

Profilaxis de los Trastornos Bipolares

Jorge M Tamayo, M.D., B.Sc.(Pharm.)

Departamento de Psiquiatría, CES
Educación Continua, EAFIT

1

Consecuencias a Largo Plazo del Trastorno Bipolar

2

Curso del Trastorno Bipolar

- Aproximadamente $\frac{1}{3}$ se presenta con episodios mixtos¹
 - Se asocia a menor probabilidad de recuperación y mayor uso de antidepresivos que los estados maníacos puros
- En pacientes (n=53) con un primer episodio de manía:²
 - >50% experimentaron recurrencia afectiva durante el primer año de seguimiento (tiempo promedio para el evento: 7.9 meses)
- En 219 pacientes seguidos durante 25 años:³
 - Duración promedio de los episodios afectivos en TB-I: 13 sem.

1. Azorin et al. BMC Psychiatry 2009;9:33; 2. Yatham et al. Can J Psychiatry 2009;54:105-12; 3. Solomon et al. Arch Gen Psychiatry 2010;67:339-47

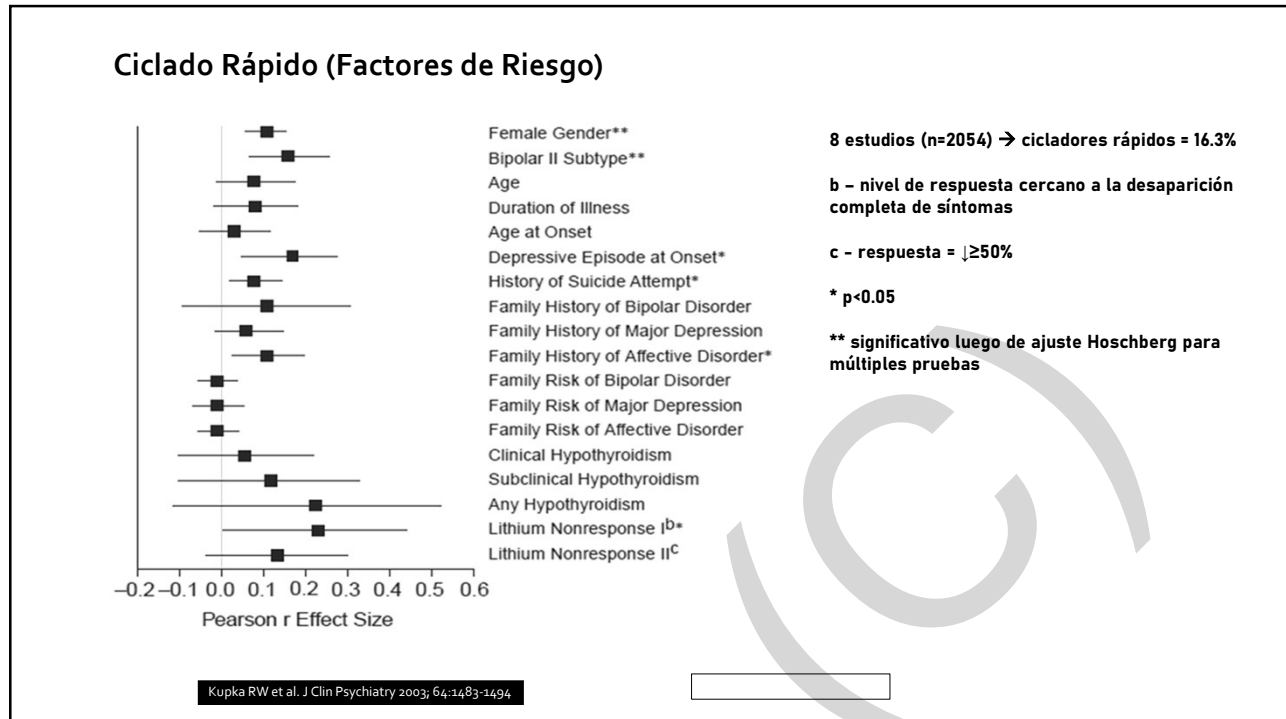
3

Curso del Trastorno Bipolar

- 90% de los pacientes exhiben múltiples recurrencias¹
- Número promedio de episodios a lo largo de la vida: 9¹
- Duración de los períodos de eutimia disminuye con la edad y el número de episodios¹
- El suicidio se presenta en más del 11% de los pacientes que no reciben tratamiento²
- En un período de 10 años de seguimiento, cerca de la mitad de los pacientes con TB muestran remisiones o mejorías sostenidas, mientras 30-40% experimentan declives funcionales³
- La prevalencia de vida para el ciclado rápido es 25.8%-43%⁴

Keller MB, et al. J Nerv Ment Dis. 1993;181:238-245; Tohen M, et al. Arch Gen Psychiatry. 1990;47:1106-1111; Goldberg & Harrow. J Affect Disord 2004;81:223-37; 4. Carvalho AF et al. J Clin Psychiatry 2014;75:e578-86

4



5

- ### Curso del Trastorno Bipolar
- Predicción de pobre recuperación y mayores recurrencias al año
 - diagnóstico de trastorno por consumo de alcohol (OR = 2,17; 1,12-4,25).
 - puntuaciones HAMD basales más altas se asocian a mayores recurrencias, incluso en paciente eutímicos al inicio de la evaluación (OR = 1,20; 1,03-1,41).
 - Predicción del abandono del estudio durante 1 año
 - diagnóstico de trastorno por uso de sustancias (OR = 4,56; 1,75-12,10).
 - estar soltero (OR = 2,31; 1,25-4,32).
 - Tiempo medio estimado hasta la remisión
 - 10,9 meses
 - trastorno por consumo de alcohol (HR = 0,53; 0,36-0,77) y puntuaciones HAMD basales altas (HR = 0,97; 0,95-0,99), se asociaron con un tiempo más prolongado hasta la remisión.
- Pinto JV et al. J Affect Disord 2020;268:150-157

6

Curso del Trastorno Bipolar

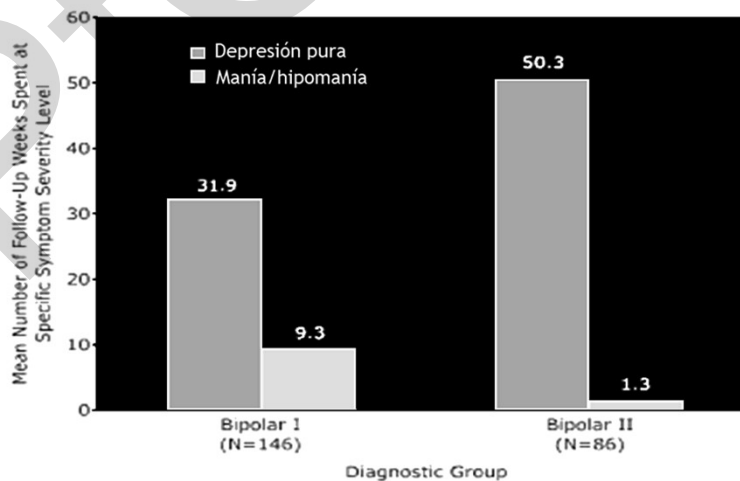
- tiempo de recurrencia
 - La mediana de tiempo estimada fue de 14,5 meses.
 - trastorno de ansiedad disminuye el tiempo hasta la recurrencia (HR = 2,47; 1,43-4,28)
 - edades más avanzadas al inicio predice un tiempo más largo para la recurrencia (HR = 0,96; 0,95-0,98).

- Predictores de retraso en el diagnóstico
 - depresión como la polaridad del primer episodio ($\beta = 2.44; 1.03-4.51$)
 - edad de inicio del trastorno ($\beta = -0,848; -0,89 \text{ a } -0,78$)
 - edad de la primera ayuda profesional ($\beta = 0,730; 0,61-0,81$)

Pinto JV et al. J Affect Disord 2020;268:150-157

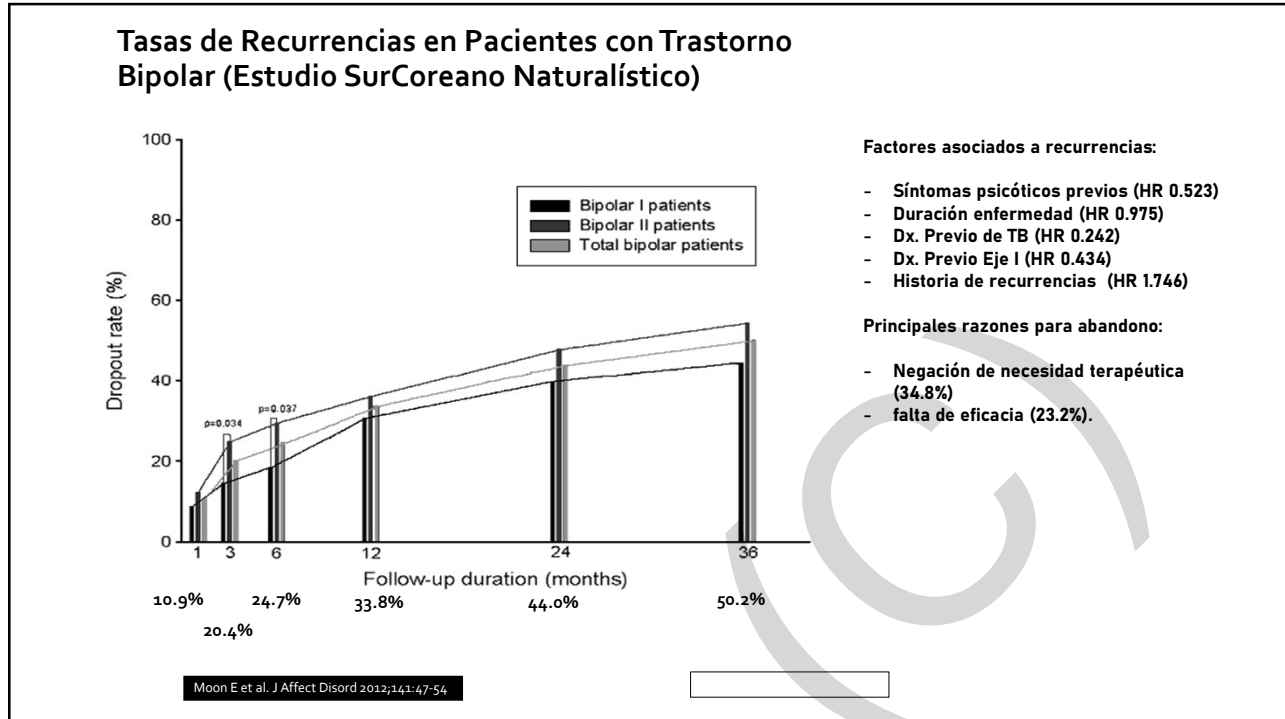
7

Número Promedio de Semanas en Determinado Tipo de Episodio

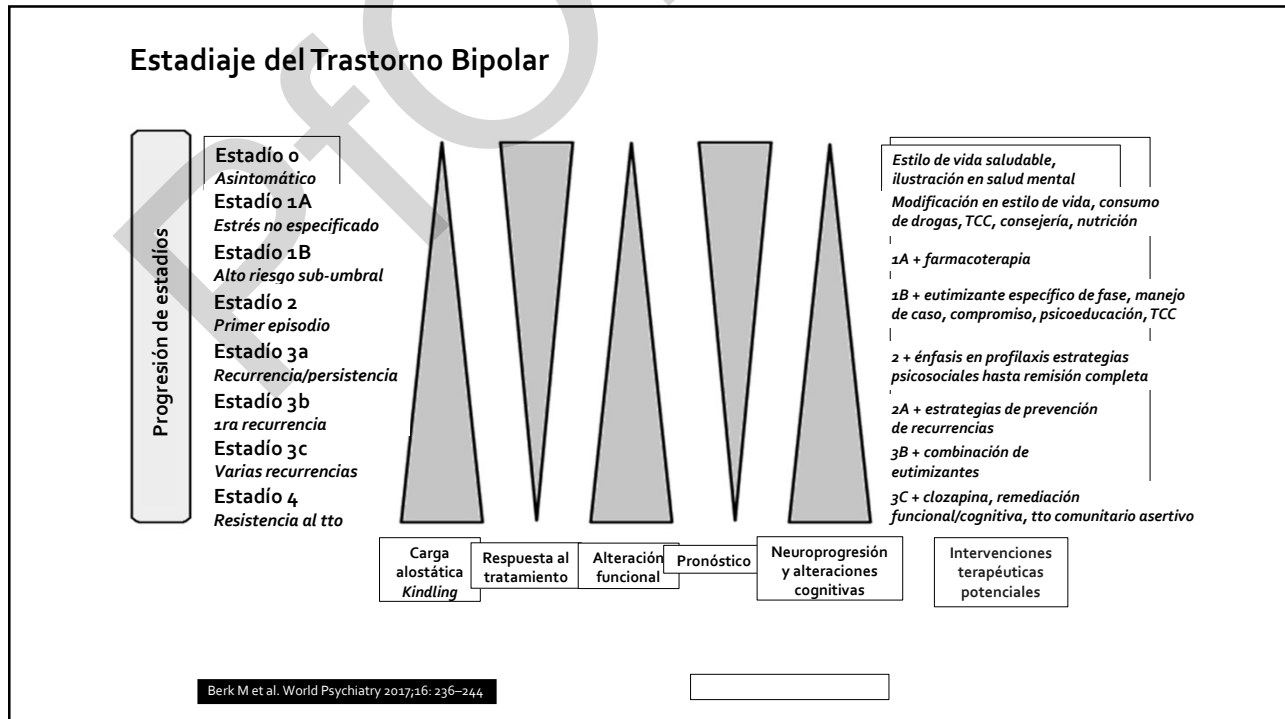


Judd LL & Akiskal HS. Curr Psychiatry Rep 2003;5:427-8

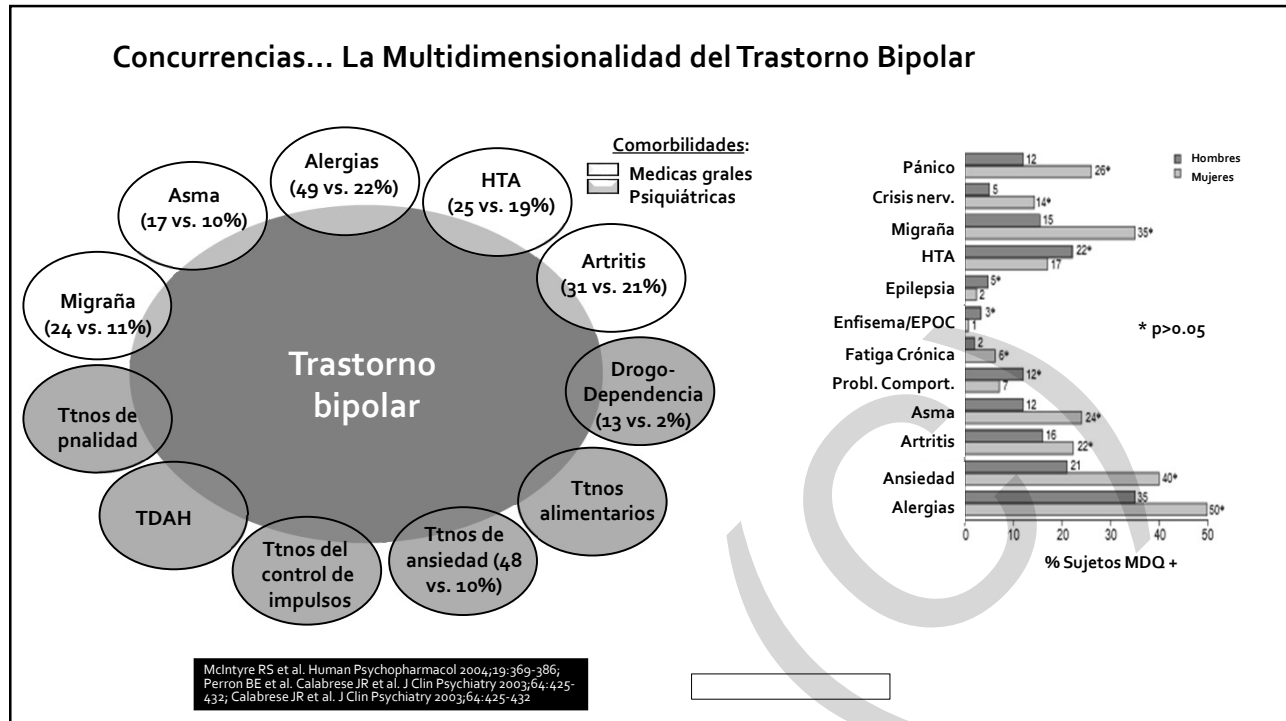
8



9



10



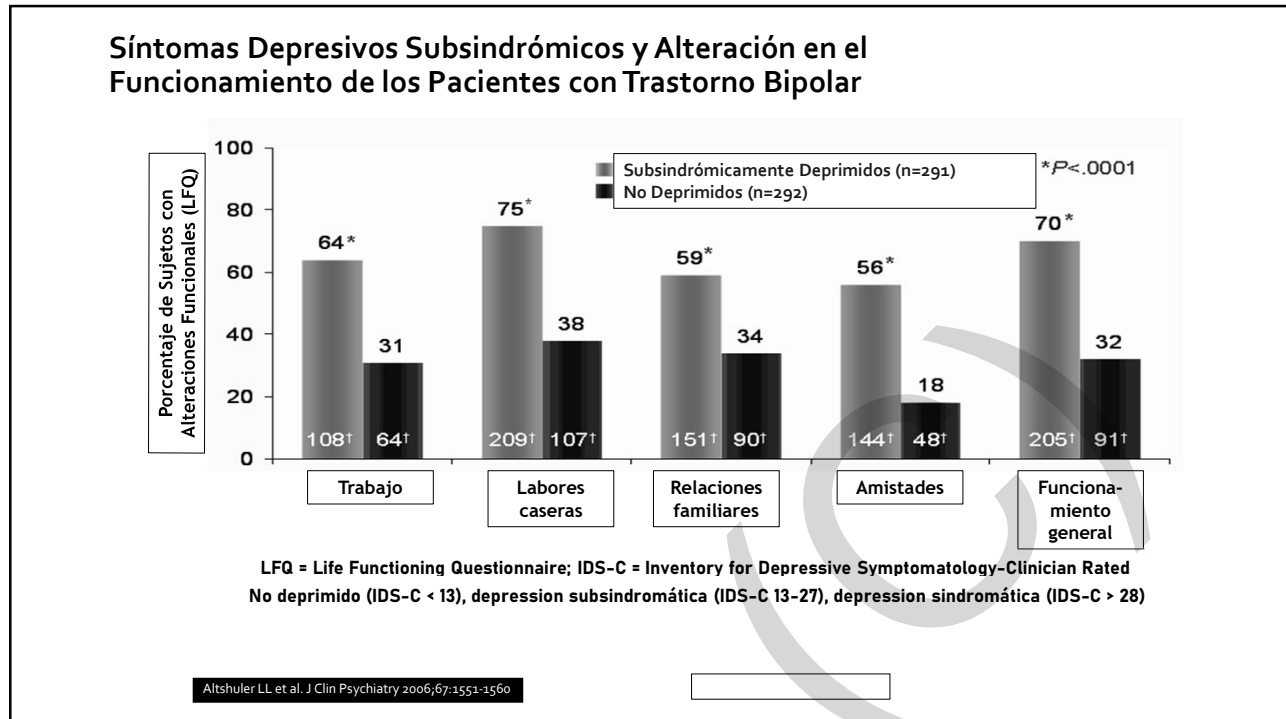
11

Impacto del Trastorno Bipolar

- **Dificultades laborales**
 - Estudio EMBLEM (European Mania in Bipolar disorder Longitudinal Evaluation of Medication): Discapacidad mayor en el 69% de los pacientes al inicio y en el 41% a los 2 años¹
 - Encuesta global UNITE (Understanding Patients' Needs, Interactions, Treatment, and Expectations): Sólo 1/3 de los pacientes con TB tiene empleo de tiempo completo²
- **Riesgo de Arresto**
 - Asociado a uso de drogas, pobre cumplimiento de terapia y arrestos previos³
 - El uso de ASG + consultas ambulatorias disminuye el riesgo de arrestos

1. Reed et al. Eur Psychiatry 2010;25:338-44; 2. McIntyre. J Clin Psychiatry 2009;70:5-11; 3. Van Dorn et al. J Clin Psychiatry 2011;72:502-8

12



13

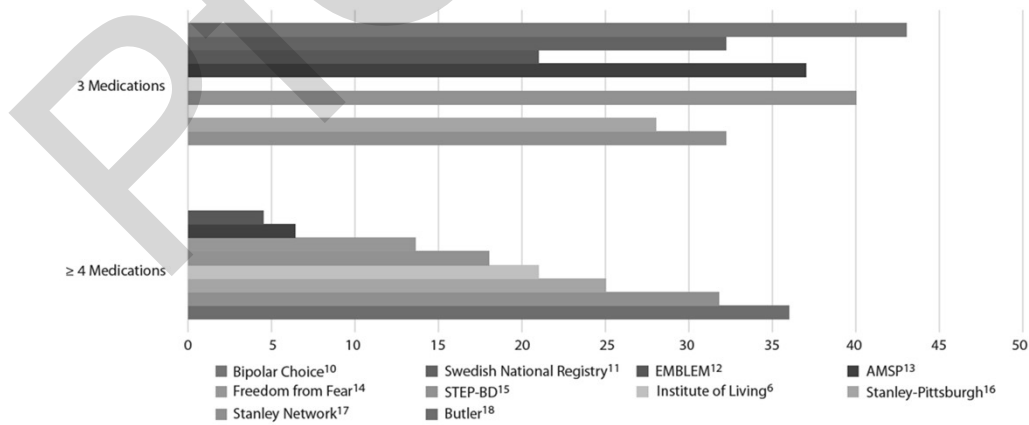
- ### Síntomas Depresivos Residuales y Probabilidades de Curso Pobre en Pacientes Bipolares
- Los individuos con síntomas residuales depresivos eran menos propensos a abuso de alcohol y estimulantes/cocaína (5.8% vs. 14.7% y 0.7% vs. 2.6%, respectivamente), pero tenían más probabilidad de abuso de cannabis, heroína y sedantes (5% vs. 4.3%; 2.2% vs. 0 y 1.4% vs. 0.9%, respectivamente) ($p \leq 0,05$)
 - Tenían más probabilidades de informar síntomas psicóticos en su vida (73,9% vs. 27%) ($p = 0,005$).
 - Más probabilidades de informar un mayor número de episodios de enfermedad ($24,5 \pm 45,2$ frente a $5,05 \pm 29,2$ en controles sin síntomas depresivos residuales) ($p \leq 0,001$) junto con una mayor duración de la enfermedad ($13,1 \pm 30,9$ frente a $4,1 \pm 44,5$) ($p \leq 0,001$) en relación con aquellos sin síntomas depresivos residuales.
 - Más probabilidades de tener una duración más prolongada del episodio de la enfermedad en días ($227,4 \pm 545,2$ vs. $54,5 \pm 147,2$) ($p \leq 0,001$).
- Serafini G et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2018;268:757-768

14

Manejo a Largo Plazo del Trastorno Bipolar

15

Porcentaje de Pacientes Bipolares Tomando ≥ 3 Medicamentos Psicotr3picos Durante la Fase de Mantenimiento



Abbreviations: AMSP = Institut für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, EMBLEM = European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication, STEP-BD = Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder.

Kim AM et al. J Clin Psychiatry 2021;82(3):20r13263

16

Manejo a Largo Plazo del Trastorno Bipolar

- Requiere manejo multidisciplinario de duración prolongada¹
- Exige entrenamiento de los equipos terapéuticos en prevención de recurrencias puede prolongar la supervivencia media vs. tratamiento usual²
- Las intervenciones psicosociales (psicoeducación, TCC, terapia grupal...) han demostrado beneficios como:³⁻⁶
 - ↓ recurrencias y fluctuaciones del ánimo
 - ↓ cantidad de medicamentos y hospitalizaciones
 - ↑ funcionamiento y la adherencia farmacológica

1. Yatham et al. Bipolar Disord 2005;7:5-69; 2. Lobban et al. Br J Psychiatry 2010;196:59-63; 3. Yatham et al. Bipolar Disord 2005;7:5-69; 4. Yatham et al. Bipolar Disord 2006;8:721-39; 5. Yatham et al. Bipolar Disord 2009;11:225-55; 6. Vieta E et al. Curr Psychiatry Rep 2009;11:494-502

17

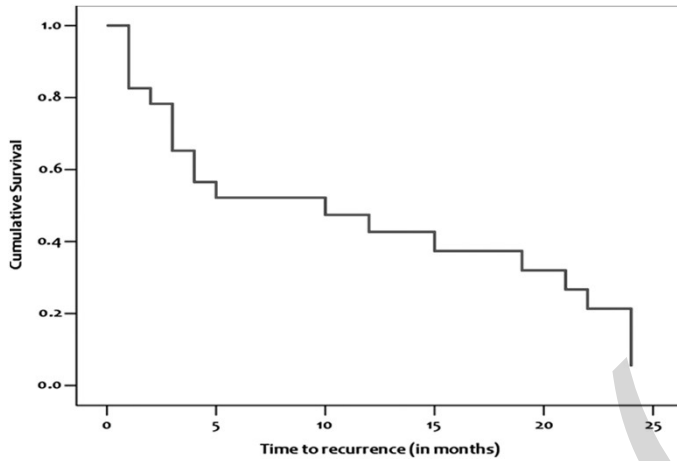
Riesgo de Recurrencia Luego de un Episodio Maníaco o Mixto

- En los estudios en adultos, el 35% experimentaron una recurrencia después de la recuperación dentro de 1 año, el 59% después de 2 años y el 58% después de 4 años.
- En los estudios en niños y adolescentes, el 48% experimentaron recurrencia después de la recuperación dentro de 1 año, entre el 30% y el 60% después de 2 años y entre el 64% y el 67% después de 4 a 5 años.
- En un estudio basado observacional de hasta 16 años de seguimiento los resultados sugieren que la intervención profiláctica precoz con litio tras un primer episodio maníaco o mixto se asocia con una mejor respuesta a largo plazo.
- Un metanálisis de cuatro estudios observacionales muestra que un mayor número de hospitalizaciones psiquiátricas previas se relaciona con una mala respuesta al litio profiláctico.

Kessing LV et al. Bipolar Disord 2018; 20:9-17

18

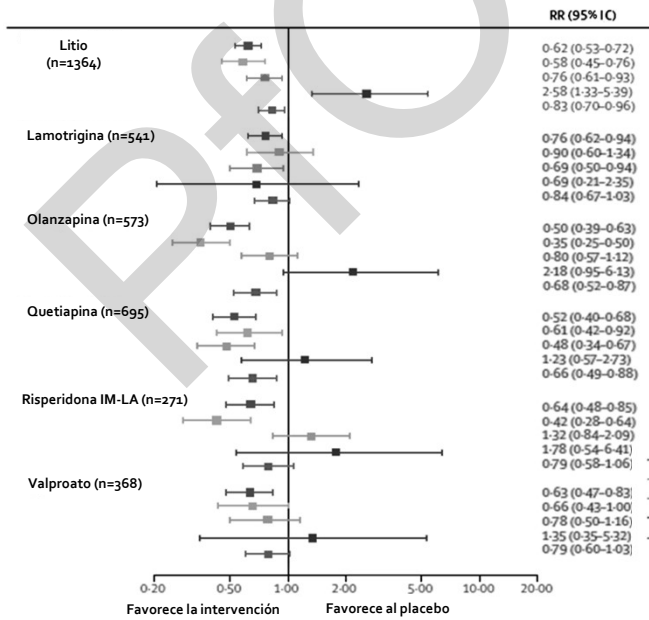
Tasas de Recurrencias Luego de Suspensión de Eutimizante Tras 5 Años de Eutimia



87% de los pacientes tuvieron una recurrencia luego de 25 meses [tiempo de recurrencia promedio = 10 meses].

Sharma PSVN et al. J Clin Psychopharmacol 2014;34: 504-507

19



Eutimizantes en Prevención de Recurrencias en General

— Cualquier recaída afectiva
 — Recaída maníaca/mixta
 — Recaída depresiva
 — Tolerabilidad
 — Aceptabilidad

Miura T et al. Lancet Psychiatry 2014;1: 351-59

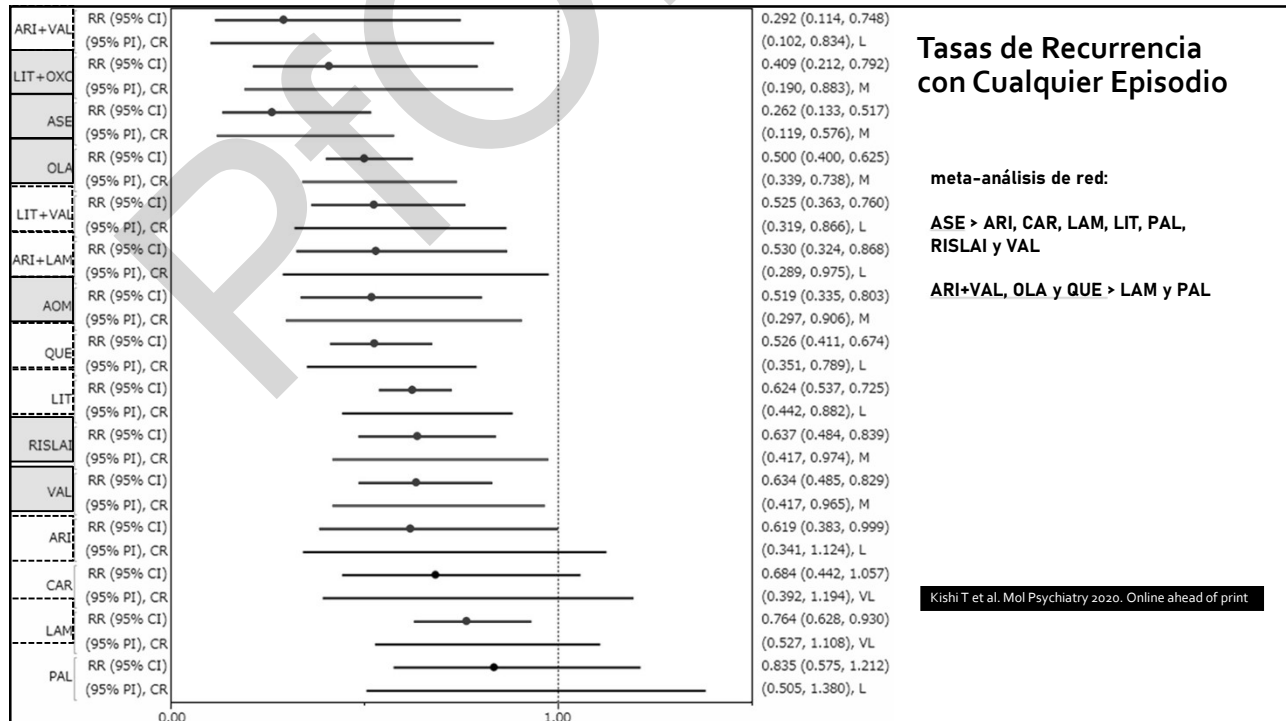
20

Eutimizantes en Prevención de Recurrencias en General y Tolerabilidad. Meta-Análisis de Red

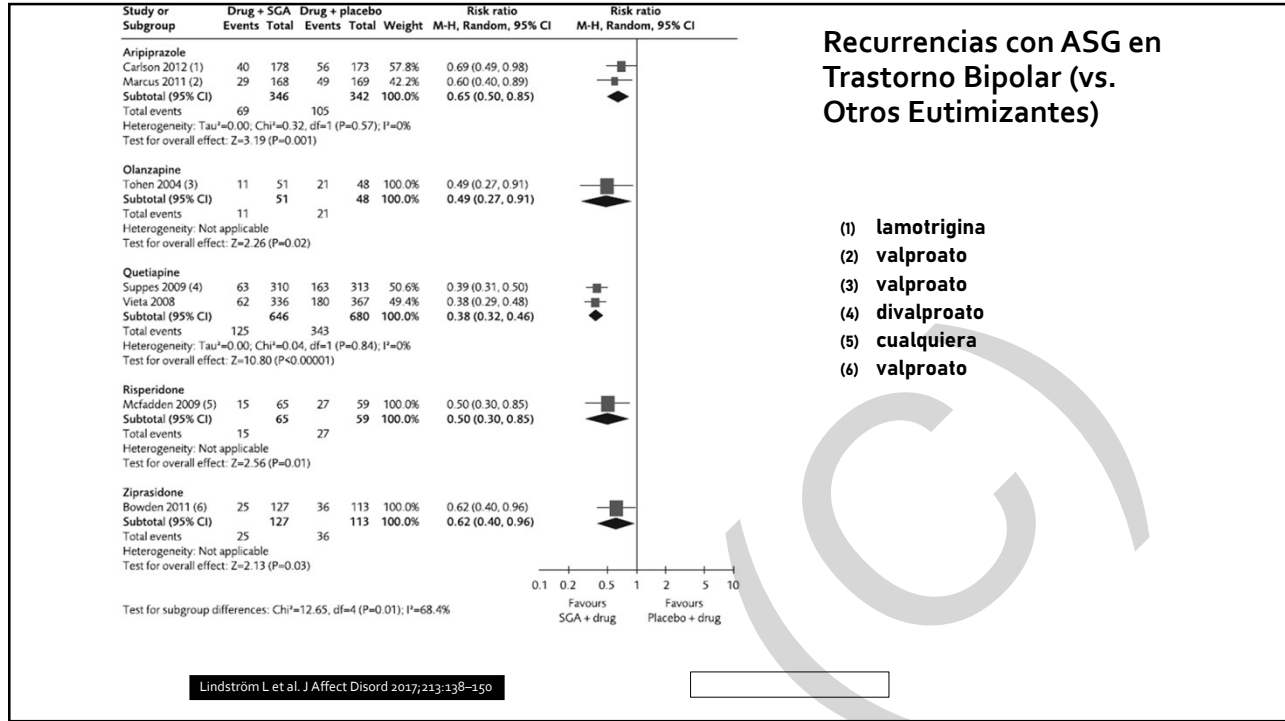
	Tolerability (discontinuation due to adverse event; 95% CrI)				Comparison				Efficacy (any mood episode relapse; 95% CrI)						
ARP+VPA	0.04 (0.00-1.64)	0.07 (0.00-2.01)	0.13 (0.00-3.56)	0.04 (0.00-1.01)	0.15 (0.00-5.77)	0.02 (0.00-1.88)	0.06 (0.00-1.49)	0.04 (0.00-1.69)	0.12 (0.01-2.40)	0.09 (0.00-2.87)	0.04 (0.00-1.33)	0.23 (0.01-7.41)	0.14 (0.00-4.88)	0.06 (0.00-9.80)	0.16 (0.00-4.28)
071 (0.22-2.27)	LIT+OXC	1.82 (0.24-12.20)	3.24 (0.44-23.26)	0.97 (0.11-8.77)	2.80 (0.33-44.39)	0.45 (0.01-19.81)	1.54 (0.26-9.16)	0.85 (0.05-13.79)	2.95 (0.34-25.00)	2.23 (0.24-19.23)	1.10 (0.14-8.78)	5.78 (0.65-50.00)	3.37 (0.29-40.00)	1.41 (0.02 to 134.69)	2.98 (0.60-27.00)
058 (0.22-1.55)	0.81 (0.40-1.63)	OLZ	1.78 (0.64-6.13)	0.53 (0.13-2.67)	2.08 (0.35-13.89)	0.25 (0.01-7.58)	0.84 (0.40-2.19)	0.47 (0.05-4.43)	1.62 (0.43-7.58)	1.22 (0.36-4.55)	0.61 (0.17-2.47)	3.17 (0.84-13.63)	1.85 (0.33-11.76)	0.77 (0.01-48.91)	2.18 (0.95-6.13)
055 (0.20-1.49)	0.77 (0.38-1.57)	0.96 (0.66-1.34)	QTP	0.30 (0.07-1.38)	1.17 (0.18-7.13)	0.14 (0.00-4.24)	0.48 (0.19-1.14)	0.26 (0.03-2.25)	0.91 (0.21-4.02)	0.69 (0.16-2.79)	0.34 (0.09-1.34)	1.78 (0.44-6.99)	1.04 (0.19-5.71)	0.44 (0.01-27.06)	1.23 (0.57-2.73)
055 (0.20-1.49)	0.77 (0.37-1.64)	0.96 (0.62-1.48)	1.00 (0.64-1.60)	LIT+VPA	3.91 (0.45-31.69)	0.46 (0.01-16.35)	1.58 (0.45-5.37)	0.88 (0.08-10.06)	3.03 (0.83-11.11)	2.29 (0.36-13.51)	1.14 (0.22-5.61)	5.95 (1.02-33.33)	3.46 (0.43-27.78)	1.45 (0.02->100)	4.09 (1.01-16.96)
055 (0.18-1.62)	0.76 (0.33-1.77)	0.95 (0.54-1.66)	0.99 (0.56-1.77)	0.99 (0.52-1.86)	ARP+LTG	0.12 (0.00-5.05)	0.41 (0.07-2.24)	0.22 (0.02-3.13)	0.78 (0.10-6.29)	0.59 (0.08-4.41)	0.29 (0.04-2.17)	1.52 (0.47-5.13)	0.89 (0.09-8.70)	0.37 (0.00-31.25)	1.05 (0.20-5.84)
046 (0.16-1.32)	0.65 (0.30-1.41)	0.81 (0.49-1.30)	0.84 (0.51-1.39)	0.84 (0.48-1.44)	0.85 (0.43-1.65)	LIT+MP	3.41 (0.12-89.12)	1.89 (0.04-94.44)	6.54 (0.20->100)	4.95 (0.15->100)	2.45 (0.07-73.77)	12.82 (0.37->100)	7.46 (0.18->100)	3.13 (0.10-84.61)	8.82 (0.31->100)
047 (0.18-1.21)	0.65 (0.34-1.26)	0.81 (0.62-1.03)	0.84 (0.64-1.13)	0.84 (0.58-1.21)	0.85 (0.51-1.44)	1.00 (0.41-1.70)	LIT	0.55 (0.07-4.64)	1.92 (0.60-6.37)	1.45 (0.39-5.32)	0.72 (0.25-2.04)	3.76 (1.13-12.66)	2.19 (0.41-11.90)	0.92 (0.02-54.05)	2.58 (1.33-5.39)
046 (0.16-1.36)	0.65 (0.28-1.49)	0.80 (0.48-1.38)	0.84 (0.48-1.46)	0.84 (0.44-1.56)	0.85 (0.41-1.70)	1.00 (0.52-1.93)	0.99 (0.59-1.66)	ARP	3.46 (0.30-38.46)	2.62 (0.23-29.41)	1.30 (0.12-13.89)	6.80 (0.65-66.67)	3.95 (0.33-47.62)	1.66 (0.02->100)	4.67 (0.64-34.26)
046 (0.18-1.16)	0.64 (0.32-1.29)	0.79 (0.56-1.13)	0.83 (0.58-1.23)	0.83 (0.58-1.19)	0.84 (0.47-1.50)	0.98 (0.61-1.62)	0.98 (0.77-1.28)	0.99 (0.56-1.78)	VPA	0.76 (0.12-4.29)	0.38 (0.08-1.79)	1.96 (0.36-10.76)	1.14 (0.14-8.79)	0.48 (0.01-34.54)	1.35 (0.35-5.32)
045 (0.17-1.24)	0.63 (0.31-1.32)	0.79 (0.55-1.10)	0.82 (0.56-1.22)	0.82 (0.50-1.32)	0.83 (0.46-1.49)	0.98 (0.58-1.64)	0.97 (0.70-1.34)	0.98 (0.55-1.75)	0.99 (0.66-1.47)	RisLAI	0.50 (0.09-2.66)	3.59 (0.50-14.15)	1.51 (0.12-11.13)	0.62 (0.01-42.48)	1.78 (0.54-6.41)
043 (0.15-1.22)	0.60 (0.27-1.30)	0.74 (0.45-1.19)	0.77 (0.46-1.27)	0.77 (0.44-1.32)	0.78 (0.40-1.51)	0.92 (0.51-1.65)	0.91 (0.60-1.38)	0.92 (0.47-1.78)	0.93 (0.56-1.51)	0.94 (0.55-1.57)	CRZ	5.24 (1.07-26.32)	3.05 (0.44-21.74)	1.28 (0.02-83.33)	3.60 (1.04-12.94)
038 (0.14-1.01)	0.53 (0.27-1.06)	0.66 (0.48-0.89)	0.69 (0.50-0.96)	0.68 (0.44-1.04)	0.69 (0.43-1.10)	0.81 (0.51-1.31)	0.81 (0.64-1.02)	0.82 (0.47-1.41)	0.83 (0.59-1.15)	0.89 (0.59-1.19)	0.89 (0.56-1.44)	LTG	0.91 (0.08-4.20)	0.24 (0.00-17.78)	0.69 (0.21-2.35)
034 (0.12-0.99)	0.48 (0.22-1.05)	0.60 (0.37-0.94)	0.63 (0.39-1.01)	0.62 (0.36-1.08)	0.63 (0.33-1.20)	0.74 (0.42-1.34)	0.75 (0.48-1.13)	0.75 (0.39-1.41)	0.76 (0.46-1.22)	0.76 (0.47-1.25)	0.81 (0.45-1.47)	0.91 (0.58-1.43)	PAL	0.42 (0.01-31.12)	1.18 (0.26-5.47)
030 (0.11-0.84)	0.43 (0.20-0.89)	0.53 (0.34-0.80)	0.55 (0.36-0.86)	0.55 (0.33-0.90)	0.56 (0.30-1.03)	0.66 (0.43-1.00)	0.66 (0.46-0.92)	0.66 (0.36-1.21)	0.67 (0.42-1.01)	0.72 (0.42-1.06)	0.80 (0.42-1.23)	0.88 (0.51-1.50)	MP	2.82 (0.05->100)	0.95 (0.66-1.36)
029 (0.11-0.76)	0.40 (0.21-0.79)	0.50 (0.39-0.63)	0.52 (0.40-0.68)	0.52 (0.35-0.77)	0.53 (0.32-0.88)	0.62 (0.40-0.96)	0.62 (0.53-0.72)	0.62 (0.38-1.03)	0.62 (0.47-0.83)	0.64 (0.48-0.85)	0.68 (0.44-1.06)	0.76 (0.62-0.94)	0.84 (0.56-1.24)	0.95 (0.66-1.36)	PLB

Miura T et al. *Lancet Psychiatry* 2014;1: 352-59

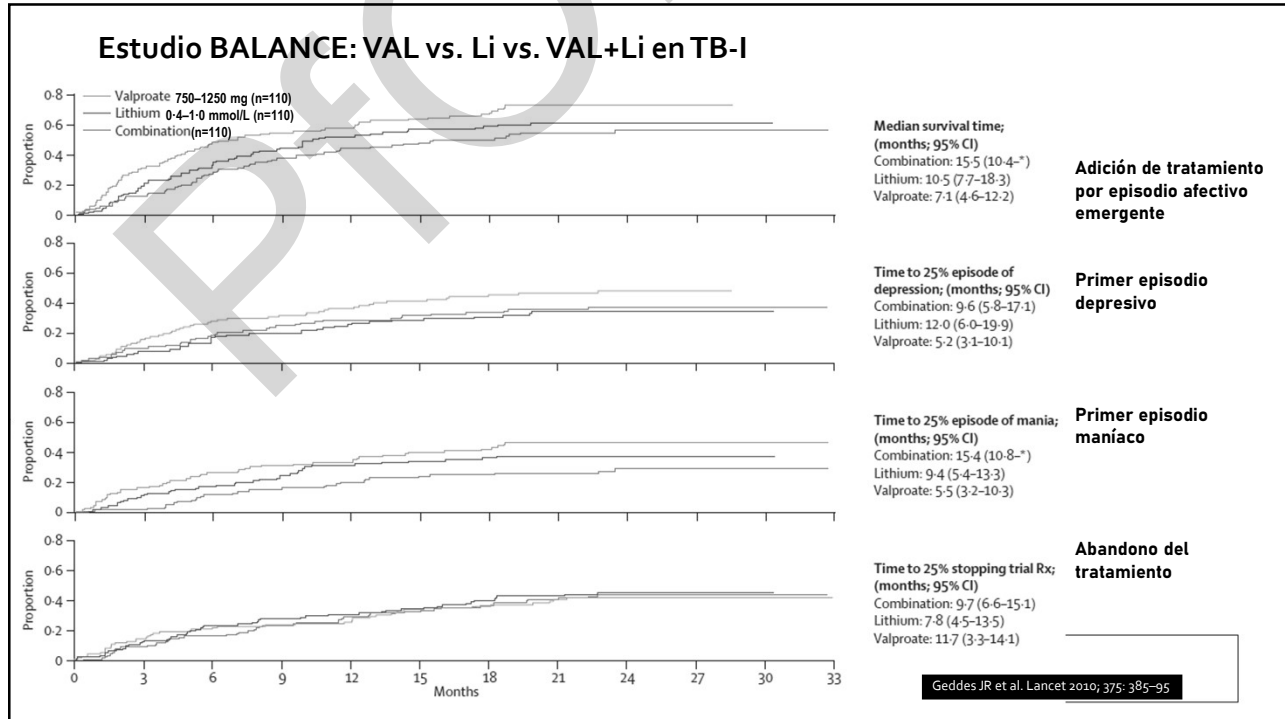
21



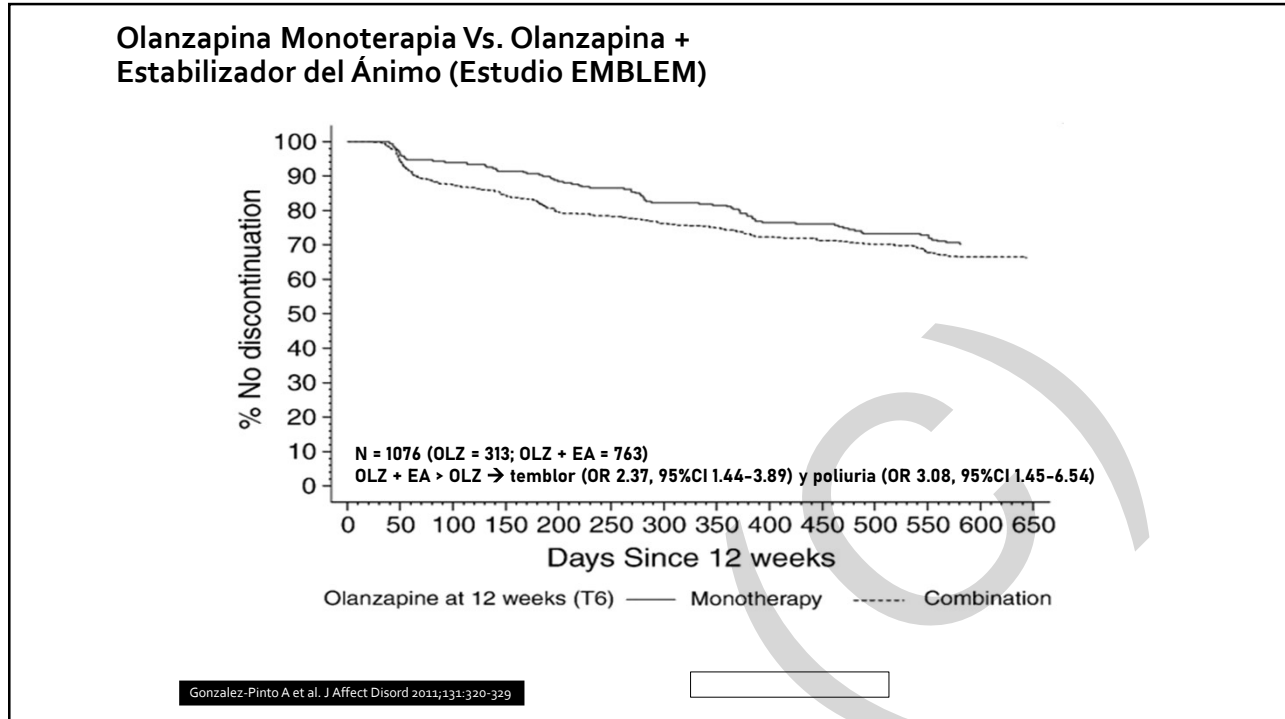
22



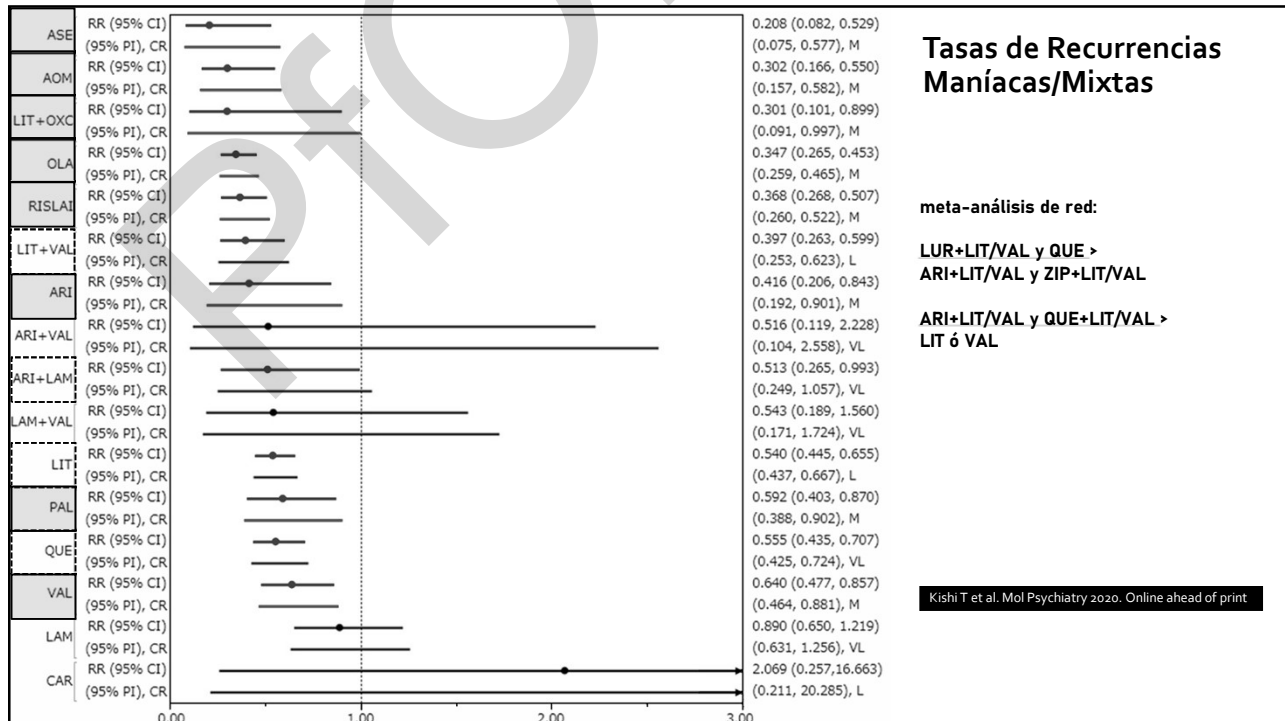
23



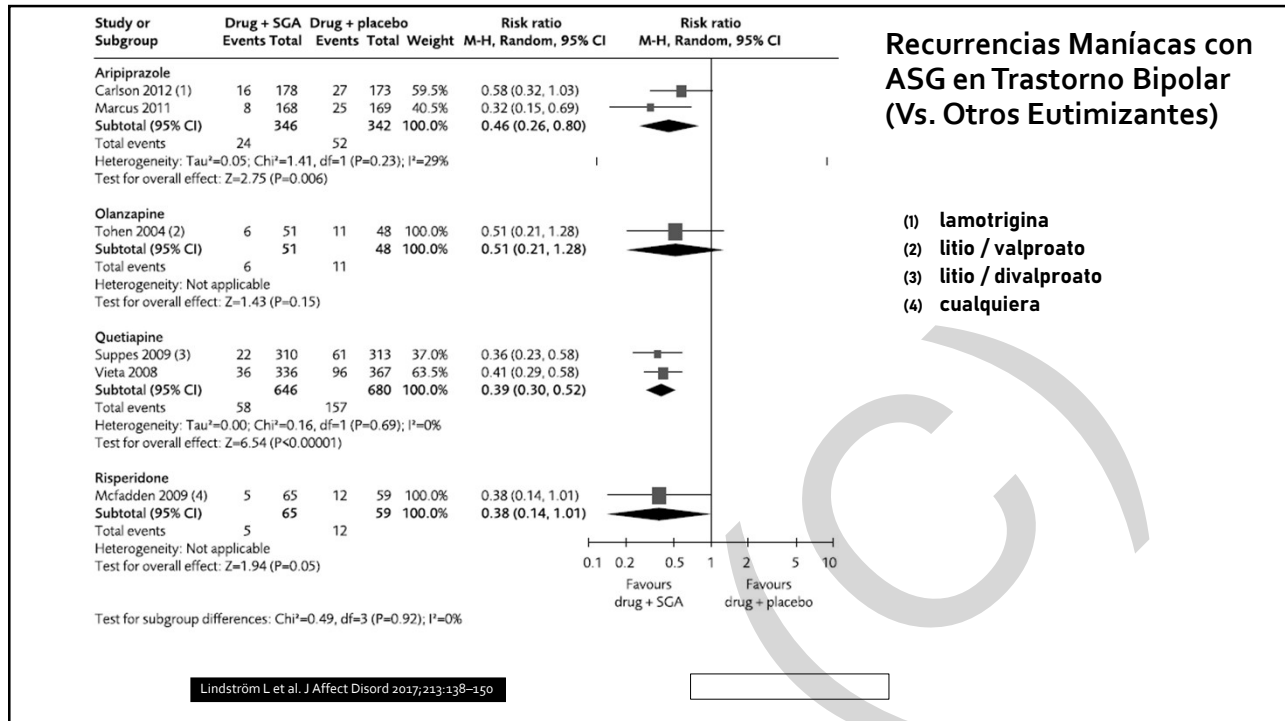
24



25



26



27

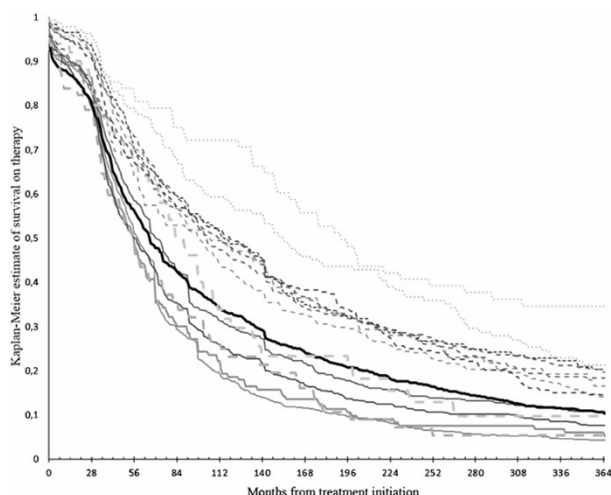
Manía con Síntomas Mixtos. Profilaxis con Eutimizantes

Agent(s)	Study		Definitions of mixed mania	Efficacy (time to relapse into)	
	Author, year, reference number	Method		Manic episode	Depressive episode
Atypical antipsychotics					
OLA	Tohen et al., 2006 ³⁶	Subgroup analysis	Mixed episode (DSM-IV)	>PLA, any mood episode	
	Tohen et al., 2009 ³⁷	Subgroup analysis	Mixed episode (DSM-IV)	>PLA	>PLA
QUE	Weisler et al., 2011 ³⁸	Subgroup analysis	Mixed episode (DSM-IV)	>PLA	>PLA
Mood stabilizers					
LI	Bowden et al., 2005 ³⁹	Subgroup analysis	Manic episode (DSM-III-R) with significant depressive symptoms defined by SADS-C depression subscale	=PLA	=PLA
	Weisler et al., 2011 ³⁸	Subgroup analysis	Mixed episode (DSM-IV)	>PLA	=PLA
DVP	Bowden et al., 2005 ³⁹	Subgroup analysis	Manic episode (DSM-III-R) with significant depressive symptoms defined by the SADS-C depression subscale	=PLA	=PLA
Combination					
ARP + LTG	Carlson et al., 2012 ⁴¹	Subgroup analysis	Mixed episode (DSM-IV-TR)	NR	>PLA + LTG
ARP + LI/VAL	Yatham et al., 2013 ⁴³	Subgroup analysis	Mixed episode (DSM-IV-TR)	>PLA*	=PLA
QUE + DVP/LI	Vieta et al., 2008 ⁴⁵	Subgroup analysis	Mixed episode (DSM-IV)	>PLA + DVP/LI	>PLA + DVP/LI
	Suppes et al., 2009 ⁴⁴	Subgroup analysis	Mixed episode (DSM-IV)	>PLA + DVP/LI	>PLA + DVP/LI
	Vieta et al., 2012 ⁴⁶	Pooled analysis	Mixed episode (DSM-IV)	>PLA + DVP/LI	>PLA + DVP/LI

Takeshirna M. CNS Spectr 2017;22:177-185

28

Estudio Sueco (N = 5713). Monoterapia Versus Terapia Combinada para el Tratamiento de Mantenimiento Posmanía



- Olanzapine
- Aripiprazole
- Quetiapine
- Valproate
- Lithium
- - Olanzapine + Quetiapine
- - Valproate + Aripiprazole
- - Valproate + Olanzapine
- - Valproate + Quetiapine
- - Lithium + Aripiprazole
- - Lithium + Valproate
- - Lithium + Quetiapine
- - Lithium + Olanzapine
- Lithium + Valproate + Olanzapine
- Lithium + Valproate + Quetiapine

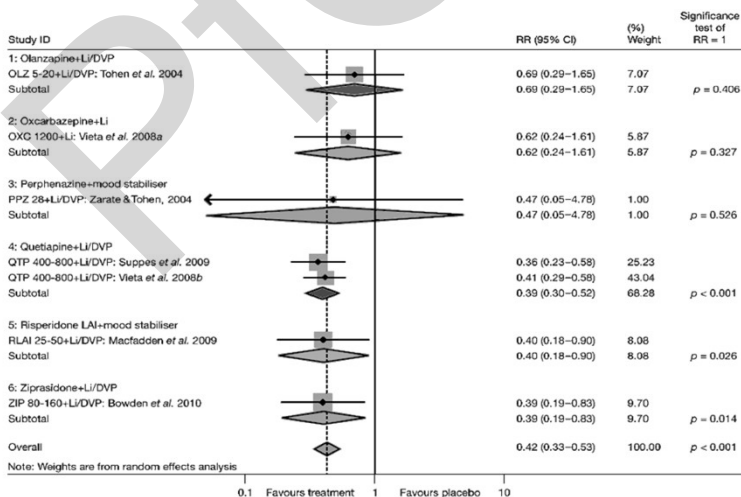
la mayoría de las terapias combinadas se asociaron con menores riesgos de fracaso del tratamiento en comparación con las monoterapias.

Los pacientes que combinan litio + valproato + quetiapina tuvieron el riesgo más bajo de fracaso del tratamiento (aHR=0,40; 0,30-0,54), seguidos de los pacientes que recibieron litio + valproato + olanzapina (aHR=0,55; 0,45-0,68)

Wingård L et al. Eur Neuropsychopharmacol 2019;29:691-700

29

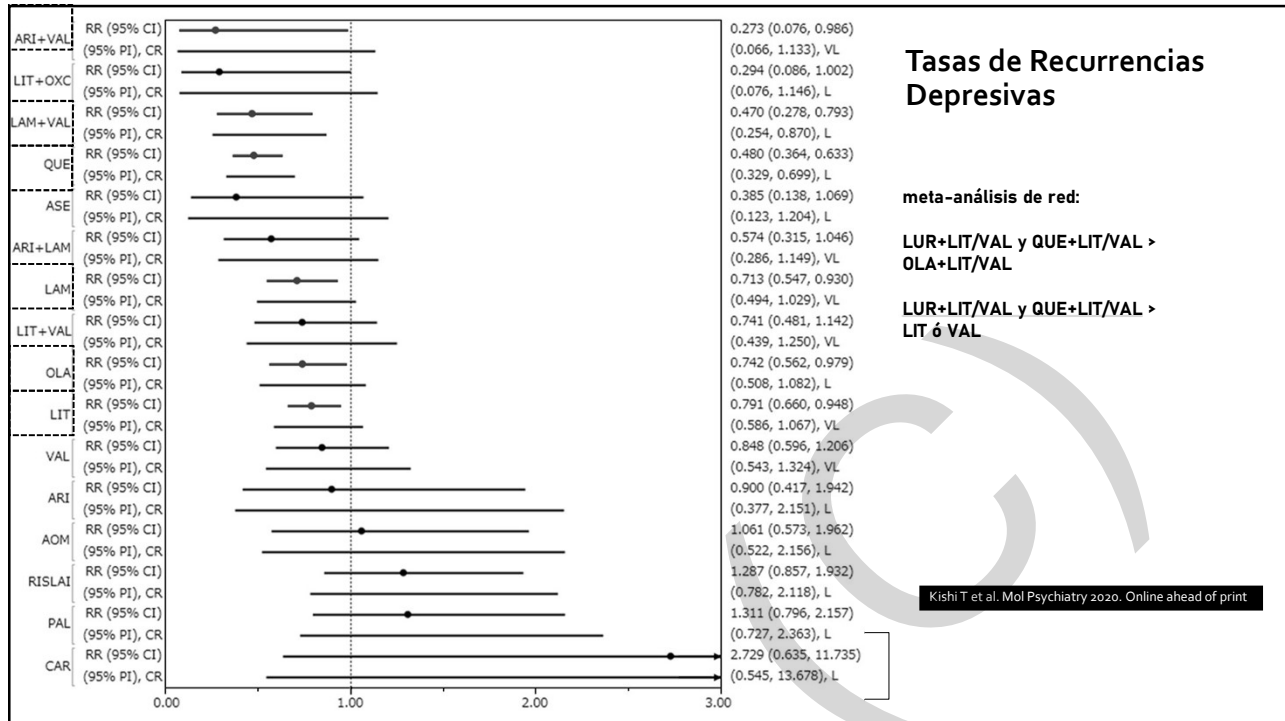
Terapia Combinada Versus Monoterapia en Prevención de Recurrencias Maníacas en TB (Estudios Enriquecidos)¹



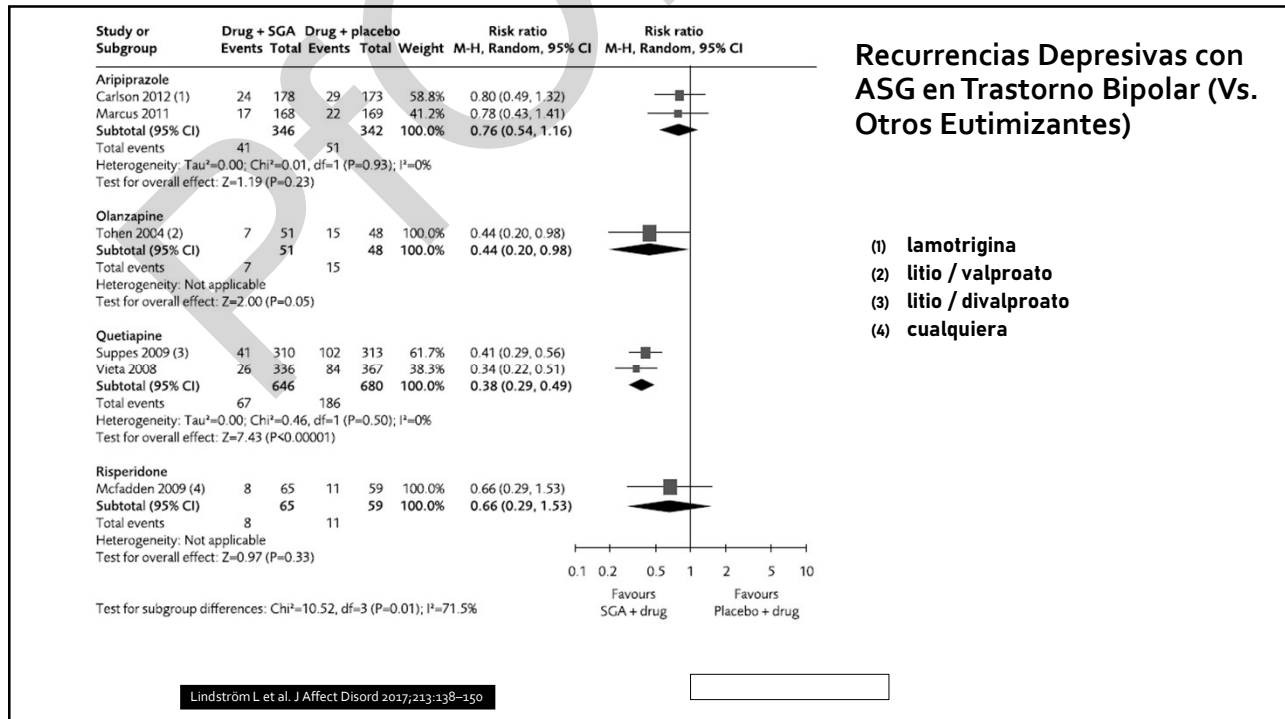
Aripiprazol+Li/DVP:²
HR = 0.35 (0.15-0.83)

1. Vieta E et al. Int J Neuropsychopharmacol 2011;14:1029-1049; 2. Marcus R et al. Bipolar Disord 2011;13:133-144

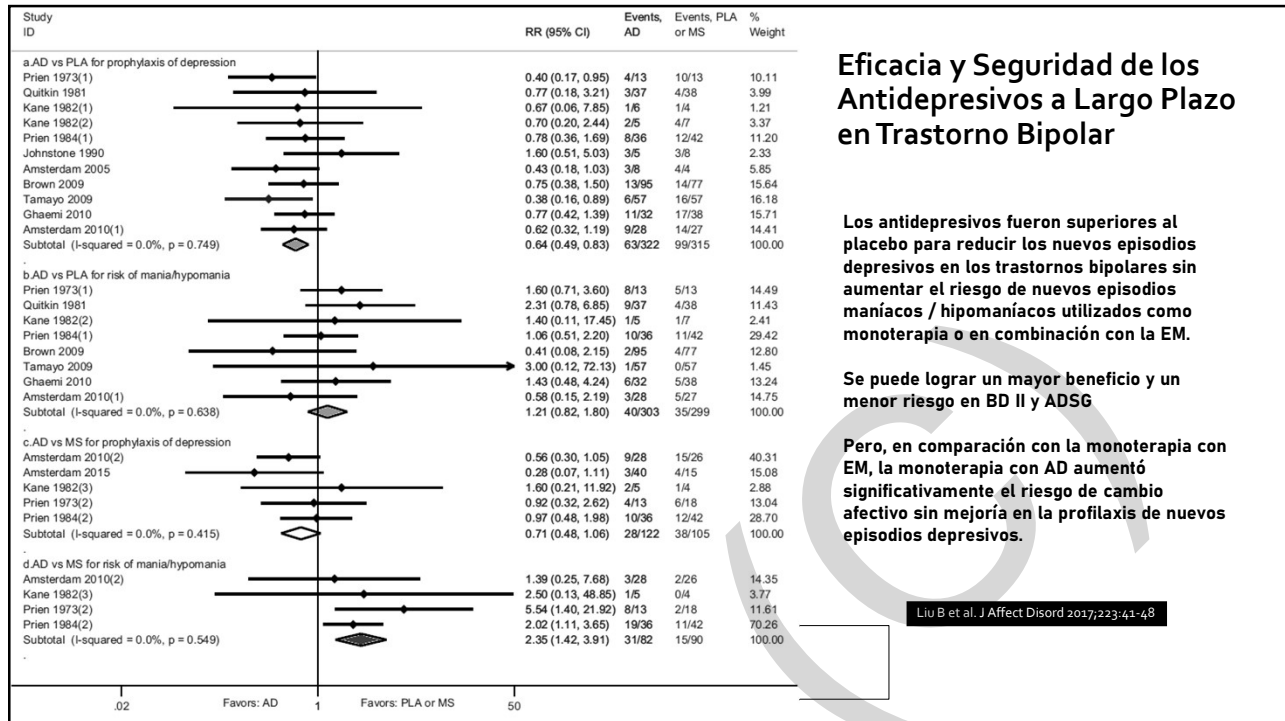
30



31



32



Eficacia y Seguridad de los Antidepresivos a Largo Plazo en Trastorno Bipolar

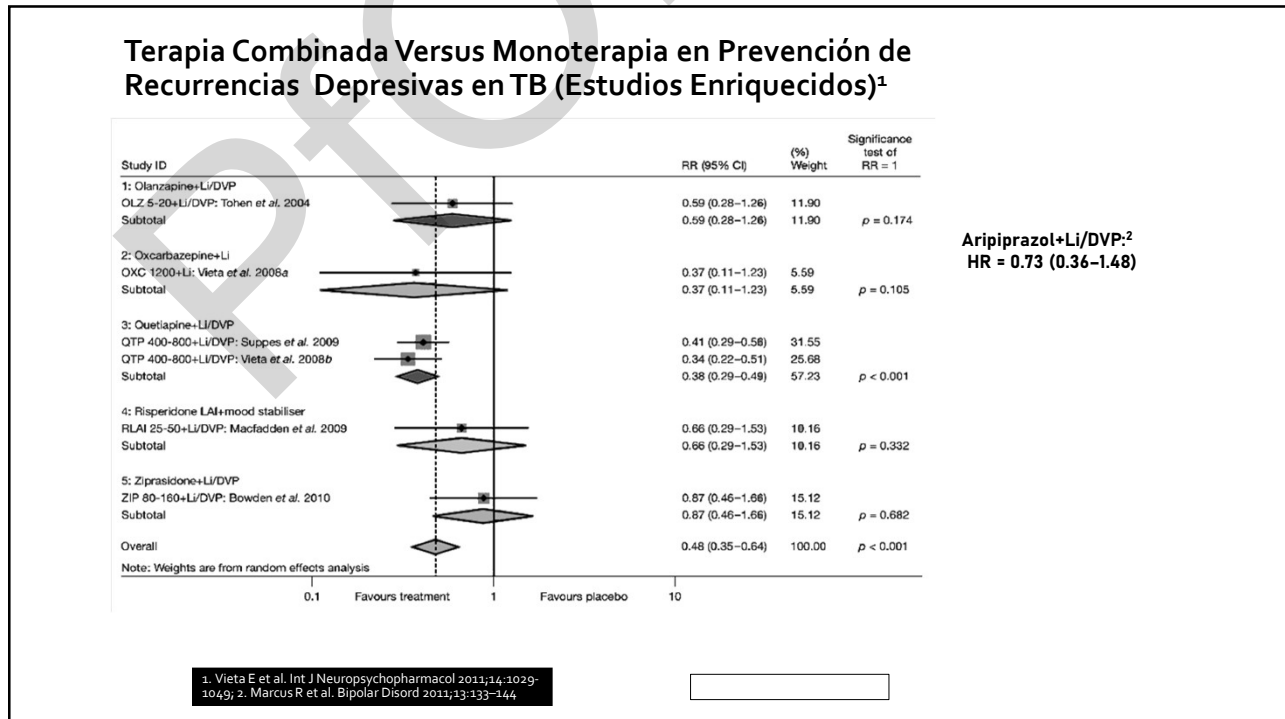
Los antidepresivos fueron superiores al placebo para reducir los nuevos episodios depresivos en los trastornos bipolares sin aumentar el riesgo de nuevos episodios maniacos / hipomaniacos utilizados como monoterapia o en combinación con la EM.

Se puede lograr un mayor beneficio y un menor riesgo en BD II y ADSG

Pero, en comparación con la monoterapia con EM, la monoterapia con AD aumentó significativamente el riesgo de cambio afectivo sin mejoría en la profilaxis de nuevos episodios depresivos.

Liu B et al. J Affect Disord 2017;223:41-48

33



Aripiprazol+Li/DVP:²
HR = 0.73 (0.36-1.48)

1. Vieta E et al. Int J Neuropsychopharmacol 2011;14:1029-1049; 2. Marcus R et al. Bipolar Disord 2011;13:133-144

34

Prevención de Recurrencias en Pacientes con Ciclado Rápido

Tratamiento	n	Duración	Prevención	MET
Aripiprazol	28	100 sem.	ARI > PLA	?
Olanzapina	90	52 sem.	NCR > CR (OLZ > PLA)	CR > NCR
Quetiapina	38	52 sem.	QUE > DIV (depr.)	NS
Carbamazepina	52	52 sem.	Li+CBZ > Li > CBZ	?
Lamotrigina	177	52 sem.	LTG > PLA (BPII)	?
Litio	31	26 sem.	Li = Li+DIV	?
Litio	60	140 sem.	Li = DIV	?

Conclusión:

La eficacia de aripiprazol y olanzapina en pacientes con ciclado rápido parece ir más allá de la fase aguda. La quetiapina y la lamotrigina parecen prevenir recurrencias depresivas en cicladores rápidos

Fountoulakis KN et al. Bipolar Disord 2013;15:115-137

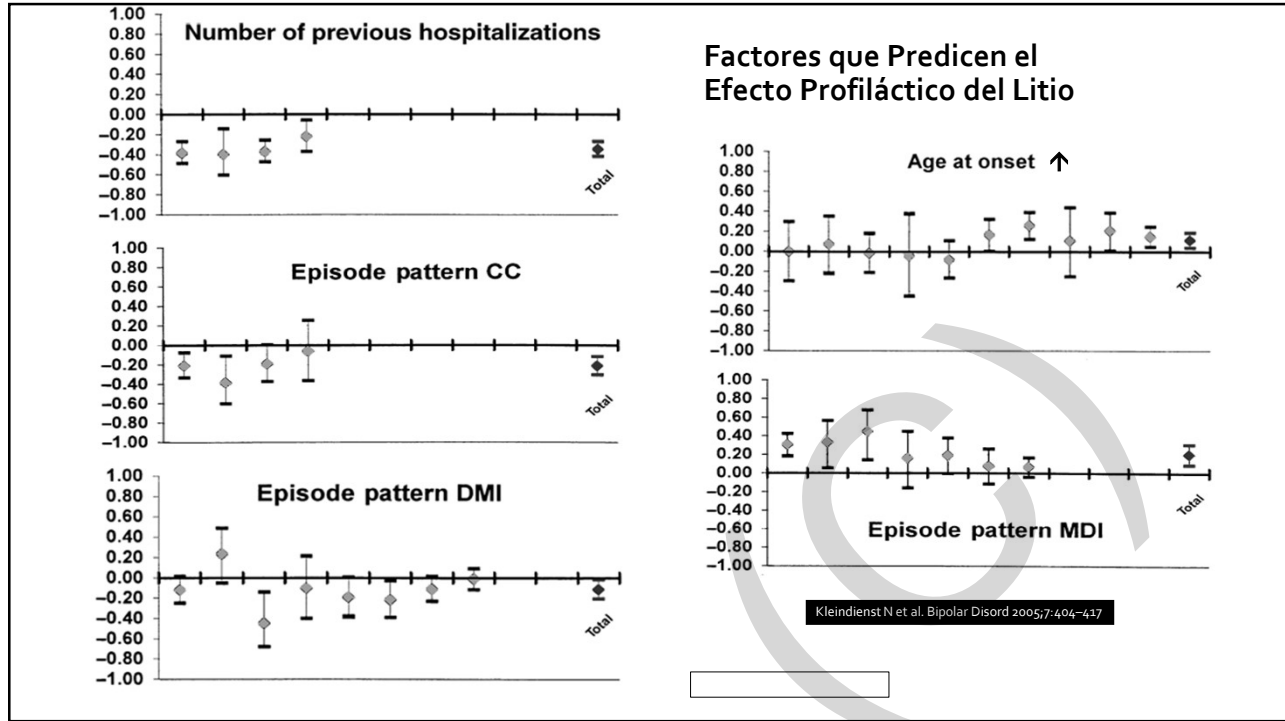
35

Riesgo de Hospitalización Psiquiátrica Versus Litio en Trastornos Bipolares (Análisis de Regresión; n=190,894)

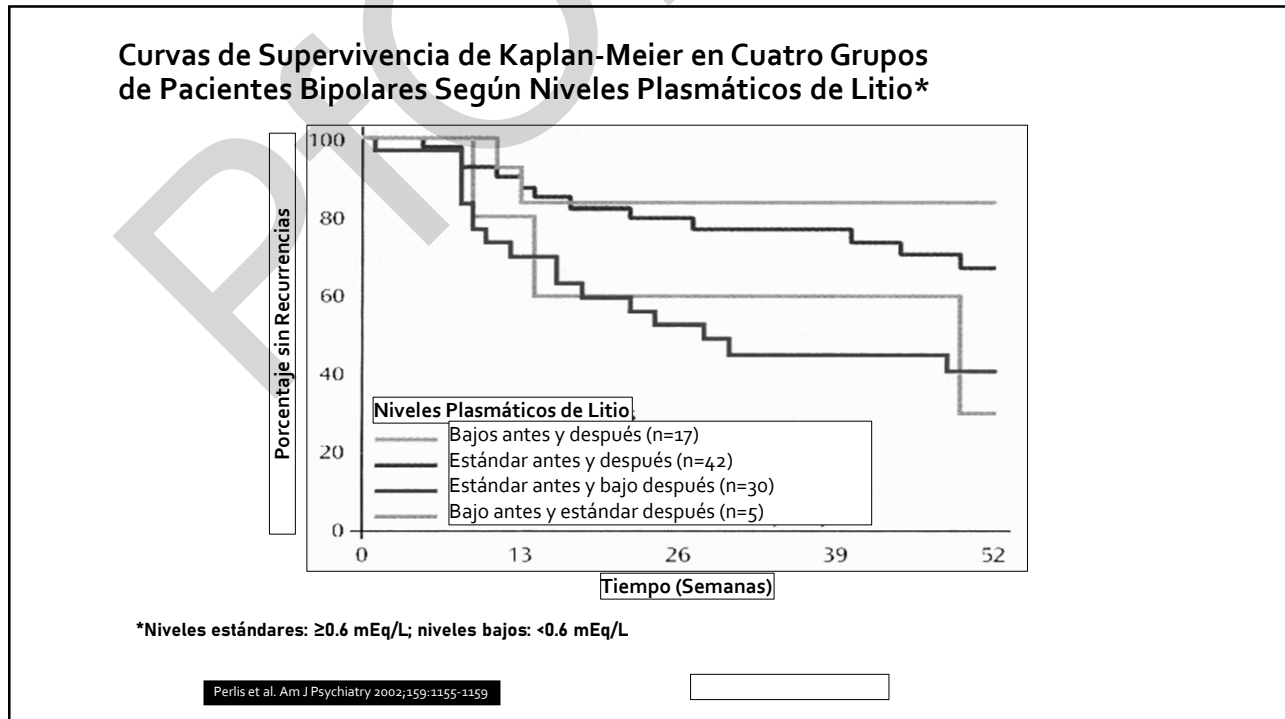
Variable	N	Relative risk of hospitalization	95% confidence interval
First-generation antipsychotics			
Haloperidol	529	1.57	1.19-2.06
Second-generation antipsychotics			
Clozapine	410	1.52	1.07-2.16
Paliperidone	369	1.26	0.87-1.83
Ziprasidone	3014	1.25	1.06-1.46
Asenapine	258	1.24	0.76-2.00
Risperidone	6373	1.12	0.98-1.27
Quetiapine	14 704	1.05	0.94-1.17
Olanzapine	4808	0.98	0.84-1.13
Lurasidone	649	0.98	0.69-1.39
Aripiprazole	10 080	0.80	0.70-0.90
Mood-stabilizing anticonvulsants			
Lamotrigine	25 637	0.94	0.84-1.04
Oxcarbazepine	4013	0.87	0.73-1.03
Carbamazepine	1826	0.84	0.66-1.06
Valproate	12 380	0.80	0.71-0.91

Nestsiarovich A et al. Bipolar Disord 2018;20:761-771

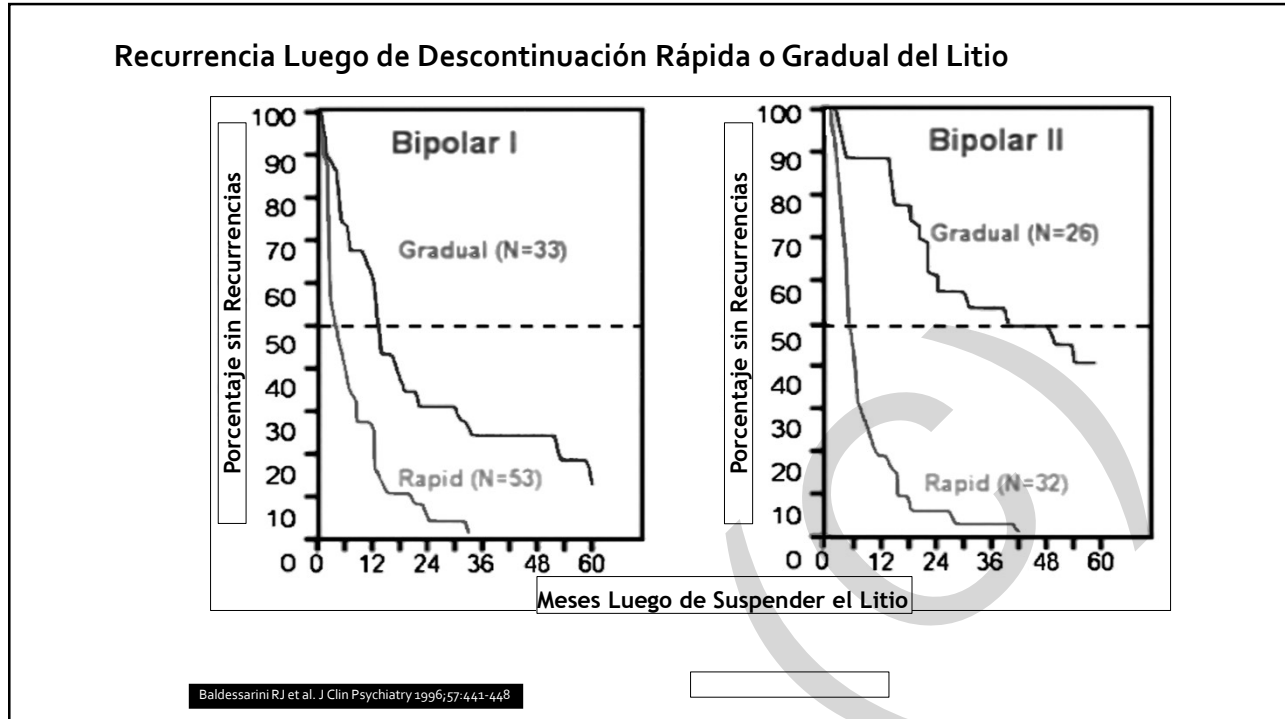
36



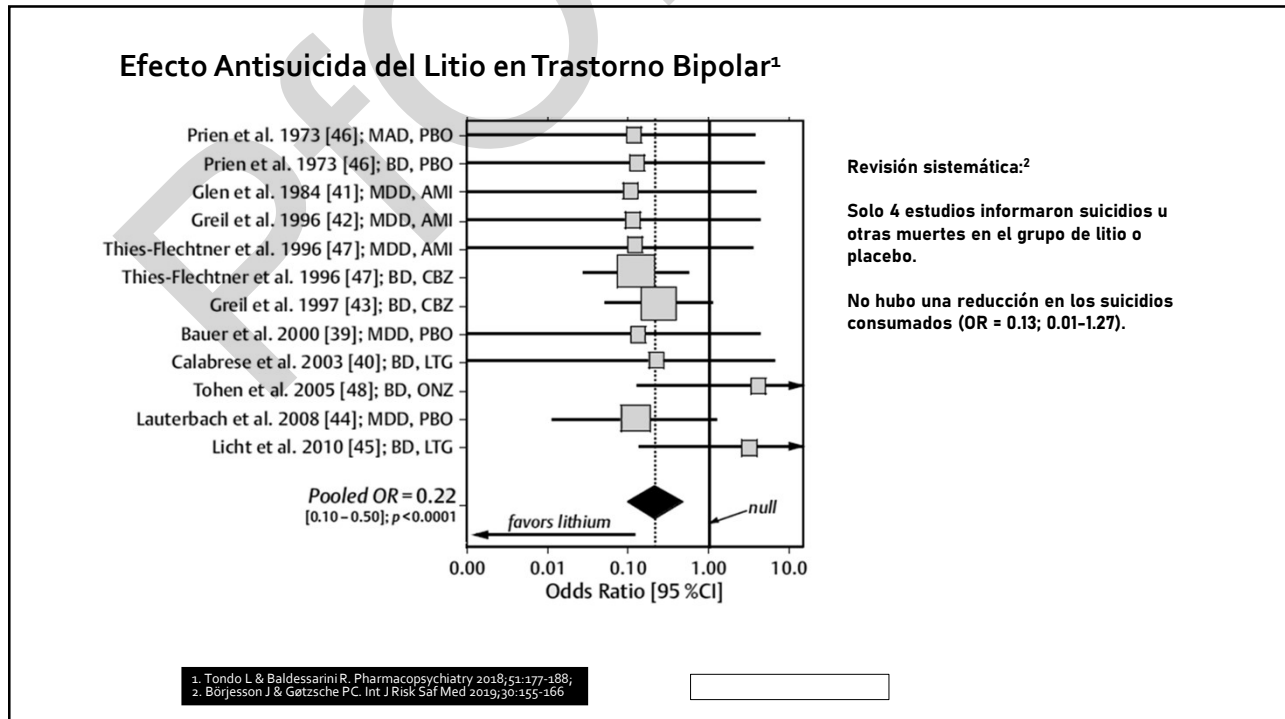
37



38



39



40

Efectos Adversos de los Estabilizadores del Ánimo

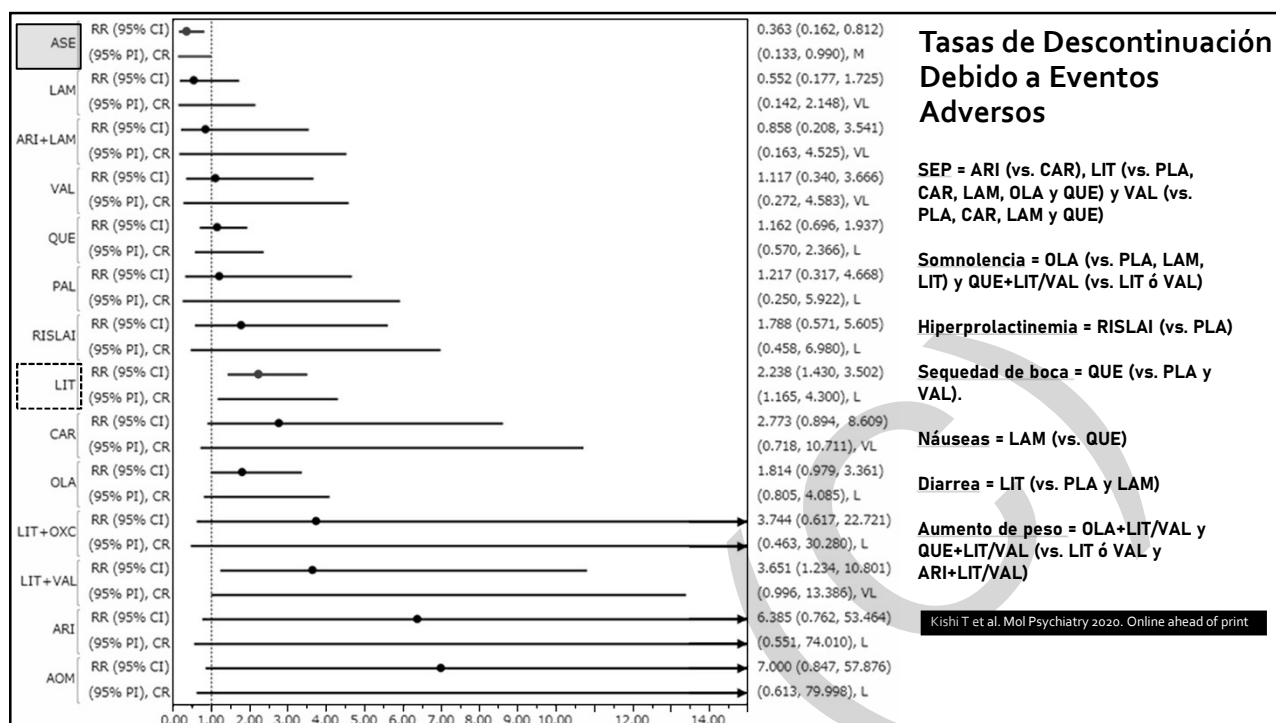
41

Eventos Adversos de los Estabilizadores del Ánimo

	Litio	VPA	CBZ	OXC	LTG	ASG
Polyiuria	+++					
GI	++	++	+	+	++	
Temblores	+++	++				++
Aumento de peso	+++	+++	+			+++
Cognitivos	++	+	+	+	+	
Rash	+		+++	+	+++	
Dism. Plaquetaria		++	++			
Agranulocitosis			++			
Anemia Aplástica			++			
Cefalea	--	--	±		+	
Mareo		+	++	++	++	
Somnolencia		+	+	+		+++
Hipotiroidismo	+					

Tamayo JM. Actas Esp Psiquiatr 2011;39:312-30

42



43

Aceptabilidad (Descontinuación por Eventos Adversos) de Tratamientos en Manía Aguda

Ranking	DAEs		≥7% WG		Self-reported Somnolence	
	Medications	NNH Mean (95% CI)	Medications	NNH Mean (95% CI)	Medications	NNH Mean (95% CI)
1	Carbamazepine	19 (9, 600)	Olanzapine	9 (7, 12)	Carbamazepine	5 (4, 9)
2	Haloperidol	21 (10, ∞, -204)	Quetiapine-IR	11 (6, 96)	Quetiapine-IR	7 (5, 14)
3	Cariprazine	22 (12, 105)	Asenapine	19 (14, 32)	Aripiprazole	8 (5, 15)
4	Lithium	22 (9, ∞, -49)	Quetiapine-XR	19 (10, 55)	Quetiapine-XR	8 (5, 18)
5	Divalproex	25 (14, 134)	Ziprasidone	21 (11, 933)	Haloperidol	8 (5, 24)
6	Ziprasidone	26 (14, ∞, -1870)	Risperidone	27 (12, 1454)	Risperidone	9 (6, 15)
7	Asenapine	28 (14, ∞, -546)	Divalproex	30 (16, 662)	Ziprasidone	9 (6, 17)
8	Aripiprazole	44 (19, ∞, -144)	Paliperidone	34 (18, ∞, -92)	Olanzapine	12 (9, 20)
9	Paliperidone	70 (22, ∞, -39)	Lithium	95 (15, ∞, -23)	Asenapine	12 (9, 20)
10	Olanzapine	113 (33, ∞, -66)	Cariprazine	240 (50, ∞, -72)	Divalproex	13 (9, 34)
11	Risperidone	144 (28, ∞, -45)	Haloperidol	-127 (37, ∞, -21)	Paliperidone	17 (9, ∞, -176)
12	Quetiapine-IR	-37 (69, ∞, -11)	Aripiprazole	-78 (191, ∞, -30)	Cariprazine	23 (11, 702)
13	Quetiapine-XR	-21 (461, ∞, -10)				

Bai Y et al. J Clin Psychopharmacol 2020;40:167-179

44

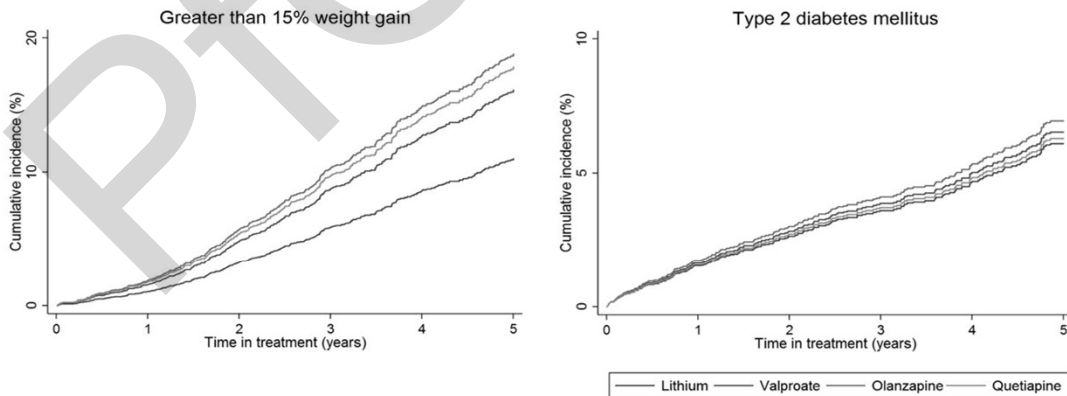
Aceptabilidad (Descontinuación por Eventos Adversos) de Tratamientos en Depresión Bipolar

Ranking	Medications	DAEs	≥7% WG	Self-reported Somnolence		
		NNH Mean (95% CI)	Medications	NNH Mean (95% CI)	Medications	NNH Mean (95% CI)
1	QTP-IR 600 mg/d	11 (8, 18)	Olanzapine	5 (4, 6)	QTP-XR 300 mg/d	3 (3, 4)
2	Aripiprazole	14 (9, 36)	OFC	5 (3, 8)	QTP-IR 300 mg/d	6 (5, 8)
3	QTP-XR 300 mg/d	17 (11, 46)	QTP-IR 600 mg/d	15 (11, 25)	QTP-IR 600 mg/d	7 (5, 9)
4	Ziprasidone	23 (12, ∞, -1488)	QTP-XR 300 mg/d	17 (10, 39)	Olanzapine	8 (6, 12)
5	QTP-IR 300 mg/d	25 (15, 91)	QTP-IR 300 mg/d	27 (17, 73)	Ziprasidone	8 (6, 12)
6	Lamotrigine	27 (14, 514)	Lurasidone	55 (24, ∞, -89)	OFC	12 (5, 326)
7	Olanzapine	32 (17, 578)	Aripiprazole	69 (22, ∞, -67)	Lithium	20 (9, ∞, -94)
8	Cariprazine	87 (20, ∞, -28)	Ziprasidone	76 (30, ∞, -124)	Aripiprazole	29 (14, ∞, -6789)
9	Lithium	181 (13, ∞, -16)	Cariprazine	88 (23, ∞, -28)	Lamotrigine	57 (19, ∞, -52)
10	Lurasidone	-495 (25, ∞, -19)	Lithium	-112 (26, ∞, -17)	Cariprazine	61 (20, ∞, -30)
11	OFC	-37 (30, ∞, -17)			Lurasidone	79 (20, ∞, -30)

Bai Y et al. J Clin Psychopharmacol 2020;40:167-179

45

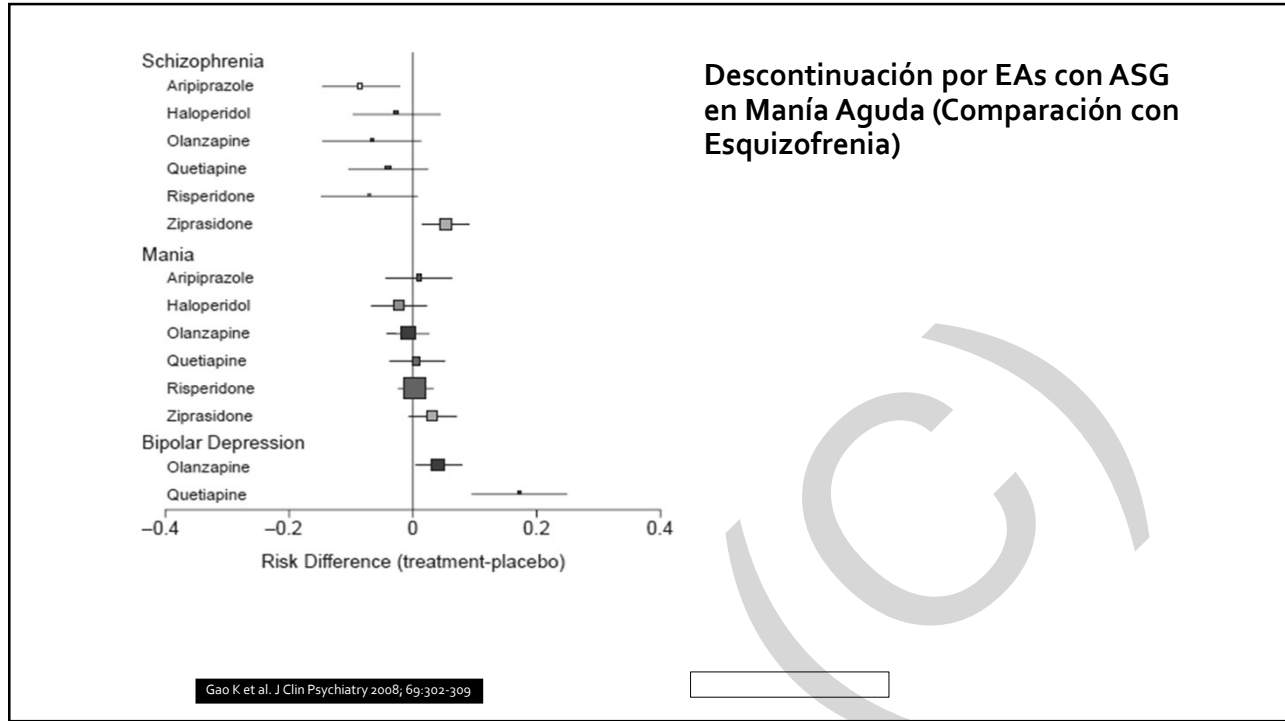
Cambios Metabólicos con Eutimizantes (Estudio Naturalístico)



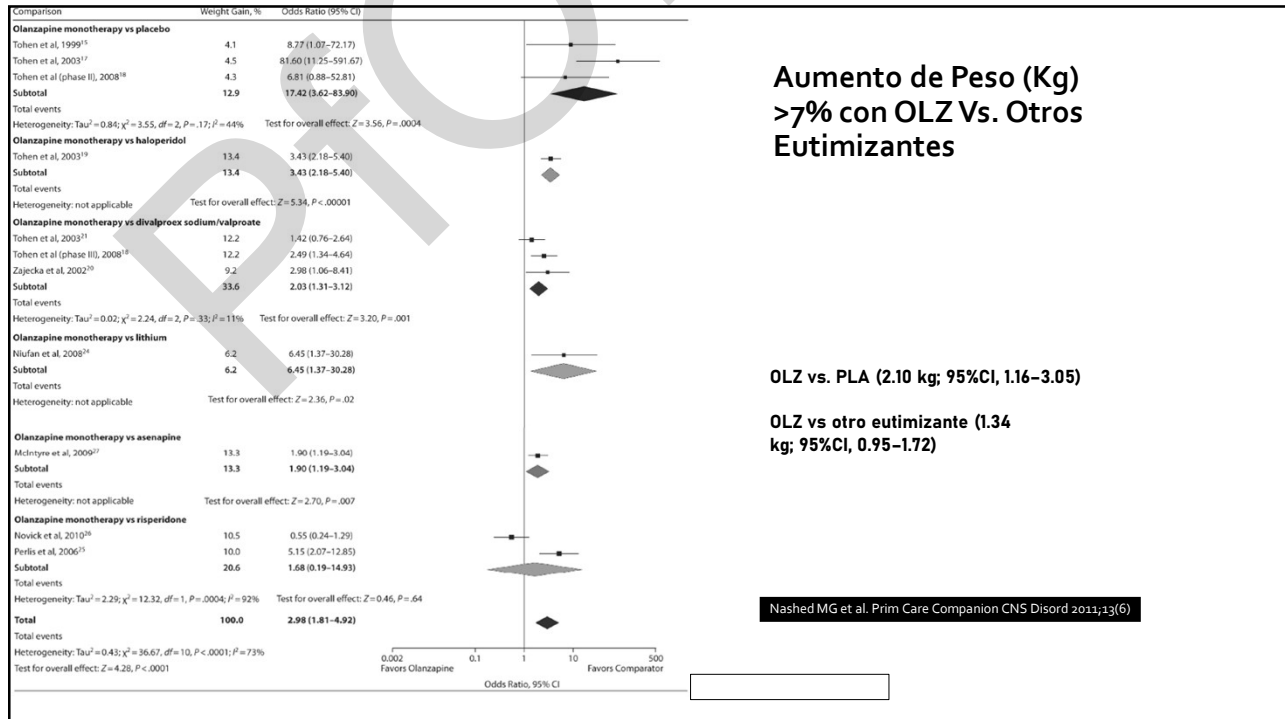
estudio de cohortes:	litio (n = 2148),	valproato (n = 1670),	olanzapina (n = 1477)	o quetiapina (n = 1376)
Ganancia de peso - aHR (95%CI):	1	1.62 (1.31-2.01)	1.84 (1.47-2.30)	1.67 (1.24-2.20)
Diabetes tipo 2 - aHR (95%CI):	1	1.08 (0.83-1.42)	1.20 (0.89-1.61)	0.94 (0.65-1.35)

Hayes JF et al. PLoS Med 2016;13(8): e1002058

46



47



48

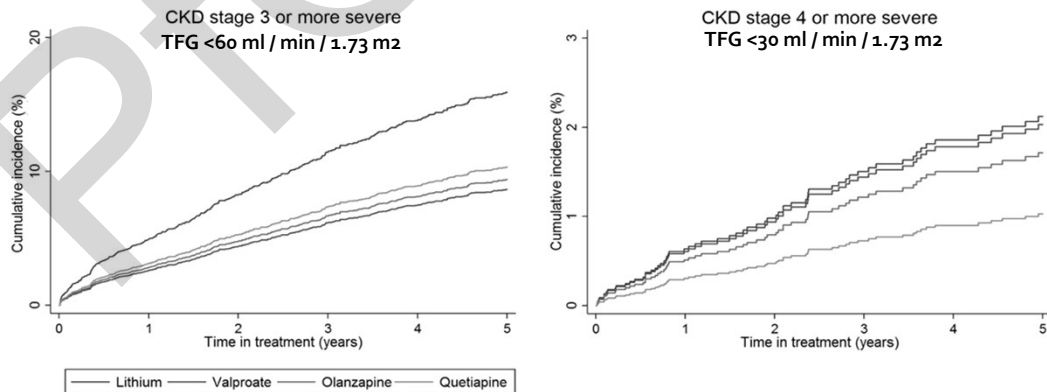
Eventos Adversos del Litio. Meta-Análisis

- Reducción en la capacidad para concentrar la orina en un 15% (-158-43 mOsm/kg; $p < 0.0001$).
- Leve incremento en el riesgo de falla renal (0.5% de los paciente recibieron terapia de remplazo renal).
- Hipotiroidismo versus placebo (OR = 5.78; 2.00-16.67) y aumento de la TSH (4.00 iU/mL; $p < 0.0001$).
- Aumento del Ca^{++} sérico (+0.09 mmol/L; $p = 0.009$) y de la hormona paratiroidea (+7.32 pg/mL; $p < 0.0001$).
- Ganancia de peso versus placebo (OR = 1.89; 1.27-2.82), pero menor que con olanzapina.
- Temblor postural (temblor fisiológico exagerado). Responde a β -bloqueadores, BZDs, gabapentina y topiramato.²
- Malformaciones cardíacas (OR [MA] = 1.86; 1.16-2.96) [< 0.64 mEq/L sin malformaciones cardíacas]³ y aborto espontáneo (OR [MA] = 3.77; 1.15-12.39)⁴

McKnight RF. Lancet 2012; 379: 721-28; 2. Baek JH et al. Acta Psychiatr Scand 2014; 129: 17-23; 3. Fornaro M et al. Am J Psychiatry 2020; 177: 76-92; 4. Grigoriadis S et al. Can J Psychiatry 2020; 65: 821-834

51

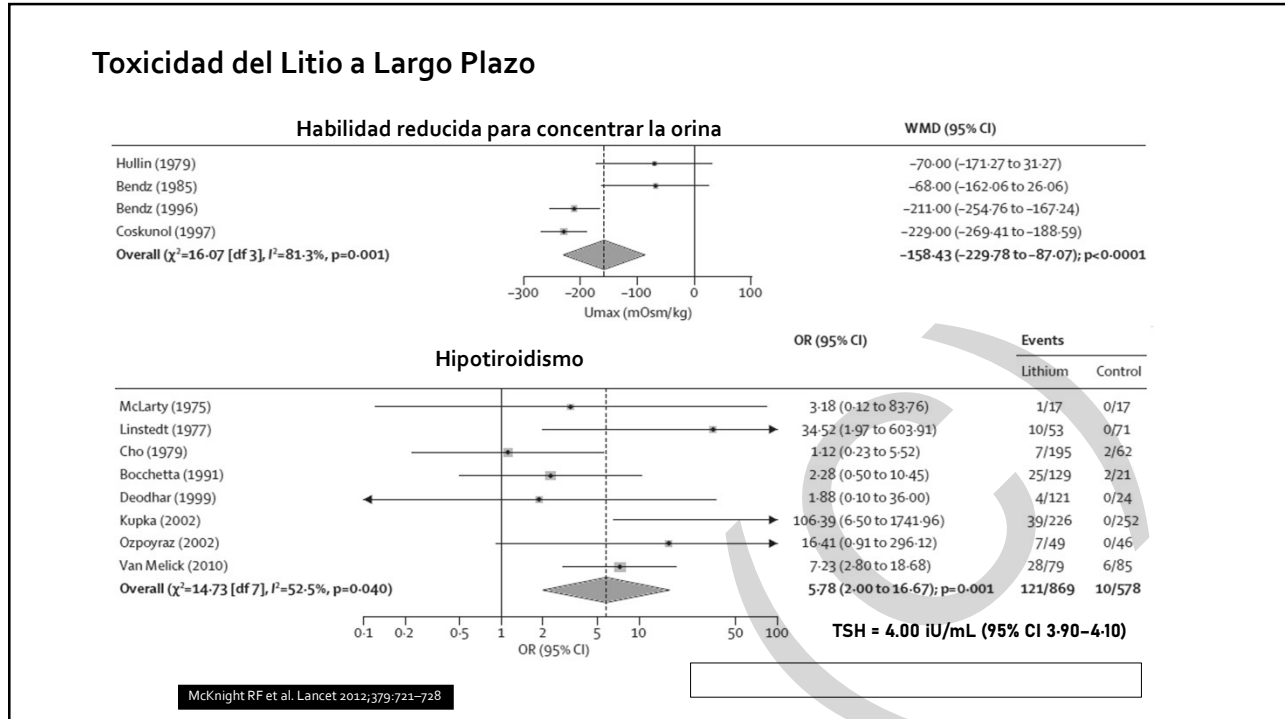
Alteración en Función Renal con Eutimizantes



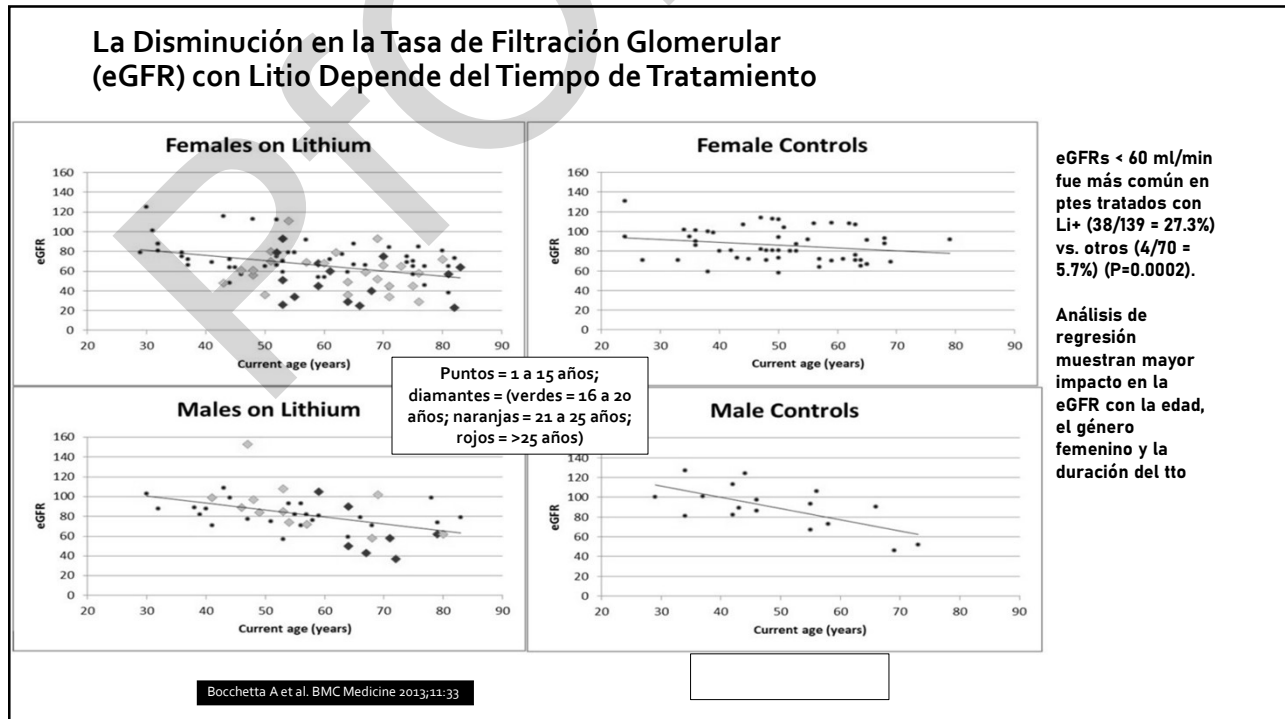
estudio de cohortes: litio (n = 2148), valproato (n = 1670), olanzapina (n = 1477) o quetiapina (n = 1376)
 CKD 3 - aHR (95%CI): 1 0.56 (0.45-0.69) 0.57 (0.45-0.71) 0.62 (0.47-0.80)
 CKD 4 - aHR (95%CI): 1 0.94 (0.59-1.50) 0.65 (0.37-1.12) 0.67 (0.33-1.37)

Hayes JF et al. PLoS Med 2016; 13(8): e1002058

52

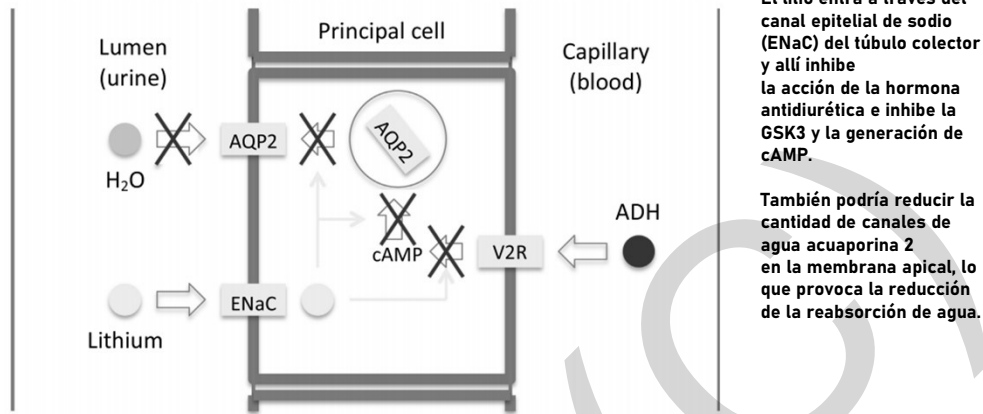


53



54

Revisión Sistemática para la Prevención y el Manejo de los Efectos Secundarios Renales de la Terapia con Litio



Schoot TS et al. Eur Neuropsychopharmacol 2020;31:16-32

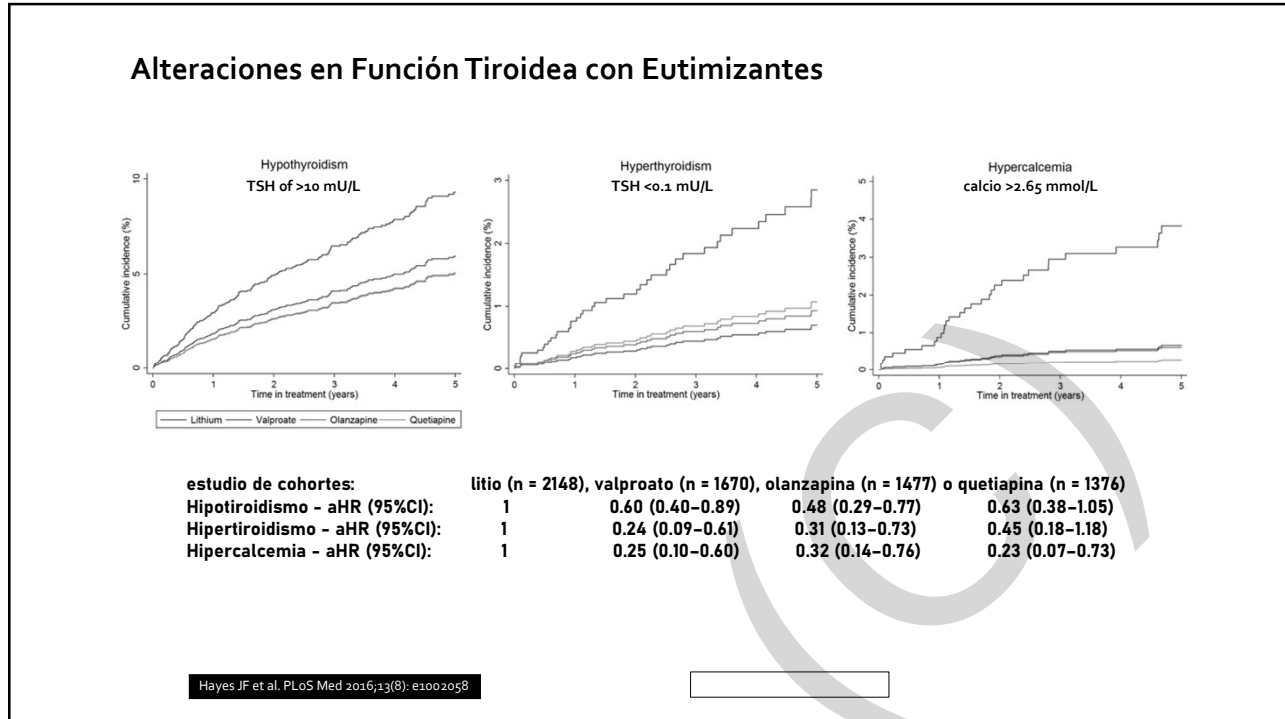
55

Revisión Sistemática para la Prevención y el Manejo de los Efectos Secundarios Renales de la Terapia con Litio

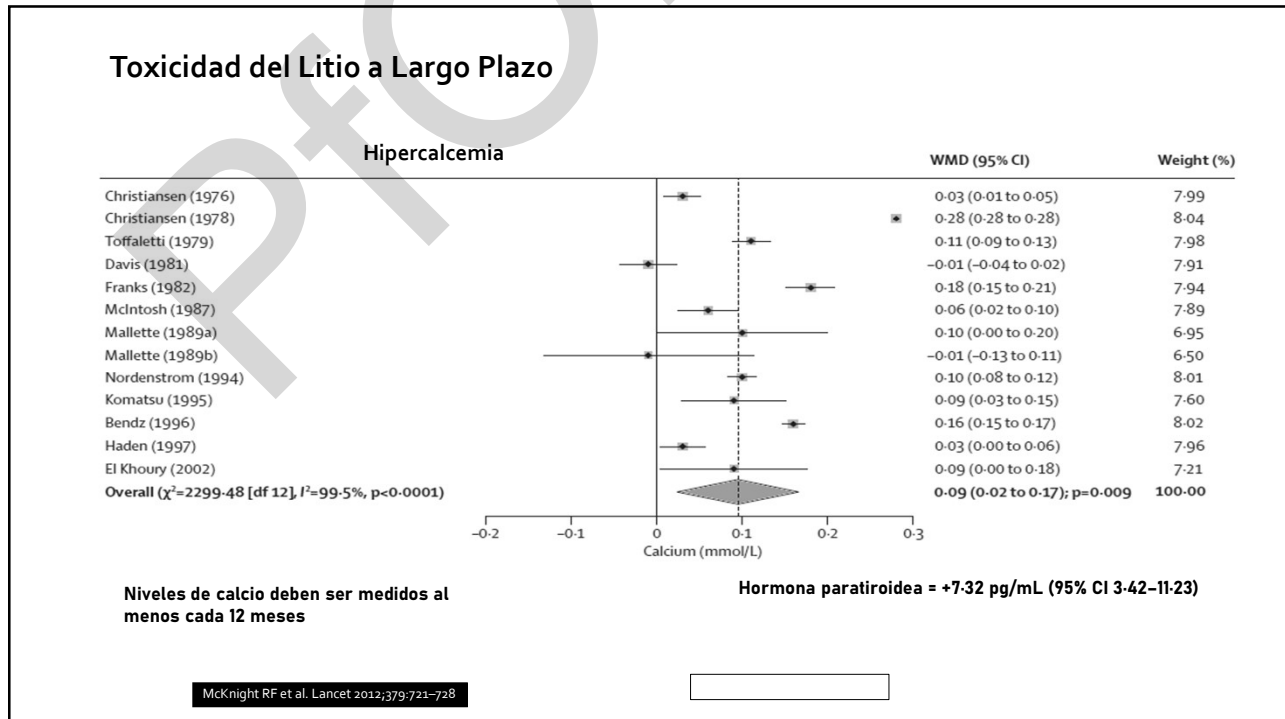
- Usar un horario de dosificación de una vez al día
- Mantener el nivel de litio sérico más bajo que sea efectivo
- Prevenir la intoxicación por litio (aguda y crónica)
- Monitorear el nivel de litio en suero, creatinina, tasa de filtración glomerular (TFG) y calcemia, y la proporción de albúmina / creatinina en orina, al menos una vez por año.
- Detección oportuna de diabetes insípida nefrogénica (Li-NDI):
 - Síntomas: poliuria, nicturia, sed (nocturna)
 - Recolección de orina de 24 horas en pacientes sintomáticos y pacientes asintomáticos con hipernatremia
- Referencia al nefrólogo en caso de:
 - (Sospecha) Li-NDI
 - TFG <60 ml / min
 - Relación albúmina / creatinina > 3 mg / mmol
 - Disminución de la TFG > 2 ml / min por año.

Schoot TS et al. Eur Neuropsychopharmacol 2020;31:16-32

56

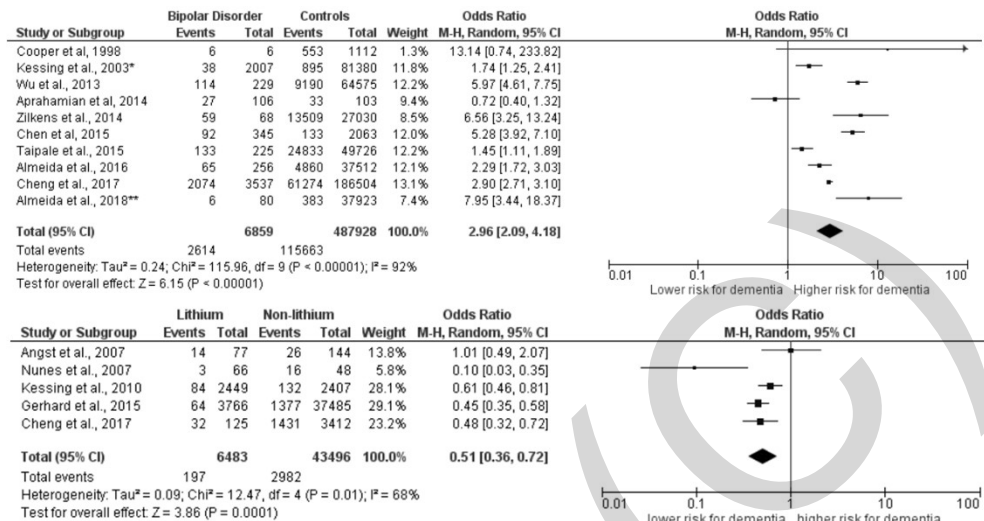


57



58

Riesgo de Demencia en Trastorno Bipolar y Efecto Protector del Litio



Velosa J et al. Acta Psychiatr Scand 2020;141:510-521

59

Impacto en Funciones Cognitivas con Eutimizantes en Trastorno Bipolar

- **LITIO:**
 - Metaanálisis (n=12) = impacto negativo menor en la función cognitiva (aprendizaje verbal, memoria y creatividad en pacientes con remisión)
 - Revisión = impacto negativo en la velocidad psicomotora
 - En pacientes que se recuperan de su primer episodio de manía, el litio mejoró la fluidez verbal pero la quetiapina no.
 - En los 3 meses posteriores a un primer episodio maníaco o mixto, el litio funcionó mejor en tareas de memoria de trabajo que el valproato, pero ambos tratamientos
 - En pacientes con depresión bipolar, el litio se ha asociado a déficits cognitivos en procesamiento afectivo y atención sostenida, en comparación con pacientes no medicados

Xu N et al. CNS Drugs 2020;34:29-46

60

Impacto en Funciones Cognitivas con Eutimizantes en Trastorno Bipolar

- **LAMOTRIGINA:**
 - En pacientes bipolares pediátricos, la lamotrigina se asoció con mejoras significativas en la memoria de trabajo y verbal
 - En comparación con carbamazepina y valproato, la lamotrigina tiene el mayor impacto positivo en la función cognitiva.
- **VALPROATO:**
 - Mayores déficits en el procesamiento afectivo y atención sostenida
 - En general, se asocia con una peor función cognitiva en comparación con otros anticonvulsivantes y litio.
- **CARBAMAZEPINA:**
 - Los déficits cognitivos incluyen deterioro de la memoria, poca atención y reducción de la fluencia verbal (datos en epilepsia)
 - En bipolares, los déficits cognitivos son menos profundos y más estables con la formulación de liberación controlada que una formulación estándar

Xu N et al. CNS Drugs 2020;34:29-46

61

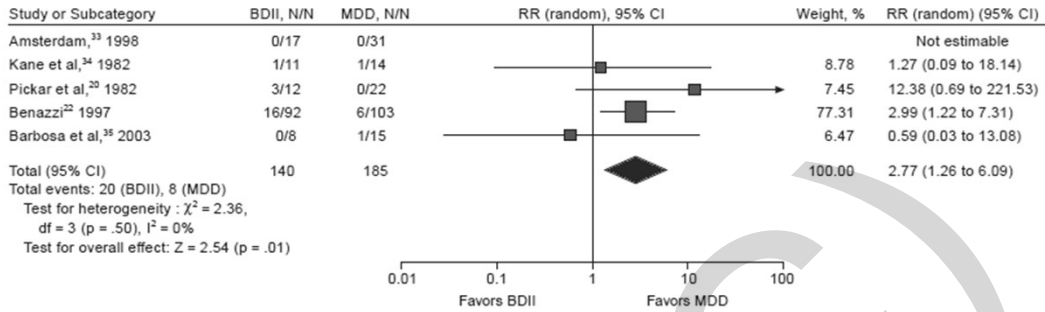
Impacto en Funciones Cognitivas con Eutimizantes en Trastorno Bipolar

- **QUETIAPINA:**
 - efectos cognitivos adversos más rápidos que con risperidona
 - Pero, a largo plazo, se asocia con un perfil cognitivo superior respecto a otros ASG
- **OLANZAPINA:**
 - En pacientes con manía aguda, la olanzapina mejora el razonamiento, la resolución de problemas, la memoria y la función cognitiva general en comparación con divalproato
 - Sin embargo, en comparación con la quetiapina, se ha informado que la olanzapina está asociada con más alteraciones en memoria verbal
- **RISPERIDONA:**
 - En fase de mantenimiento se asocia a mejor funcionamiento ocupacional y más flexibilidad cognitiva que con el uso de APG
 - Sin embargo, los déficits en la función ejecutiva y el aprendizaje verbal asociados con risperidona son menos aceptables que los observados con otros ASG
- **ARIPIPAZOL:**
 - En adolescentes y jóvenes, se asocia con una mejoría en atención y función ejecutiva, mientras que no hay cambios observados en adultos

Xu N et al. CNS Drugs 2020;34:29-46

62

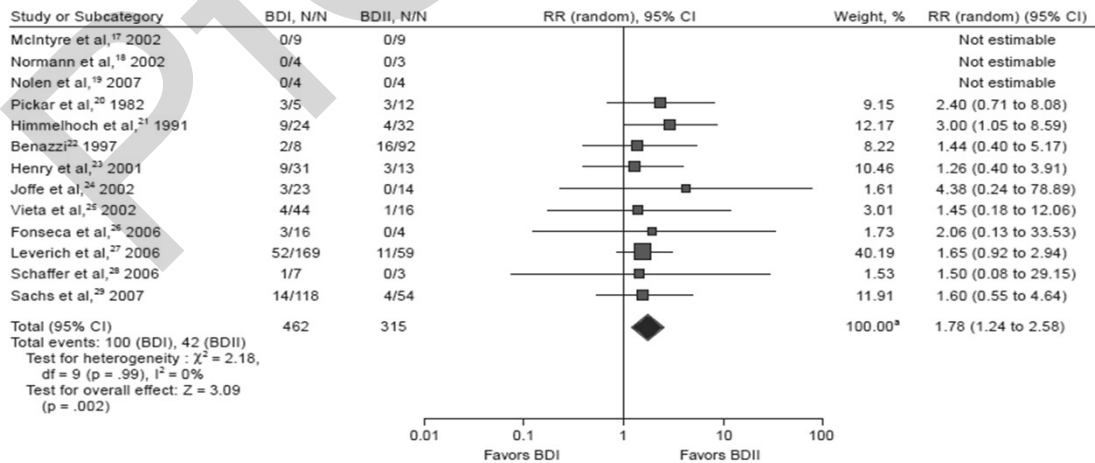
Mania Emergente con Antidepresivos (TBII vs TDM)



Bond DJ et al. J Clin Psychiatry 2008;69:1589-1601

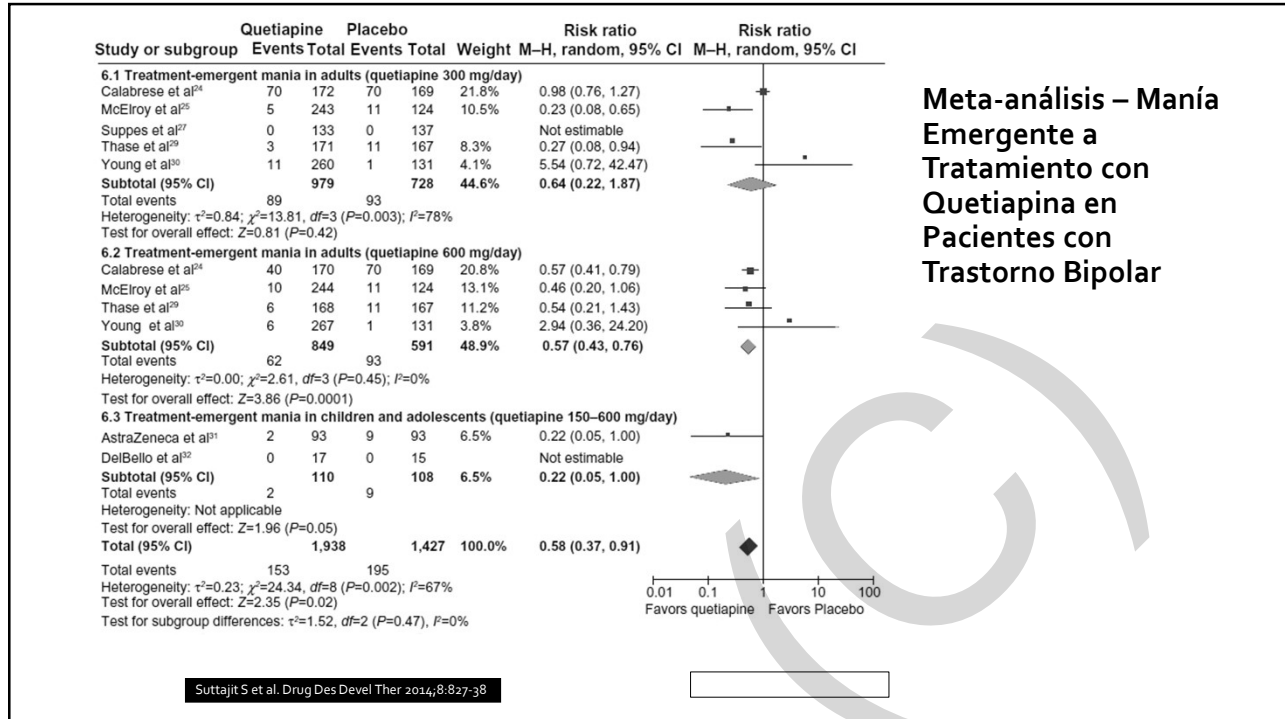
63

Manía Emergente con Antidepresivos (TBI vs TBII)

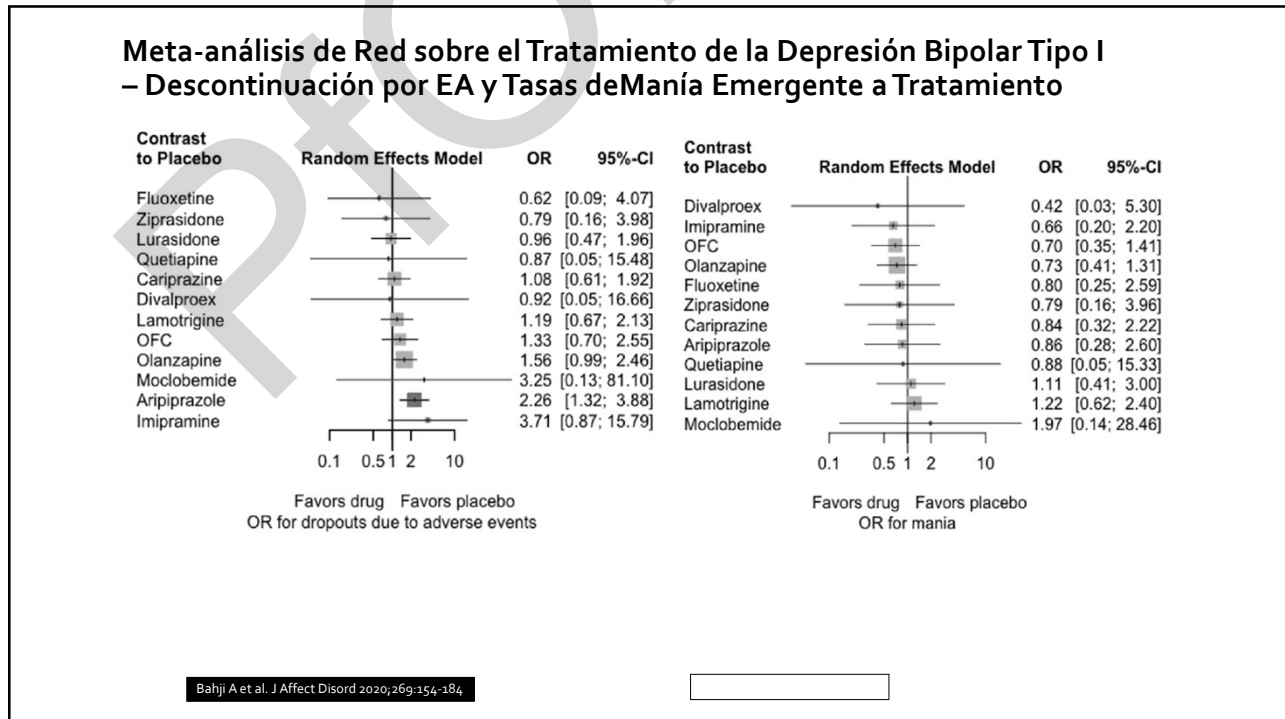


Bond DJ et al. J Clin Psychiatry 2008;69:1589-1601

64



65



66

Meta-análisis sobre el Riesgo de Manía Emergente a Tratamiento con Antidepresivos en Depresión Bipolar

- Los únicos factores clínicos asociados a riesgo significativo de manía emergente a tratamiento en pacientes con depresión bipolar son:
 - monoterapia con AD
 - Uso de antidepresivos tricíclicos

Risk Factor	No. Studies	Meta-analysis				
		I ²	MD	OR	95% CI	z
Age of onset	9	0	-0.41		-1.31 to 0.48	-0.9
Sex	12	35.3		1.22	1 to 1.48	1.97
BD diagnosis	7	39.3		0.94	0.7 to 1.25	-0.44
No. prior manic episodes	5	80.9	-0.24		-1.78 to 1.3	-0.3
No. prior depressive episodes	5	0	1.42		0.54 to 2.3	3.16

Melhuish Beapre LM et al. J Clin Psychopharmacol 2020;40:180-185

67

Mania Emergente con Antidepresivos vs. Historia Natural del TB

Years	1900–1909	1910–1919	1920–1929	1930–1939	1940–1949	1953–1957	1958–1964	1970–1971	1980–1981	Total
Unipolar disorder (numbers)	100	100	91	94	94	94	266	72	76	987
Switches (numbers)	3	4	3	2	4	1	12	4	3	36
Switches (%)			1900–1957: 3.0*				1958–1981: 4.6*			3.7
Bipolar disorder (numbers)	–	–	9	3	6	6	43	28	24	119
Switches (numbers)			1	–	3	3	13	9	6	35
Switches (%)			1920–1957: 29.2				1958–1981: 29.5			29.4

*P = 0.4. Data from 1920 to 1981 are published in Angst (16); data from 1900 to 1919 are in part published in Angst et al. (17).

Conclusiones:

Los antidepresivos en combinación con eutimizantes en pacientes con depresión bipolar aguda parecen no inducir un cambio a hipomanía o manía.

No existen estudios que permitan afirmar o negar que los antidepresivos aceleran la frecuencia de los episodios afectivos o puedan causar otras formas de desestabilización en pacientes bipolares.

En trastorno bipolar, la conversión de depresión a hipomanía o manía ocurre en forma natural

Muchos estados de MET atribuidos a los antidepresivos pueden ser debidos a un acortamiento del episodio depresivo sin efecto directo del antidepresivo en la conversión. Los ADs no previenen manías!

Licht RW et al. Acta Psychiatr Scand 2008;118: 337–346

68

Parkinsonismo con Antipsicóticos: Esquizo. Vs. TB

Antipsicótico (mg/d)		SEP	ARR o ARI, %
Esquizofrenia			
Haloperidol 8–12 (n = 222)	PBO (n = 228)	-21.3 (-29.3 a -13.0)	-5 (-8 a -3)*
Aripiprazol 15–20 (n = 203)	PBO (n = 207)	-1.2 (-7.4 a 5.0)	-84 (20 a -13)
Quetiapina 600 (n = 51)	PBO (n = 51)	9.8 (-3.6 a 23.3)	10 (4 a -28)
Risperidona 6 (n = 185)	PBO (n = 191)	-0.7 (-5.9 a 4.3)	-137 (23 a -17)
Ziprasidona 120–160 (n = 151)	PBO (n = 140)	-5.2 (-10.4 a -0.5)	-19 (-203 a -10)*
Trastorno Bipolar (Manía)			
Haloperidol 2–8 (n = 243)	PBO (n = 241)	-30.8 (-37.6 a -23.8)	-3 (-4 a -3)*
Quetiapina 600 (n = 209)	PBO (n = 198)	0.2 (-6.4 a 6.9)	470 (15 a -16)
Risperidona 4.1–5.6 (n = 300)	PBO (n = 284)	-18.3 (-24.1 a -12.4)	-5 (-8 a -4)*
Ziprasidona 112–147 (n = 139)	PBO (n = 66)	-9.3 (-15.7 a -1.5)	-11 (-67 a -6)*

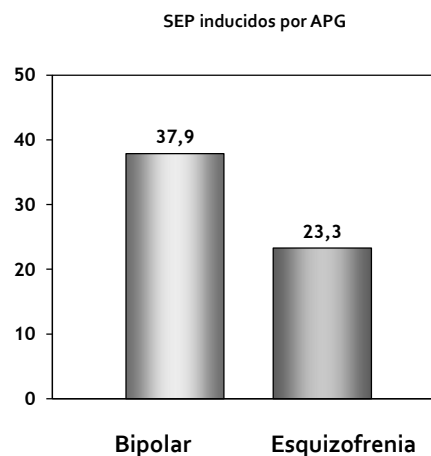
* p<0.05; ARI = absolute risk increase; ARR = absolute risk reduction

Gao K et al. J Clin Psychopharmacol 2008;28:203–209

69

Inconvenientes de los Antipsicóticos Convencionales (APG) en el Tratamiento de la Manía Aguda

- Eventos adversos
 - Distonía inducida por APG
 - > en maníacos vs. esquizofrénicos (26.1% vs 5.9%)
 - Discinesia tardía
 - > en bipolares vs. esquizofrénicos
 - Disforia inducida por APG
- Impacto negativo en el curso de la enfermedad
 - Incremento en la frecuencia de episodios depresivos



Kane 1988, Kane & Smith 1982, Mukherjee et al. 1986, Ahlfors UG, et al. Acta Psychiatr Scand 1983;64: 226-237.

70

¡Gracias!



PfOL.info
@psychopharmacol

PfOL