

Análisis de la Controversia Actual sobre el Uso de Antidepresivos en Pacientes con Depresión Bipolar

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

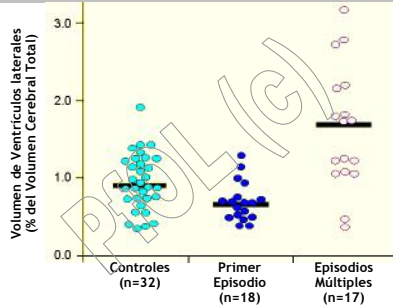
Consecuencias del Trastorno Bipolar

- Prevalencia a lo largo de la vida (DSM-IV): 0.6-1.0%. Nuevos estudios epidemiológicos con criterios amplios sugieren 3 a 5%
- Se asocia a considerable morbilidad y mortalidad
- Tiene un curso crónico: 22% de los pacientes deprimidos y 7% de los maníacos permanecen enfermos durante al menos un año continuo
- 15%-19% de los pacientes bipolares se suicida. Los pacientes con depresión bipolar y aquellos con manía mixta tienen las más altas tasas de suicidio en comparación con cualquier otra condición humana (50.6% a 79.3%)

Keller M et al. JAMA 1986;255:3138-42; Goodwin F, Jamison K. Manic-Depressive Illness. 1990; Dilsaver S et al. Psychiatry Res 1997;73:47-56

PROL©2008

Cambios Estructurales en Pacientes con Trastorno Bipolar. Impacto de los Episodios Múltiples



Strakowski SM et al. Am J Psychiatry 2002; 159: 1841-1847

PROL©2008

Otras Propuestas de Espectro de los Trastornos Bipolares

Young & Klerman

Tipo	Características
Bipolar I	Depresión y manía
Bipolar II	Hipomanía y depresión
Bipolar III	Hipomanía y síntomas depresivos
Bipolar IV	Secundario a otra enfermedad o al uso de drogas
Bipolar V	Depresión mayor con antecedentes familiares de trastorno bipolar
Bipolar VI	Manía unipolar

Akiskal & Pinto

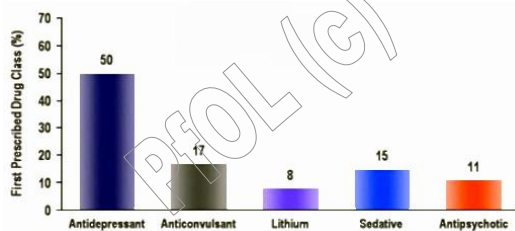
Tipo	Características
Bipolar I	Depresión y manía
Bipolar 1½	Depresión e hipomanía severa
Bipolar II	Depresión e hipomanía
Bipolar II½	Depresión ciclotímica
Bipolar III	Hipomanía asociada con el uso de antidepresivos
Bipolar III½	Bipolaridad enmascarada o desenmascarada por el uso de drogas
Bipolar IV	Depresión hipertímica

Hirschfeld RM. J Clin Psychiatry 2001;62(suppl.14):5-9

PROL©2008

Tratamiento Inicial de los Trastornos Bipolares en Estados Unidos (n=7760)

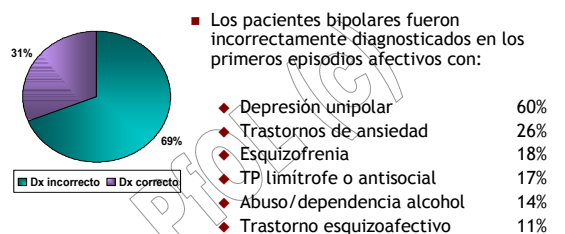
La Monoterapia con Antidepresivos es 2 Veces Más Común que la de Estabilizadores del Ánimo en la 1ª Prescripción



Baldessarini RJ et al. Psychiatr Serv 2007;58:85-91

PROL©2008

Diagnóstico Inadecuado del Trastorno Bipolar - Encuesta del NMDA (2000)



■ Los pacientes bipolares fueron incorrectamente diagnosticados en los primeros episodios afectivos con:

- ◆ Depresión unipolar 60%
- ◆ Trastornos de ansiedad 26%
- ◆ Esquizofrenia 18%
- ◆ TP límite o antisocial 17%
- ◆ Abuso/dependencia alcohol 14%
- ◆ Trastorno esquizoafectivo 11%

35% estuvieron sintomáticos por más de 10 años antes del diagnóstico adecuado

Hirschfeld RMA et al. J Clin Psychiatry 2003;64:161-174

PROL©2008

Diferencias Clínicas: Depresión Unipolar vs Bipolar

Característica	Depr. Unipolar	Depr. Bipolar
Historia familiar	Menos prominente	Prominente
Rapidez de Inicio	Insidioso	Tiende a ser súbito
Edad de inicio	Usualmente después de los 25 años	A menudo en la adolescencia
Naturaleza de la depresión	Duración promedio de 6-12 meses	Duración promedio de 3-6 meses; 95% de recurrencias; síntomas psicóticos frecuentes
Suicidalidad	Tasa de intentos ~3%	Intentos ≥25%; consumación 20%

Geller B, Luby J. J Am Child Adolesc Psychiatry 1997;36:1168-1176; Ghazmi et al. Can J Psychiatry 2002;47:125-134; Jamison KR, Baldessarini RJ. J Clin Psychiatry 1999;60:4-6; El Mallakh, Karipoot Psychiatr Serv 2002;53:580-584

PROL©2008

Distinciones Clínicas Entre Depresión Bipolar y Unipolar

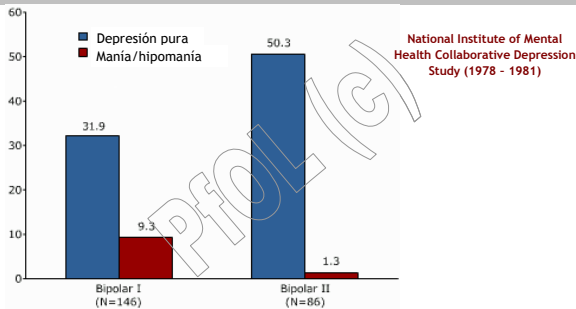
Síntoma	Depr. Bipolar	Depr. unipolar
Ansiedad		X
Rabia		X
Quejas somáticas		X
Retardo psicomotor	X	
Agitación psicomotora*		X
Variabilidad sintomática	X	
Labilidad emocional	X	
Pérdida de peso		X
Depresión anérgica	X	

*no confundir con irritabilidad que es más común en TAB (Biederman et al. J Affect Disord 2004; 83:207-214)

Goodwin FK, Jamison KR, eds. Manic-Depressive Illness. OUP, 1990:56-73

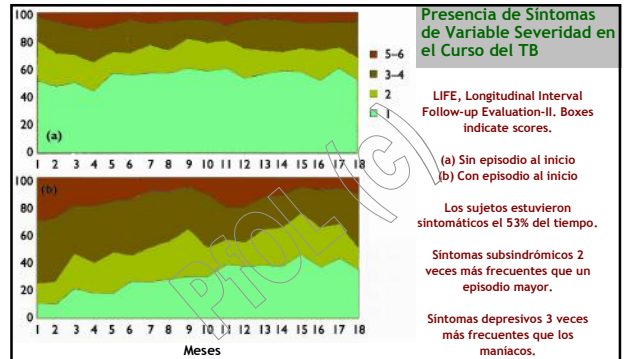
PROL©2008

Número Promedio de Semanas en Determinado Tipo de Episodio



Judd LL et al. Arch Gen Psychiatry 2002;59:539-53

PROL©2008



Paykel ES et al. Br J Psychiatry 2006;189:118-123

PROL©2008

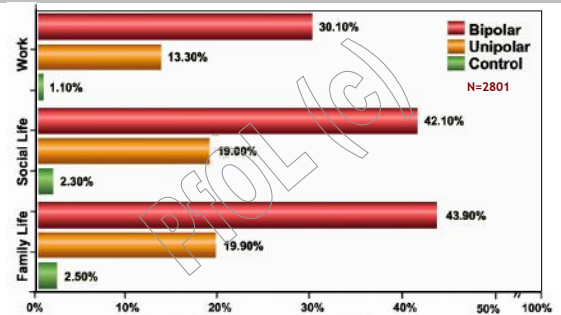
Características Clínicas Asociadas con Tiempo para Recurrencia en Pacientes con TB (2 Años)

Característica	Recurrencia Depresiva			Recurrencia Maníaca		
	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI
Manías (20/5)				<0.03	1.552	(1.068-2.253)
Depresiones (20/5)	<0.04	1.304	(1.026-1.657)			
Tño ansiedad	<0.03	1.322	(1.043-1.676)			
Drogodependencia				<0.05	1.613	(1.011-2.573)
Síntomas depresivos residuales	<0.0001	1.143	(1.084-1.206)			
Síntomas maníacos residuales	<0.0001	1.204	(1.097-1.322)	<0.0001	1.316	(1.153-1.503)
Género masculino	<0.02	0.735	(0.578-0.935)			
Tipo I	<0.05	1.646	(1.017-2.664)			
Ciclado rápido	<0.02	1.366	(1.051-1.776)	<0.002	1.852	(1.258-2.726)
Polaridad precedente (depresión)	<0.02	0.626	(0.430-0.914)			

Perlis RH et al. Am J Psychiatry 2006; 163:217-224

PROL©2008

Los Episodios Depresivos Bipolares Afectan la Vida de los Pacientes



PROL©2008

Definiciones de Medicamentos Para el Manejo del Trastorno Bipolar I (1)

- Propuesta para una nueva definición para los medicamentos hasta entonces llamados estabilizadores del estado de ánimo:
 - 1) eficacia inspirada en el litio (eficacia en manía aguda, depresión aguda y prevención de episodios depresivos y maníacos)
 - 2) eficacia unifásica (eficacia en al menos una fase de la enfermedad sin exacerbación de la otra)
 - 3) eficacia comprensiva o completa (en síntomas afectivos, psicóticos, cognoscitivos y prevención de episodios maníacos, mixtos y depresivos)

Keck P, McElroy S. J Affect Disord 2003;73:163-9

PIOL©2008

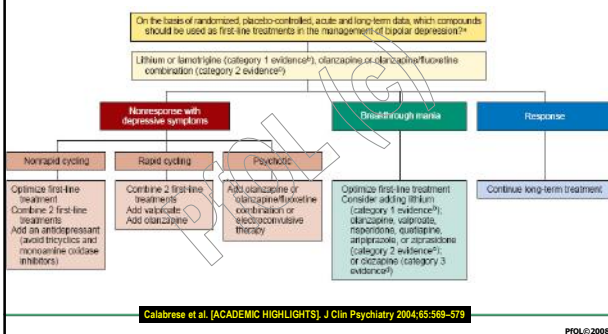
Definiciones de Medicamentos Para el Manejo del Trastorno Bipolar I (2)

- Propuesta basada en estudios doble ciego aleatorizados controlados con placebo:
 - 1) antimaniacos = eficacia en el control de episodios maníacos únicamente
 - 2) estabilizadores parciales = eficacia demostrada en el control de episodios maníacos y en la prevención de recurrencias maníacas o eficacia en el control de episodios depresivos y en la prevención de recurrencias depresivas
 - 3) eutimizantes = eficacia en el control de episodios maníacos, mixtos y depresivos como monoterapia y prevención de episodios maníacos y depresivos como monoterapia

Tamayo JM et al. Actas Esp Psiquiatr 2004;32(Supl. 1):3-17

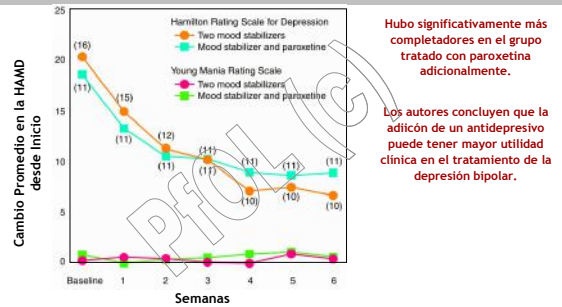
PIOL©2008

Guías del Consenso Internacional para el Tratamiento de la Depresión Bipolar I



PIOL©2008

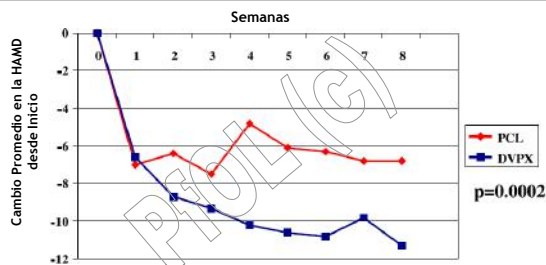
Adición de Litio o Valproato Versus Paroxetina al Eutimizante Previo en Depresión Bipolar



Young LT et al. Am J Psychiatry 2000;157:124-126

PIOL©2008

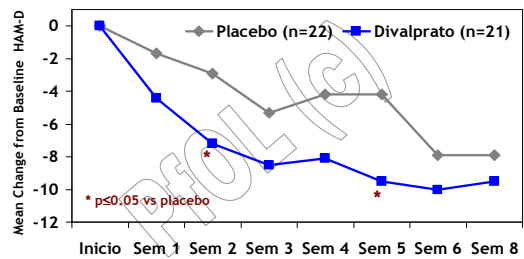
Divalproato (n=13) vs. Placebo (n=12) en Depresión Bipolar



Davis LL et al. J Affect Disord 2005; 85:259-266; Ghahremani SN et al. J Clin Psychiatry 2007;68:1646-4

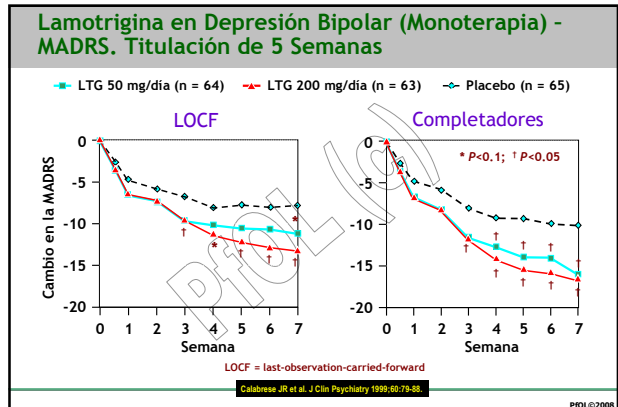
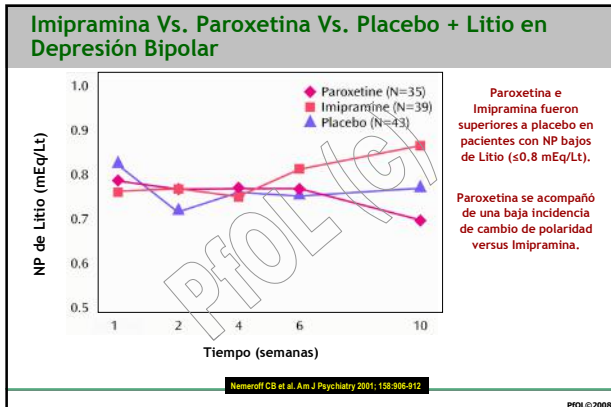
PIOL©2008

Divalproato vs. Placebo en Depresión Bipolar (LOCF)

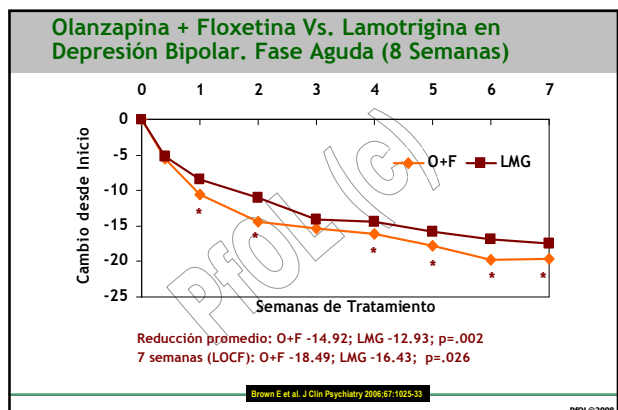
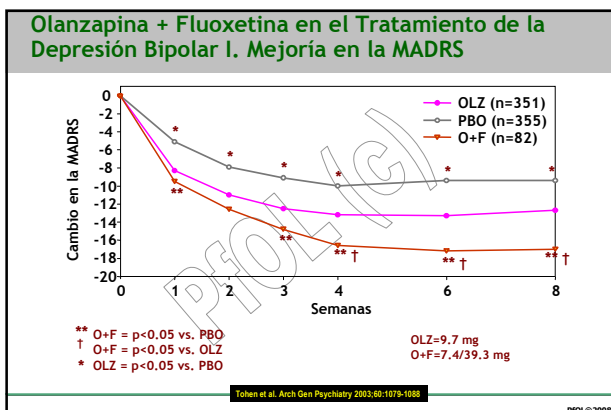
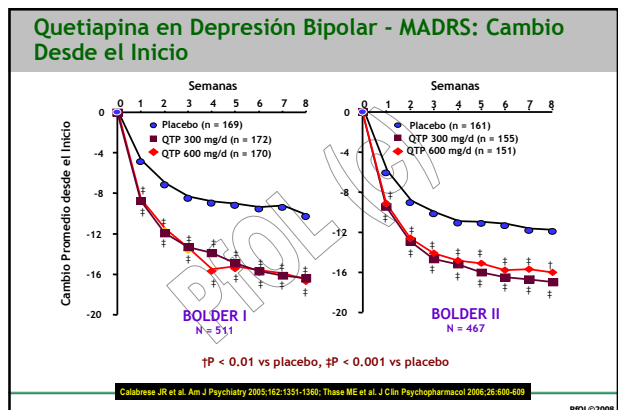


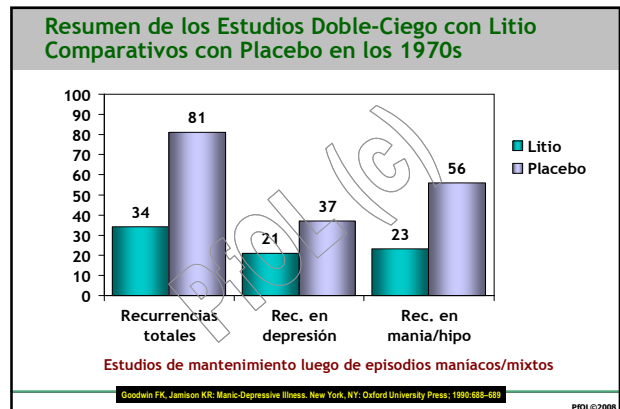
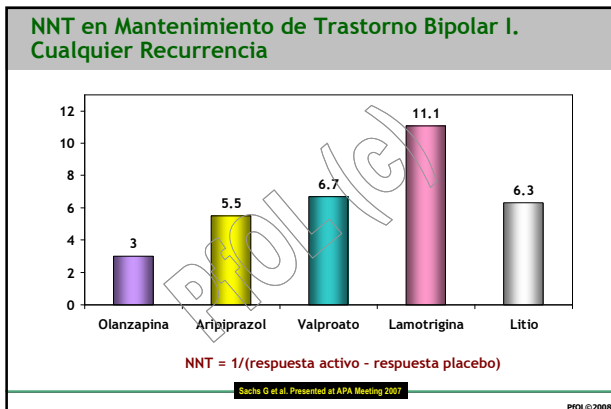
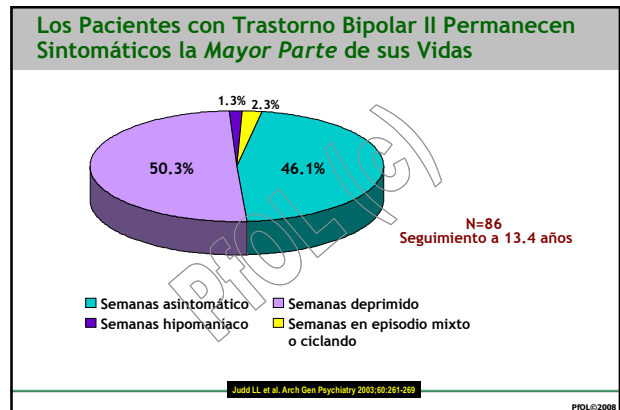
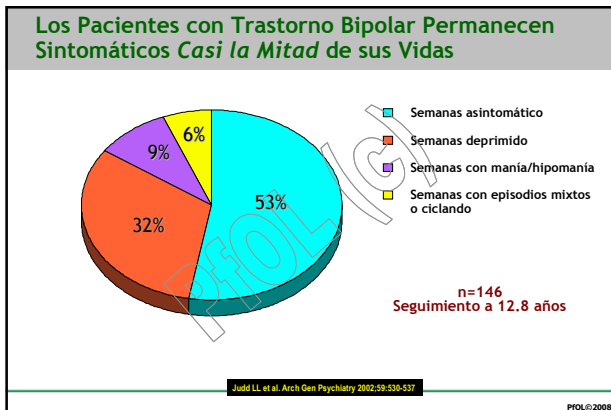
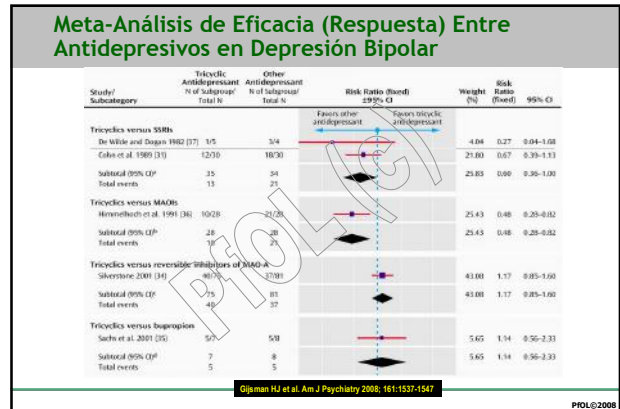
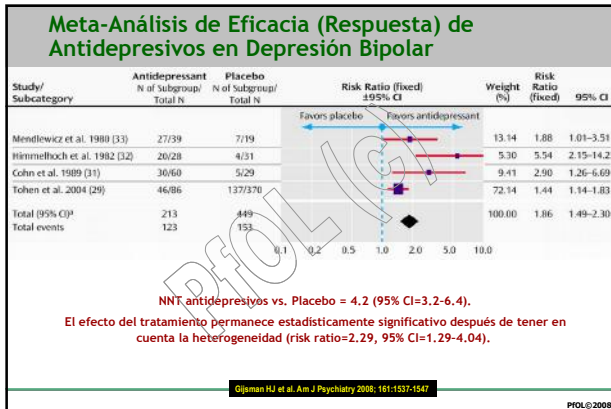
Sachs et al. 40th ACP Meeting, Dec 9-13, 2001, Hawaii

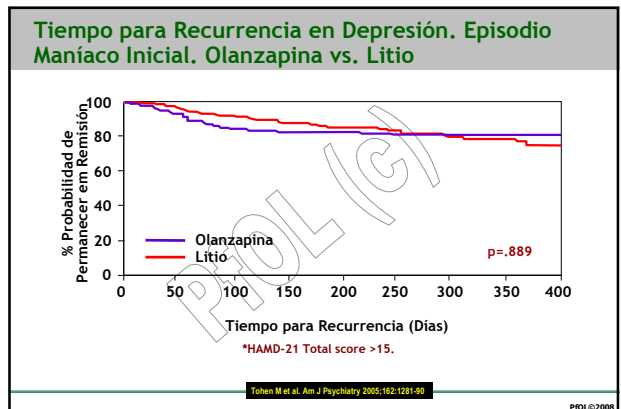
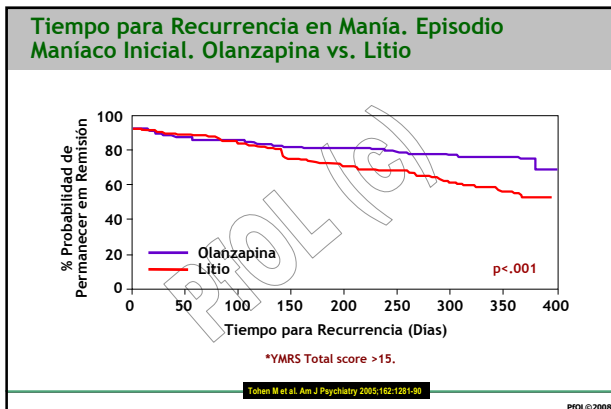
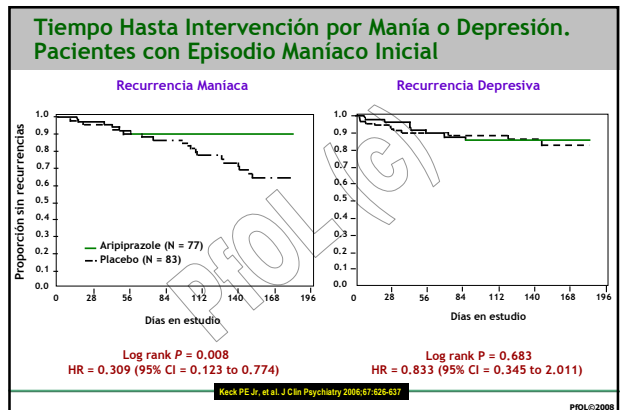
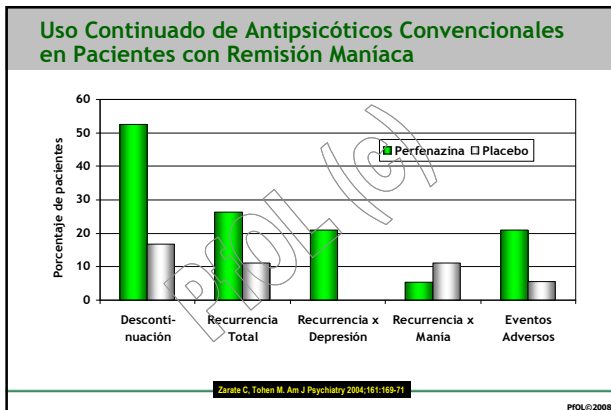
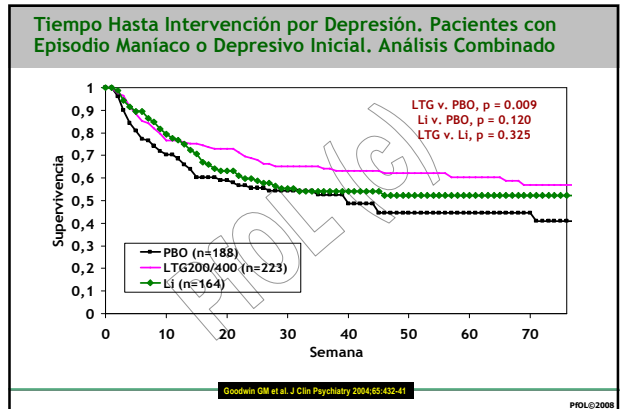
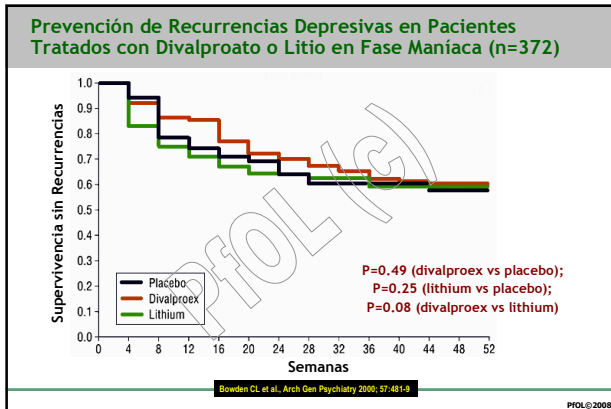
PIOL©2008



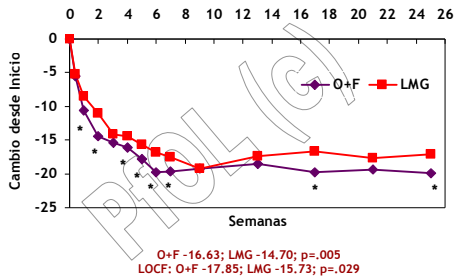
- ### Análisis Combinado de 5 Estudios Doble-Ciego de Lamotrigina Vs. Placebo en Depresión Bipolar
- Estudio 1: dosis fijas de 50 o 200 mg/día (HDRS₁₇)
 - Estudio 2: dosis flexibles de 100-400 mg/día (HDRS₁₇)
 - Estudios 3, 4 y 5: dosis fijas de 200 mg/día (MADRS)
 - Lamotrigina NO se separó estadísticamente del placebo en 4 de los 5 estudios en el control de los síntomas depresivos agudos en pacientes bipolares I y II.
 - Lamotrigina, sin embargo, fue bien tolerada
- Source: Calabrese JR et al. Bipolar Disord 2008;10:323-3







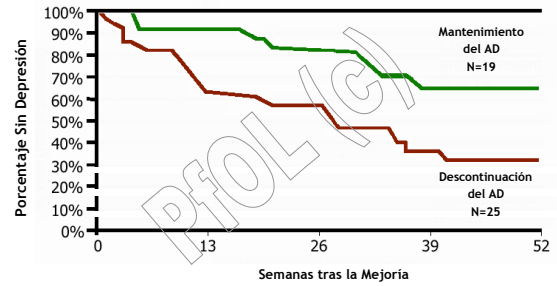
Lamotrigina vs. Olanzapina + Fluoxetina. Respuesta Antidepresiva y Mantenimiento



Brown E et al. APA, May 2005

PIOL©2008

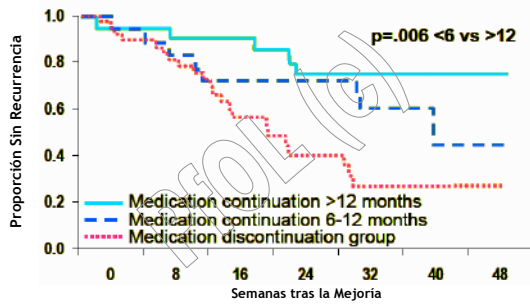
Tasas de Depresión Tras la Descontinuación del Antidepresivo en Depresión Bipolar



Altshuler L et al. J Clin Psychiatry 2001;62:812

PIOL©2008

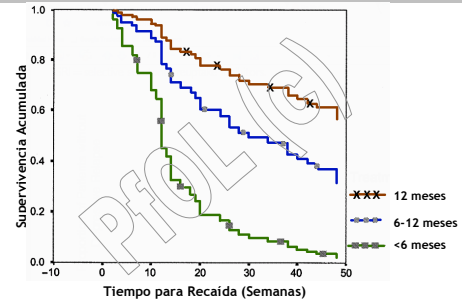
Tiempo Para Recurrencia en paciente Bipolares que Descontinúan el Antidepresivo



Altshuler L et al. Am J Psychiatry 2003;160:1252-1262

PIOL©2008

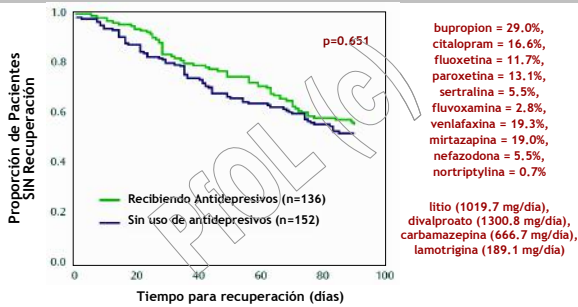
Supervivencia y Duración del Tratamiento en Pacientes con Depresión Bipolar



Joffe RT et al. Acta Psychiatr Scand 2005;112:105-109

PIOL©2008

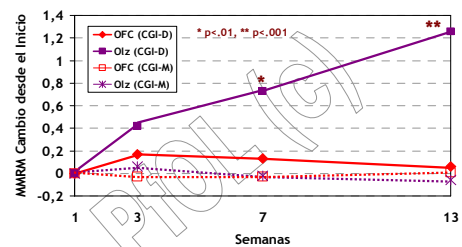
Recuperación Sintomática en Pacientes Deprimidos Bipolares con Síntomas Maníacos Concomitantes (STEP-BD)



Goldberg JF et al. Am J Psychiatry 2007;164:1348-1355

PIOL©2008

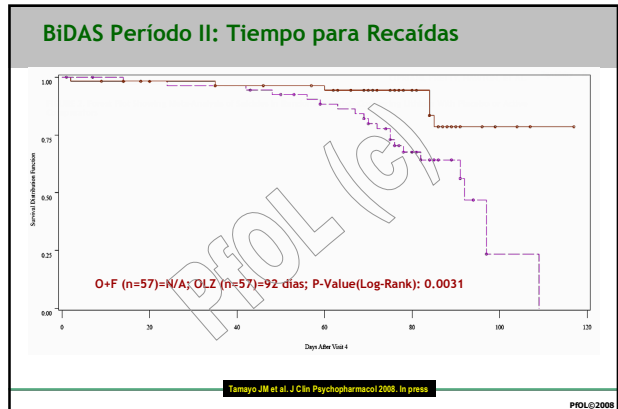
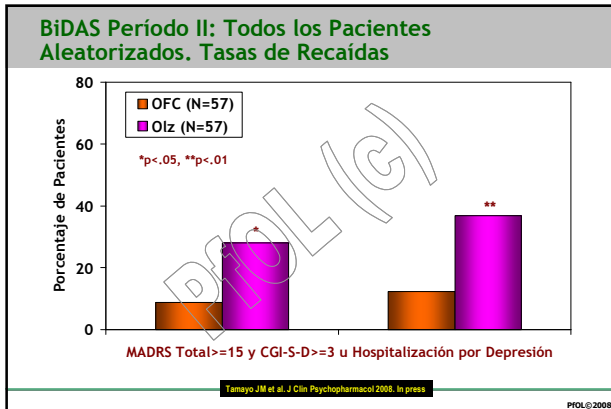
Estudio BiDAS (Período II): Cambios en el CGI-Severity para Depresión y Manía en Pacientes Bipolares Eutímicos



OFC = Olanzapina + fluoxetina (n=57); Olz = olanzapina (n=57); CGI = Clinical Global Impression; 93% de los pacientes con TB I

Tamayo JM et al. J Clin Psychopharmacol 2008. In press

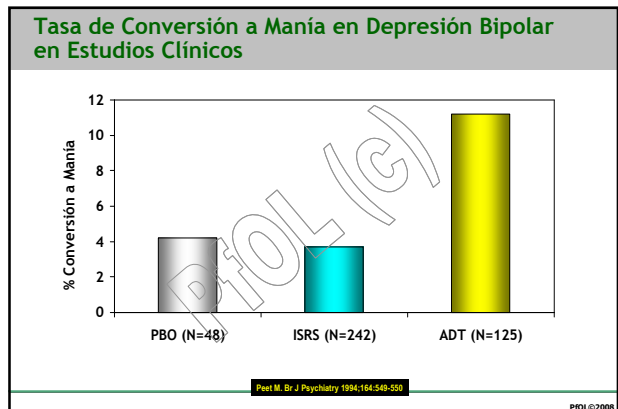
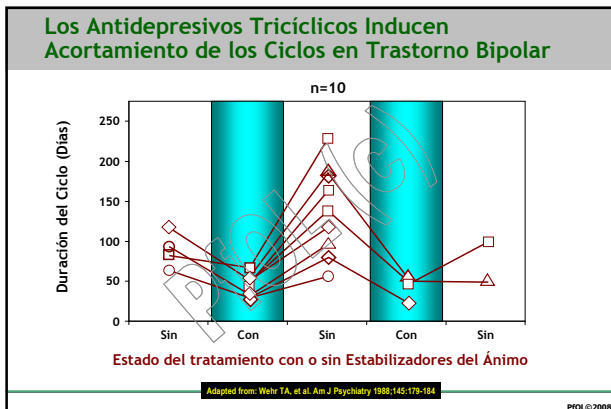
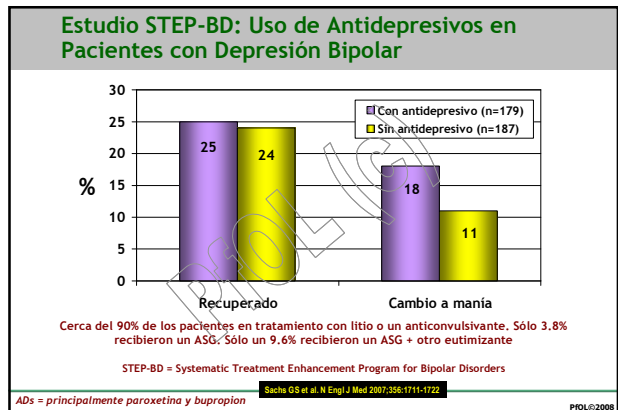
PIOL©2008

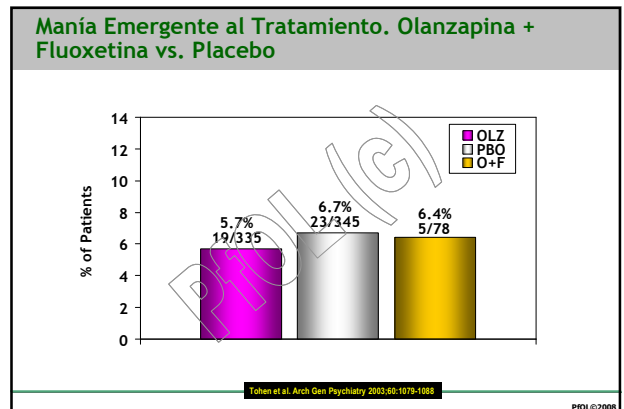
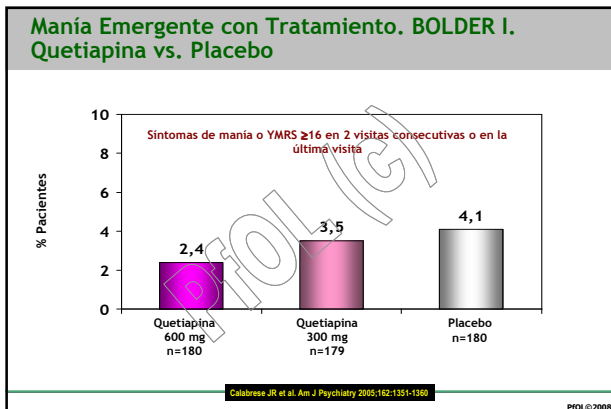
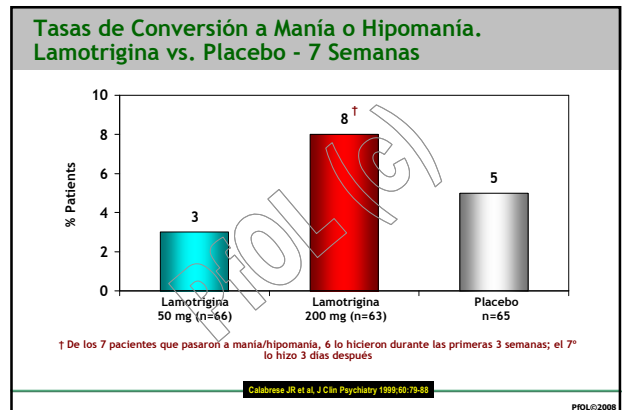
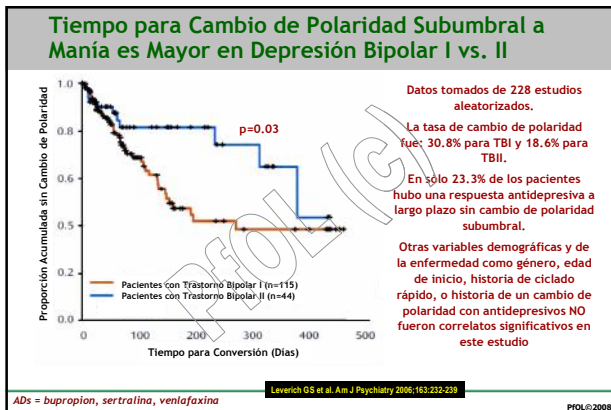
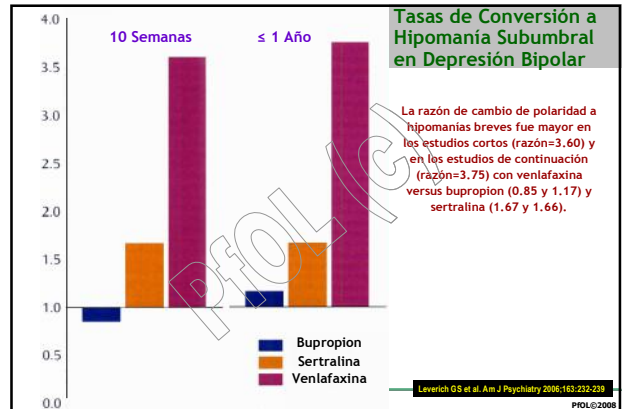
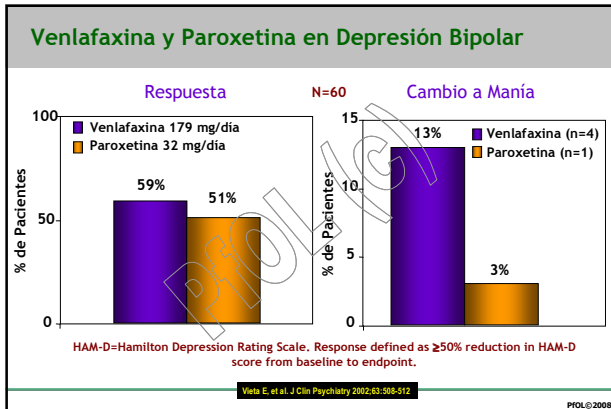


Autoreporte de Cambio de Polaridad Asociado al Uso de Antidepresivos (STEP-BD)

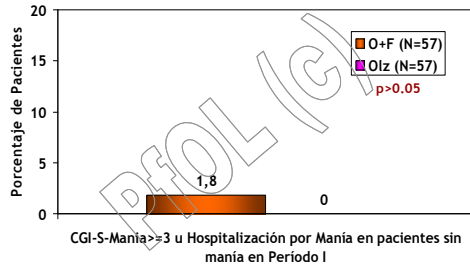
- En los primeros 500 pacientes del STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorders) se examinaron antecedentes de tratamiento con antidepresivos
- Entre los 338 pacientes con uso previo de antidepresivos, 44% reportaron al menos 1 cambio de polaridad.
- Los pacientes con duración corta de la enfermedad (OR = 1.02, 95% CI = 1.01 - 1.04) y antecedentes de múltiples antidepresivos (OR = 1.73, 95% CI = 1.38 - 2.16) reportaron más episodios de cambio de polaridad.
- Cambio de polaridad con ADT (OR = 7.80, 95% CI = 1.56 - 28.9), ISRS (OR = 3.73, 95% CI = 1.98 - 7.05), o bupropion (OR = 4.28, 95% CI = 1.72 - 10.6).
- Cambio de polaridad fue menos frecuente con TEC e IMAOs

Touman CJ et al. J Clin Psychiatry 2007;68:1472-9. PFDL©2008





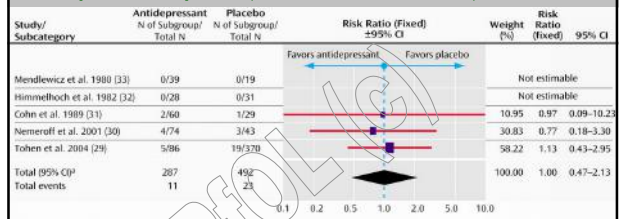
BiDAS - Período II: Emergencia de Manía. Olanzapina + Fluoxetina vs. Olanzapina



Tamayo JM et al. J Clin Psychopharmacol 2008; In press

PROL@2008

Meta-Análisis de Seguridad de Antidepresivos en Depresión Bipolar (Cambio de Polaridad)

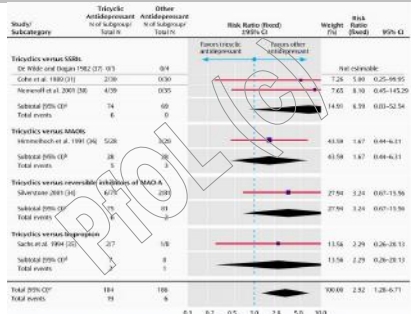


El riesgo de cambio de polaridad para antidepresivos fue de 3.8% versus 4.7% para placebo (diferencia=0.9%, 95% CI=-2.0 to 3.8).

Gjisman HJ et al. Am J Psychiatry 2008; 161:1537-1547

PROL@2008

Meta-Análisis de Seguridad Entre Antidepresivos en Depresión Bipolar (Cambio de Polaridad)



Gjisman HJ et al. Am J Psychiatry 2008; 161:1537-1547

PROL@2008

Manejo de la Depresión Bipolar en Condiciones Especiales: Género Femenino (1)

- Respuesta a eutimizantes ♀ = ♂, 1º pero:
- Preponderancia de episodios depresivos²
- Episodios mixtos (pobre respuesta al litio)³
- > uso de antidepresivos (+ episodios depresivos; > % de TB II) puede exponer a las mujeres a mayor riesgo de ciclado rápido^{4,5}
- Mayores efectos adversos con litio (↑ peso, hipotiroidismo)⁶
- Control natal = CBZ induce metabolismo de AC y éstos ↓ NP de lamotrigina⁷
- Riesgos teratogénicos por la condición y los medicamentos⁸
- Riesgo de depresión y psicosis posparto (lactancia)⁹

1. Freeman & Gelenberg. Acta Psychiatr Scand 2005;112:88-96; 2. Ahnluher LL et al. Am J Psychiatry 1995;152:1120-1138; 3. Liebenluft E. Am J Psychiatry 1996; 153:163-173; 4. Liebenluft E. Am J Psychiatry 1996; 153:163-173; 5. Liebenluft E. J Clin Psychiatry 1997; 6. Soares NS, Taylor V. J Clin Psychiatry 2007; 68(Suppl. 9):16-21; 7. Freeman & Gelenberg. Acta Psychiatr Scand 2005;112:88-96; 8. Str D. JAMA. 2004;291:1-100; 9. Burt VK, Raagani N. Bipolar Disord 2004; 6:2-12

PROL@2008

Eutimizante Ideal para el Manejo de la Depresión Bipolar en Mujeres

- Eficaz en:
 - ◆ cicladores rápidos (ASG, valproato, lamotrigina)
 - ◆ episodios depresivos (quetiapina, olanzapina [+ fluoxetina], lamotrigina?)
- Bajo riesgo de:
 - ◆ obesidad (lamotrigina, ziprasidona, aripiprazol)
 - ◆ hipotiroidismo (ASG)
 - ◆ hiperprolactinemia (litio, anticonvulsivantes, ASG exc. risperidona o amisulprida)
 - ◆ teratogénesis (ASG)
 - ◆ interacción con AC (litio, ASG)

PROL@2008

Conclusiones

- La depresión bipolar trae serias consecuencias para la funcionalidad, salud y pronóstico de los pacientes.
- En depresión bipolar los datos apoyan el uso de quetiapina monoterapia y la combinación de olanzapina y fluoxetina.
- En cuanto a la fase de mantenimiento pocos medicamentos son eficaces en la prevención tanto de episodios maniacos como depresivos cuando los episodios índice han sido manía y depresión respectivamente. Litio, valproato y casi todos los ASG son eficaces en prevención de manías. Lamotrigina y en menor medida olanzapina son eficaces en la prevención de depresiones.
- La controversia sobre el uso de antidepresivos a largo plazo en depresión bipolar se mantiene, pero los estudios controlados sugieren adecuado perfil de seguridad si se asocian a eutimizantes.

PROL@2008