analizaron la respuesta de estos sujetos con una administración previa de tamoxifeno (modelo de prevención) vs una administración posterior del mismo (modelo de reversión). La administración de anfetamina resultó en aumento de la actividad motora en los sujetos, además de inhibición de los complejos I, II, III y IV de la cadena respiratoria mitocondrial en la corteza prefrontal, hipocampo, estriado y amígdala. Se encontró además que la administración de tamoxifeno revirtió la inhibición de la actividad de PKC inducida por anfetamina en el hipocampo y el estriado. En el modelo de prevención se encontró una disminución de la actividad de PKC en amígdala, hipocampo y estriado, además de que en ambos modelos se produjo una evidente reducción en la locomoción en los grupos con anfetamina tratados con tamoxifeno.¹⁵

Steckert y cols (2012) administraron sol salina o anfetamina en 71 sujetos (ratas) por 14 días, agregando entre los días 8 y 14 tamoxifeno o solución salina en un modelo de reversión, mientras que en un modelo de prevención los sujetos fueron pre tratados con tamoxifeno o solución salina y entre los días 8-14 se administró anfetamina o solución salina. En ambos modelos se valoró la actividad motora y el estrés oxidativo medido en

la corteza prefrontal, amígdala, hipocampo y estriado. Se encontró que la administración de anfetamina incrementó la actividad motora, exploratoria y de conductas de riesgo ($p < 0.0001$), efecto revertido por tamoxifeno. Tamoxifeno revirtió además la producción de superóxido inducida por anfetamina en amígdala, hipocampo y estriado.¹⁶

Cechinel-Recco y cols (2012) administraron a 96 ratas anfetamina o solución salina, y litio, tamoxifeno o solución salina, en protocolos de reversión y prevención. Se encontró que litio y tamoxifeno revirtieron y previnieron la hiperactividad inducida por anfetamina, evaluada en tarea de campo abierto. Reversión $F(3,26)=31.7$, $p \leq 0.001$ y prevención $F(3,26)=11$, $p < 0.001$ respectivamente. Además de esto, la herramienta de Western blot mostró que la anfetamina incrementó de manera significativa GSK-3 y niveles de PKC, y disminuyó los niveles de pGSK-3, PKA, NGE, BDNF y CREB en hipocampo, corteza prefrontal, amígdala y estriado, además de que tanto litio como tamoxifeno fueron capaces de prevenir y revertir estos cambios en la mayoría de las estructuras evaluadas.¹⁷

Armani y cols. (2012) midieron en 98 ratones, el efecto de litio y tamoxifeno a diferentes dosis usando un modelo de hiperactividad inducida por privación paradójica del sueño (PSD). Se encontró que una PSD por 24 horas incrementó de manera significativa la

actividad locomotora en ratones sujetos a tratamiento con vehículo (solución salina o glicol) en todas las valoraciones. Estos cambios inducidos por la privación del sueño fueron prevenidos por litio a las dosis de 100 y 150 mg/kg y por tamoxifeno a las dosis de 1.0 y 2.0 mg/kg, comparado con aquellos tratados con vehículo ($p < 0.001$). En el experimento con coadministración de litio a 50 mg/kg y tamoxifeno a 0.5 mg/kg, se observó que esta previno la hiperactividad inducida por privación del sueño en comparación al grupo control ($p < 0.01$).¹⁸

Abrial y cols (2013) midieron los efectos de tamoxifeno (10 o 80mg/kg) y queleritrine (3 mg/kg) en 55 ratas con alteraciones conductuales (hiperlocomoción, conductas de riesgo), inducidas por anfetamina. Se encontró que el tratamiento con tamoxifeno atenuó significativamente la hiperlocomoción inducida por anfetamina (43%) administrada a 80mg/kg ($p < 0.01$), pero no a 10 mg/kg. Queleritrine disminuyó también la hiperactividad inducida por anfetamina en un 44% ($p < 0.001$). Además de eso, la exposición crónica a ambos (14 días) resultó en una reducción de la proliferación celular en el giro dentado y en el hipocampo.^{7,18,19}

Valvassori y cols (2014) administraron sol salina o anfetamina en 48 sujetos (ratas) por 14 días, agregando entre los días 8 y 14 tamoxifeno (1 mg/kg) o solución salina en un modelo de reversión. Al 15vo día de tratamiento los animales recibieron una dosis de anfetamina o de solución salina y se obtuvo materia cerebral para el análisis. Se evaluó la citrato sintetasa, succinato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa en la corteza frontal, hipocampo y estriado, encontrándose disminuidas/inhibidas en su actividad con anfetamina, y se observó que el tratamiento con tamoxifeno revirtió esta disfunción inducida por anfetamina ($p < 0.0001$).²¹

Pereira y cols (2014) analizaron los efectos de litio (100 mg/kg), tamoxifeno (1 mg/kg) y myricitrin, un inhibidor de PKC (10, 30 mg/kg) en 94 ratas con alteraciones inducidas con anfetamina (2.5 mg/kg), particularmente las relacionadas con el aumento de las vocalizaciones ultrasónicas por apetito (50-kHz). Encontraron que litio y tamoxifeno redujeron la hiperlocomoción inducida por anfetamina ($p < 0.001$), además de bloquear las vocalizaciones de apetito inducidas por anfetamina ($p < 0.001$). Se obtuvo además una reducción de la hiperlocomoción con la dosis más alta de myricitrin, así como reducción en las vocalizaciones dosis dependiente ($p < 0.001$).²²

Características de los pacientes:

Se evaluó un total de 158 pacientes. La muestra obtenida de los estudios seleccionados no es homogénea: (si la definición de manía difiere entre los estudios)

En total se estudia a 158 (enfermos)/158 (total) pacientes con manía (100%).

En 5 de 14 estudios se hace referencia a pacientes con manía o en episodio de manía.

Los otros 9 fueron conducidos en modelos animales (ratas/ratones) que simularan alguna característica de la manía, como la hiperlocomoción, con un total de 540 ratas y 220 ratones.

En un estudio clínico se evaluó la aparición de efectos adversos comparados con placebo.

Medicación utilizada:

En cuanto a los ensayos clínicos, se utilizaron estabilizadores del ánimo en tres de los estudios y medroxiprogesterona en dos de los estudios. En tres de los estudios se usó lorazepam como coadyuvante.

Pacientes que recibieron placebo: 69

De los nueve estudios en modelos animales, en ocho de ellos se usó anfetamina, evaluando en siete de ellos el efecto en la actividad motora, mientras que en el otro se evaluó el aumento de vocalizaciones. En el otro estudio se evaluaron los cambios en la actividad motora inducidos mediante un modelo de privación del sueño.

Evaluación del nivel de evidencia de los artículos seleccionados:

Según los niveles de evidencia Sackett, cuatro artículos fueron clasificados como 2++ (Estudios de cohortes o casos controles con riesgo de sesgos muy bajo y alta probabilidad de que la relación sea causal)²³.

Un artículo fue clasificado como 2+ (Estudios de cohortes y casos-controles bien realizados y con riesgo de sesgo bajo y probabilidad moderada de que la relación sea causal).²³

Clasificación de los estudios según el rigor científico.

Cuatro artículos fueron clasificados como 02 (Ensayo controlado y aleatorizado con una muestra pequeña).

Uno de los artículo fue clasificado como 03 (Ensayo no aleatorizado con controles coincidentes en el tiempo)

Discusión

La mayoría de los estudios presentan heterogeneidad en cuanto a la metodología empleada, criterios de selección, medicación empleada y pruebas realizadas.

Debido a que los estudios duran sólo unas semanas, no es claro si el tamoxifeno podría tener potencial para el manejo de manía en el trastorno bipolar, más allá de la fase aguda, en la que ha mostrado utilidad.

De cualquier manera, estudios clínicos con muestras más grandes son necesarios para recabar más evidencia de la eficacia y perfil de efectos secundarios del tamoxifeno usado en monoterapia o en combinación con otros estabilizadores del ánimo y/o hormonas.

Además, el efecto en pacientes masculinos con TB debe ser mejor evaluado, tomando en cuenta que la

experiencia que se tiene del uso de este medicamento deriva prácticamente de la obtenida por su uso en cáncer de mama en mujeres.

El perfil clínico específico en pacientes con TB debe ser estudiado para evaluar quien podría ser candidato para el uso de tamoxifeno, por ejemplo, mujeres con episodio de manía, y terapia adjunta con estabilizadores del humor.

En conclusión el Tamoxifeno podría ser utilizado en el manejo de manía, es seguro y bien tolerado; sin embargo se requieran más estudios para probar la utilidad de este medicamento en la fase de manía.

Contacto: Instituto Jalisciense de Salud Mental,

Av. Zoquipan 1000 "A", Colonia Zoquipan, Zapopan Jalisco, C.P. 45170. cesar_gonzalez_gonzalez@msn.com.

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, 2013.
2. Maximov PY, McDaniel RE, Jordan VC. The Legacy of Tamoxifen. In: Tamoxifen. Milestones in Drug Therapy. Springer, Basel; 2013.
3. Mallinger AG, Thase ME, Haskett R, Buttenfield J, Luckenbaugh DA, Frank E, et al. Verapamil augmentation of lithium treatment improves outcome in mania unresponsive to lithium alone: preliminary findings and a discussion of therapeutic mechanisms. *Bipolar Disorders*. 2008; 10(8): 856–866
4. Malhi GS, Tanius M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding*. *CNS Drugs*. 2013; 27(2):135–53.
5. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2013; 382(9904):1575–1586.
6. McIntyre RS, Konarski JZ, Yatham LN. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2004; 19(6):369–86.
7. Manji HK, Quiroz JA, Payne JL, Singh J, Lopes BP, Viegas JS, et al. The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2003; 2(3):136–146.
8. Kulkarni J, Garland KA, Scaffidi A, Headey B, Anderson R, De Castella A, et al. A pilot study of hormone modulation as a new treatment for mania in women with bipolar affective disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2006; 31(4): 543–547.
9. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Quiroz J, Jolkovsky L, Luckenbaugh DA et al. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. *Bipolar Disorders* 2007; 9(6): 561–570.
10. Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP, Ongür D, Renshaw PF. Protein Kinase C Inhibition in the Treatment of Mania. A Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Tamoxifen. *Archives of general psychiatry* 2008; 65(3):255–263.
11. Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A, Esfandiari GR, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *Journal of Affective Disorders* 2011; 129(1): 327–331.
12. Kulkarni J, Berk M, Wang W, Mu L, Scarr E, Van Rheen. TE. Et al A four week randomised control trial of adjunctive medroxyprogesterone and tamoxifen in women with mania. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 43: 52–56.
13. Einat, H, Manji, HK. Cellular plasticity cascades: genes-to-behavior pathways in animal models of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2006; 59(12): 1160–1171
14. Sabioni P, Baretta IP, Ninomiya EM, Gustafson L, Rodrigues AL, Andreatini R. The antimanic-like effect of tamoxifen: Behavioral comparison with other PKC-inhibiting and antiestrogenic drugs. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2008; 32 (8):1927–1931.
15. Moretti M, Valvassori SS, Steckert AV, Rochi N, Benedet J, Scaini G. et al Tamoxifen effects on respiratory chain complexes and creatine kinase activities in an animal model of mania. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2011; 98(2):304–310.

16. Steckert AV, Valvassori SS, Mina F, Lopes-Borges J, Varela RB, Kapczinski F, et al. Protein Kinase C and Oxidative Stress in an Animal Model of Mania. *Current neurovascular research*; 2012 9(1): 47-57.
17. Cechinel-Recco K, Valvassori SS, Varela RB, Resende WR, Arent CO, Vitto MF, et al. Lithium and tamoxifen modulate cellular plasticity cascades in animal model of mania. *Journal of Psychopharmacology*. 2012; 26(12): 1594-1604.
18. Armani F, Andersen ML, Andreatini R, Frussa-Filho R, Tufik S, Fernandes GJ. Successful Combined Therapy with Tamoxifen and Lithium in a Paradoxical Sleep Deprivation-Induced Mania Model. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012;18 (2) 119-125.
19. Abrial E, Lucas G, Scarna H, Haddjeri N, Lambás-Señas L. A Role for the PKC Signaling System in the Pathophysiology and Treatment of Mood Disorders: Involvement of a Functional Imbalance? *Molecular Neurobiology*. 2011 44(3):407-419.
20. Abrial E, Etievant A, Bétry C, Scarna H, Lucas G, Haddjeri N, et al. Protein kinase C regulates mood-related behaviors and adult hippocampal cell proliferation in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2013; 43 40-48.
21. Valvassori SS, Bavaresco DV, Budni J, Bobsin TS, Gonçalves CL, de Freitas. Et al KV. Effects of tamoxifen on tricarboxylic acid cycle enzymes in the brain of rats submitted to an animal model of mania induced by amphetamine. *Psychiatry Research* 2014; 215(2) 483-487.
22. Pereira M, Andreatini R, Schwarting RK, Brenes JC. Amphetamine-induced appetitive 50-kHz calls in rats: a marker of affect in mania? *Psychopharmacology*. 2014; 231(13):2567-2577.
23. Manterola C, Daniela Z, Grupo MINCIR. Evidence-based clinical practice, levels of evidence. *Rev. Chilena de Cirugía*. 2009; 61(6): 582-595.