

## **Psicofarmacología de Episodios Afectivos Bipolares Agudos**

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

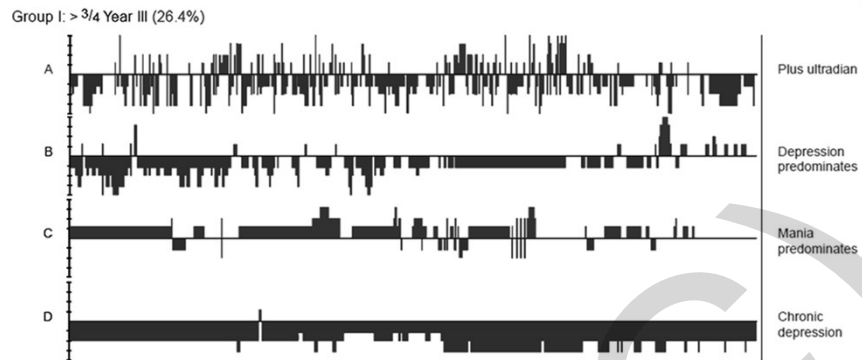
Departamento de Psiquiatría, CES  
Educación Continua, EAFIT

1

## **Epidemiología de los Trastornos Bipolares**

2

### Patrones de la Enfermedad en 258 Pacientes Bipolares (1 Año de Seguimiento)

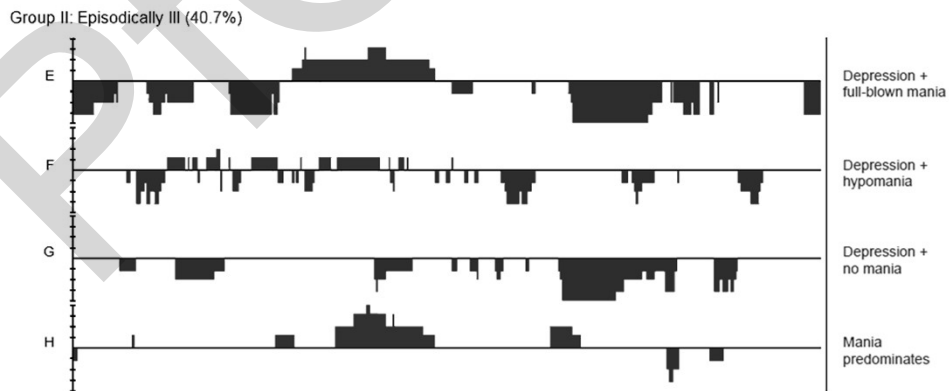


A pesar del tratamiento farmacológico, 26.4% de los pacientes permanecían afectados la mayor parte del tiempo y 40.7% de manera intermitente. Además, 62.8% presentaban más de 4 episodios por año. La depresión fue 3 veces más predominante que la manía (33.2% del año)

Post RM et al. J Clin Psychiatry 2003;64:680-690

3

### Patrones de la Enfermedad en 258 Pacientes Bipolares (1 Año de Seguimiento)



Post RM et al. J Clin Psychiatry 2003;64:680-690

4

## Enfoque Probabilístico para el Diagnóstico de Depresión Bipolar

Probable Diagnóstico de Depresión Bipolar (≥5 de las siguientes características)	Probable Diagnóstico de Depresión Unipolar (≥4 de las siguientes características)
Historia familiar de trastorno bipolar	Historia familiar negativa para TB

Mitchell PB et al. Bipolar Disord 2008;10:144-52

5

## Epidemiología del Trastorno Bipolar

- **Prevalencia a lo largo de la vida**
  - Bipolar I: 0.6-1.0%
  - Bipolar II: 0.4-1.1%
- **Edad de Inicio:** Antes de los 25 años en el 70% de los casos
- **Género**
  - Bipolar I: hombres = mujeres
  - Bipolar II: mujeres > hombres
- **Mortalidad:** se asocian con una pérdida de aproximada de 10 a 20 años potenciales de vida. La enfermedad cardiovascular es la causa más común de mortalidad prematura. Las personas con trastornos bipolares tienen aproximadamente entre 20 y 30 veces más probabilidades de morir por suicidio (especialmente trastorno bipolar II)

McIntyre RS et al. Lancet 2020;396:1841-1856

6

## Edad de Inicio del Trastorno Bipolar I<sup>1</sup>

Grupos	Muestra de la UE (n=3616)	Muestra de los EEUU (n=2275)
Subgrupo de inicio temprano Edad media al inicio (años)	19	14.5
Proporción	24.8%	63%
Subgrupo de inicio intermedio Edad media al inicio (años)	27.2	26.5
Proporción	50.7%	28.5%
Subgrupo de inicio tardío Edad media al inicio (años)	41.8	39.5
Proporción	24.5%	8.5%
Edad promedio de inicio	28.8	20.03

Una edad de inicio más temprana se asoció con una mayor probabilidad de síntomas, tendencias suicidas, menor nivel educativo, vivir solo y menos episodios.<sup>2</sup>

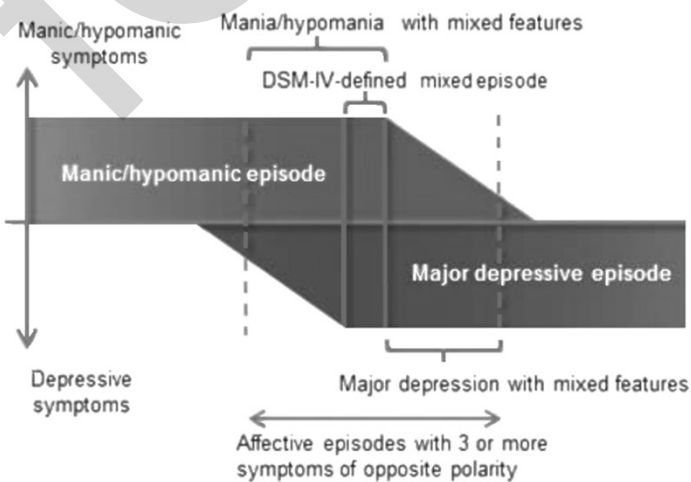
El inicio depresivo se correlacionó con el suicidio y el inicio maniaco con delirios y episodios maniacos.<sup>2</sup>

Los puntajes poligénicos basados en GWAS para el trastorno del espectro autista ( $\beta = -0.34$  años), depresión mayor ( $\beta = -0.34$  años), esquizofrenia ( $\beta = -0.39$  años) y nivel educativo ( $\beta = -0.31$  años) se asociaron con un inicio temprano.<sup>2</sup>

1. Bellivier F et al. World J Biol Psychiatry 2014;15:369-76;  
2. Kalman JL et al. Br J Psychiatry 2021. Epub ahead of print

7

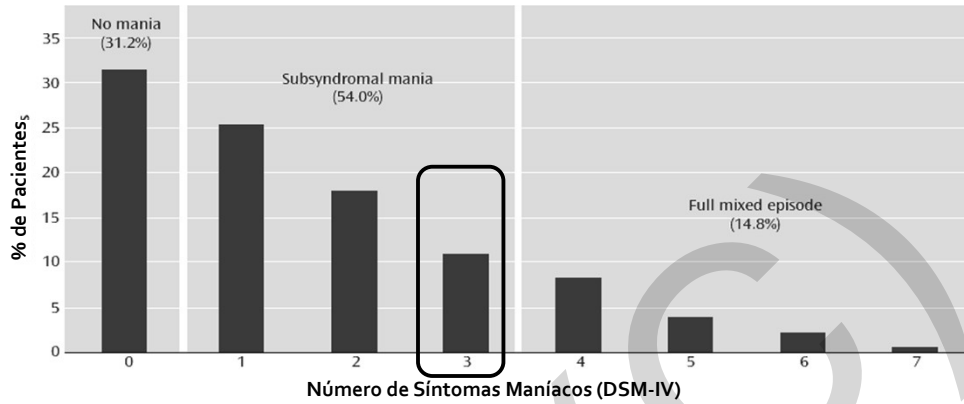
## Manía y Depresión Bipolar con o sin Síntomas Mixtos



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

8

### Número de Síntomas Maníacos Durante un Episodio Depresivo Bipolar (STEP-BD, n=1380)



Goldberg JF et al. Am J Psychiatry 2009;166:173-81

9

### Manía/Hipomanía con Características Mixtas – DSM-5

- A. Se cumplen los criterios para un episodio maníaco o hipomaníaco, junto con  $\geq 3$  de los siguientes síntomas:
- Disforia prominente o estado de ánimo deprimido
  - Disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades
  - Retardo psicomotor casi cada día
  - Fatiga o pérdida de energía
  - Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados
  - Pensamientos recurrentes de muerte, ideas suicidas o una tentativa de suicidio
- B. Cambio del comportamiento habitual de la persona
- C. Si reúne criterios completos de manía y depresión al mismo tiempo, el diagnóstico debe ser episodio maníaco, mixto

American Psychiatric Association. DSM-5. Arlington, VA. 2013

10

## Depresión con Características Mixtas – DSM-5

- A. Se cumplen los criterios para un episodio depresivo mayor, junto con  $\geq 3$  de los siguientes síntomas:
- > Humor expansivo y elevado
  - > autoestima elevada o grandiosidad
  - > Más hablador de lo habitual o presión para seguir hablando
  - > Fuga de ideas o sensación de pensamiento acelerado
  - > Aumento de la energía o de la actividad intencionada
  - > Aumento o excesiva participación en actividades riesgosas
  - > Menor necesidad de dormir

American Psychiatric Association. DSM-5. Arlington, VA. 2013

11

## Antecedentes y Curso de Pacientes con Episodios Bipolares Mixtos

	Mania con SD (n=275)	Mania sin SD (n=425)	OR(95%CI)
<b>Tiempo desde diagnóstico, n (%)</b>			
12–24 meses	56(20.4)	46(10.8)	2.11(1.38–3.22)
2–5 años	89(32.4)	106(24.9)	1.44(1.03–2.01)
6–10 años	54(19.6)	122(28.7)	0.61(0.42–0.87)
<b>Síntomas durante el diagnóstico, n (%)</b>			
Sólo manía	21(7.6)	120(28.2)	0.21(0.13–0.34)
Mayormente depresivo	129(46.9)	123(28.9)	2.17(1.58–2.98)
<b>Mayor período asintomático desde el diagnóstico, n (%)</b>			
3–4 semanas	123(44.7)	87(20.5)	3.14(2.25–4.39)
>6 semanas	104(37.8)	280(65.9)	0.31(0.23–0.42)
<b>Diagnóstico errado, n (%)</b>			
Insomnio	50(46.7)	51(27.9)	2.27(1.38–3.74)
TDM	24(22.4)	63(34.4)	0.55(0.33–0.90)

Vieta E et al. J Affect Disord 2014;156:206–213

12

## Características de Estados Mixtos Vs. Puros

- ❑ Manía Mixta: Más episodios, mayor duración de éstos y mayor disfuncionalidad<sup>1</sup>
- ❑ Manía Mixta: Episodios previos mixtos, intervalos intercríticos más cortos, altas tasas de suicidio y drogodependencia<sup>2</sup>
- ❑ Depresión Mixta: Primer episodio de características mixtas, episodios más severos y largos, períodos intercríticos más cortos. Mayor recurrencialidad, ciclado rápido, intentos suicidas y abuso de alcohol <sup>2</sup>

1. Martín-Carrasco M et al. Ann Gen Psychiatry 2012;11;  
2. Vieta E & Valentí M. J Affect Disord 2013;148:28-36

13

### Variables associated with suicide attempts

- Female gender
- Younger age at illness onset
- Depressive polarity of first illness episode
- Depressive polarity of current or most recent episode
- Any comorbid anxiety disorder
- Any comorbid substance use disorder
- Comorbid alcohol use disorder
- Any illicit substance use disorder
- Comorbid cluster B / borderline personality disorder
- First-degree family history of suicide

### Variables NOT associated with suicide attempts

- Specific bipolar disorder subtype (I or II)
- History of psychosis
- Any cannabis use

### Variables associated with suicide deaths

- Male gender
- First-degree family history of suicide

### Variables NOT associated with suicide deaths

- History of psychosis
- Any comorbid substance use disorder

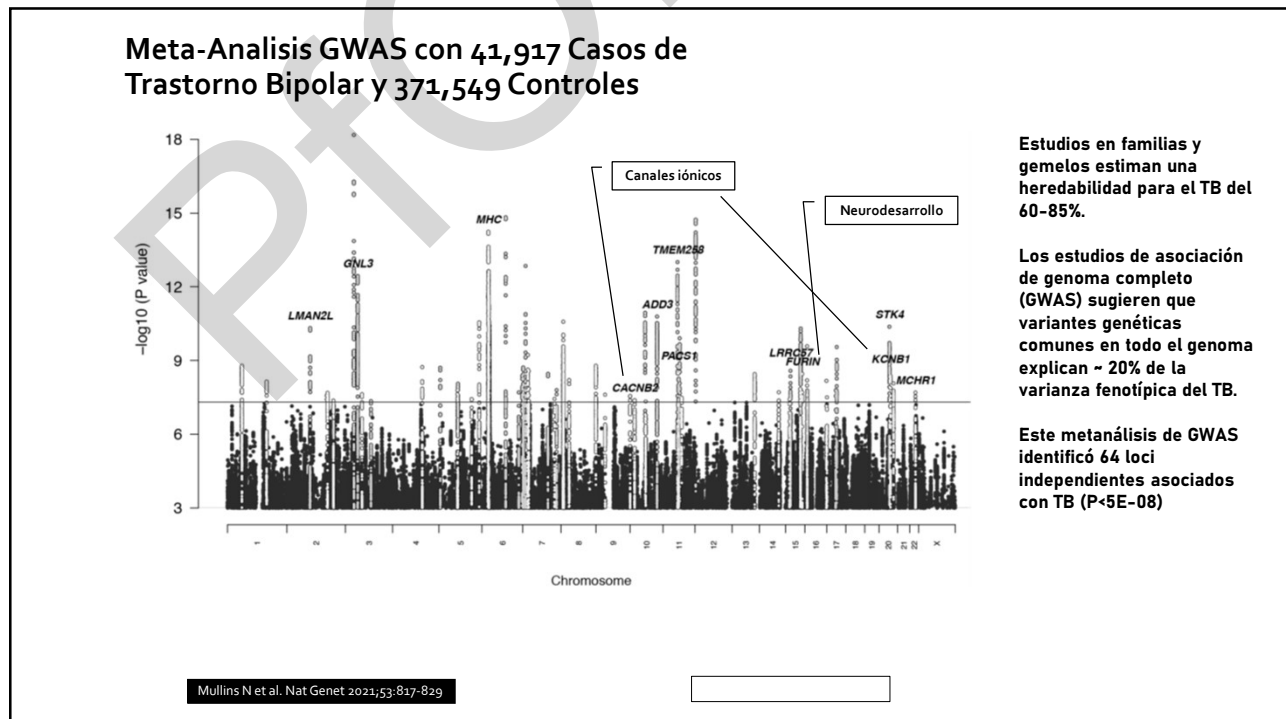
## Variables Asociadas a Intentos Suicidas en TB

Schaffer A et al. Bipolar Disord 2014; 16:732-40

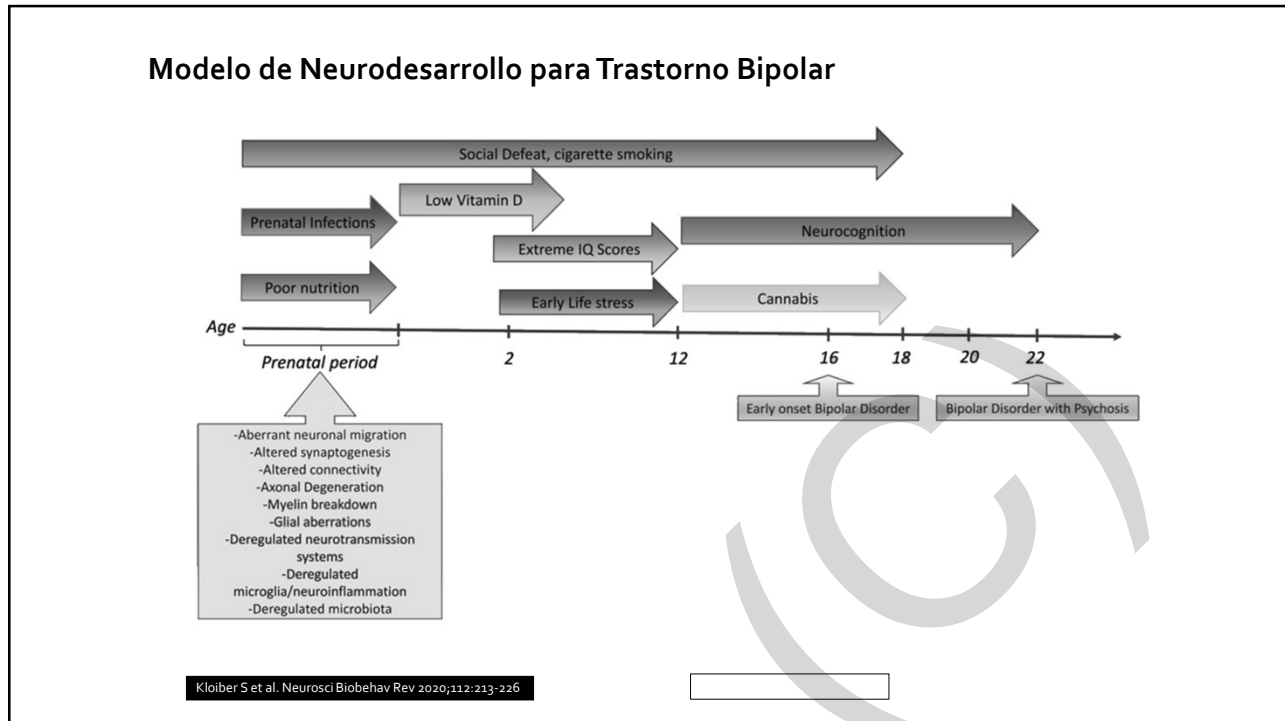
14

# Etiopatogenia de los Trastornos Bipolares

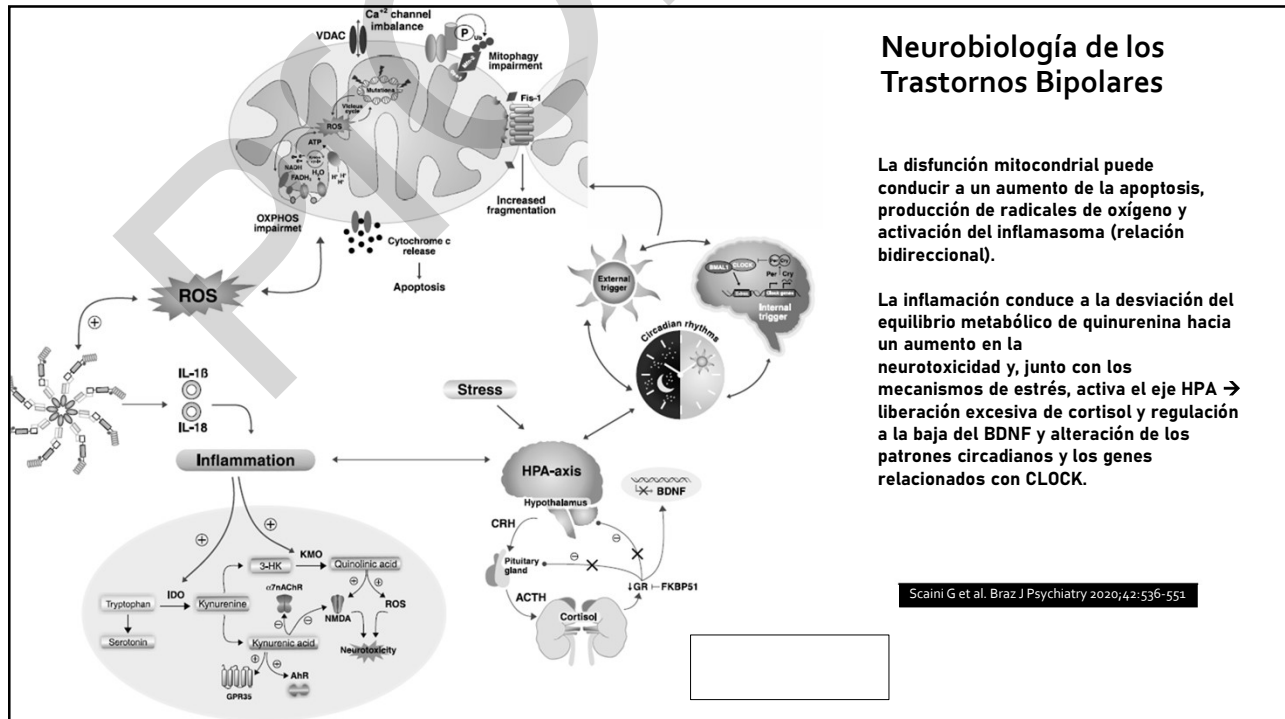
15



16

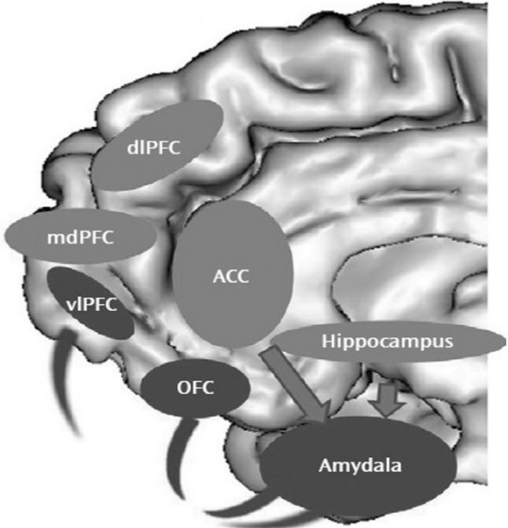


17



18

### Cambios Funcionales y Estructurales en Trastorno Bipolar (Procesamiento de Emociones)

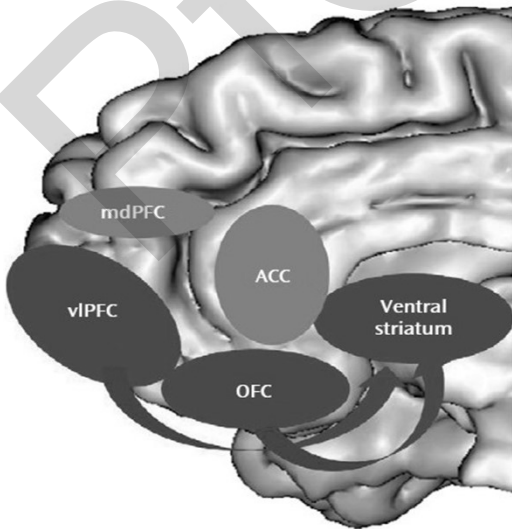


- 1) ↑ actividad de la amígdala
- 2) ↓ actividad de vIPFC y OFC
- 3) ↓ conectividad CPF y amígdala
- 4) ↓ sust. Gris en CPF, amígdala e hipocampo
- 5) ↓ anisotropía fraccional sust. Blanca CPF - regiones temporales anteriores

Phillips ML & Swartz HA. Am J Psychiatry 2014;171:829-843

19

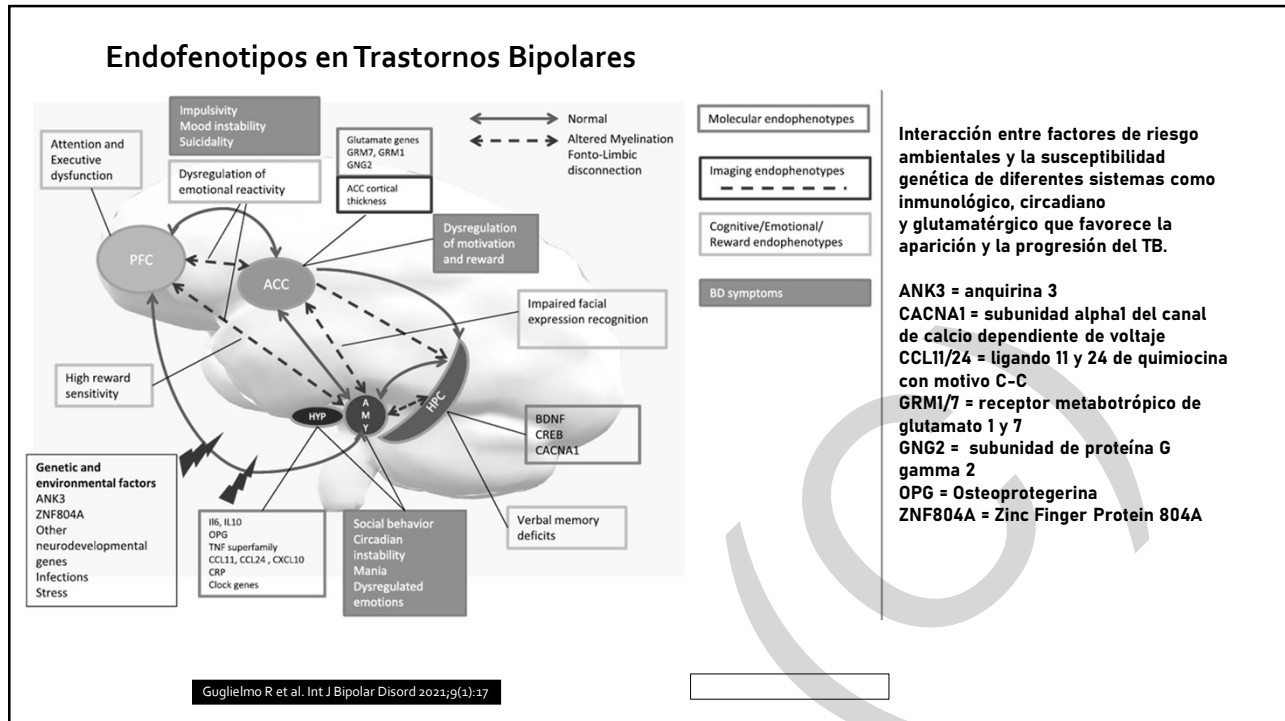
### Cambios Funcionales y Estructurales en Trastorno Bipolar (Procesamiento de Recompensas)



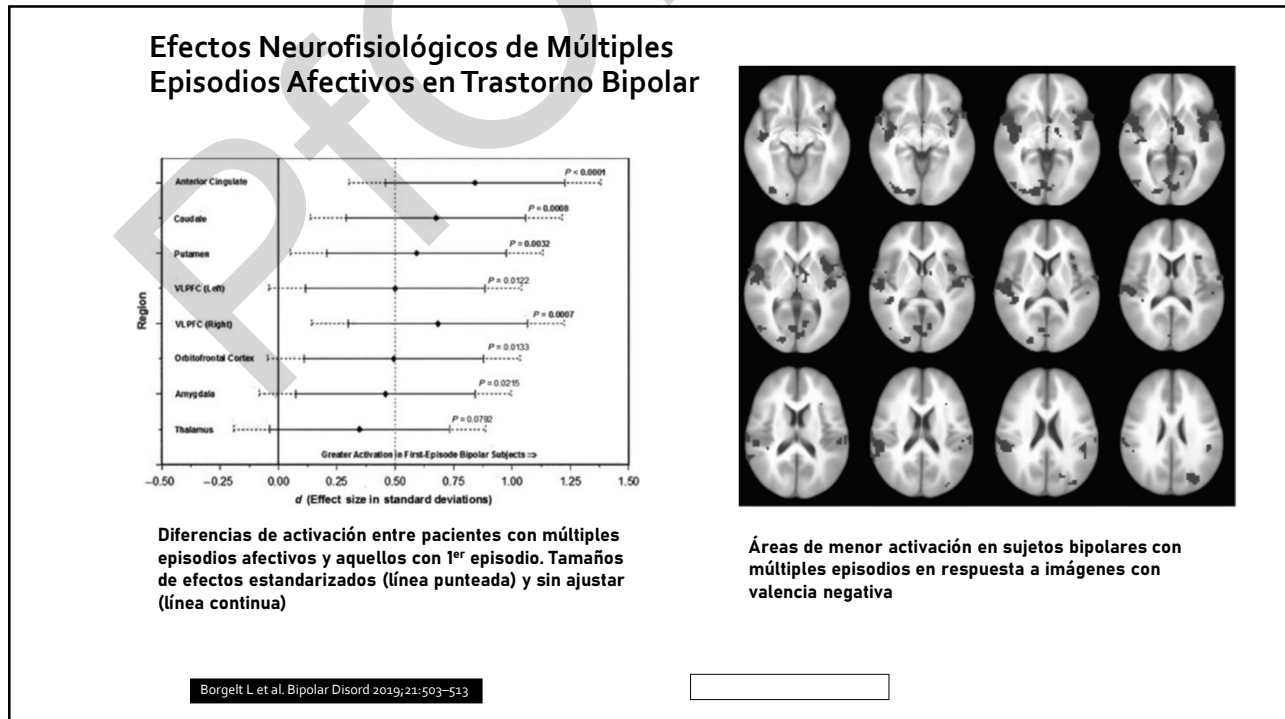
- 1) ↑ actividad del estriado ventral (n. Acc), vIPFC y OFC
- 2) ↑ conectividad CPF y estriado ventral
- 3) ↓ sust. Gris en CPF y estriado ventral

Phillips ML & Swartz HA. Am J Psychiatry 2014;171:829-843

20

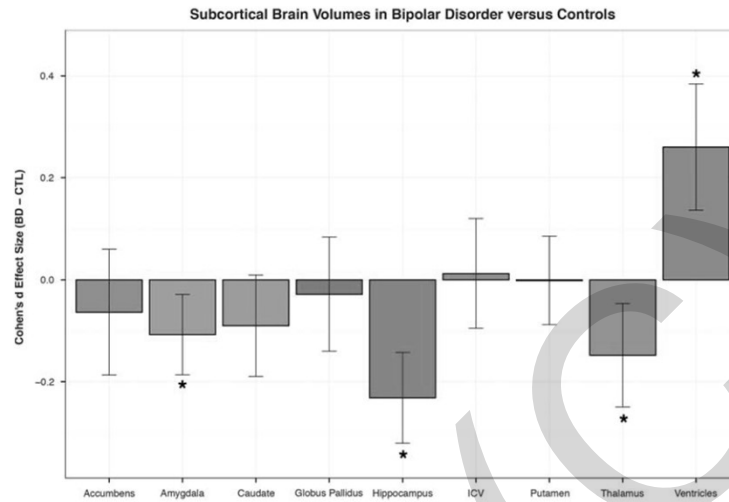


21



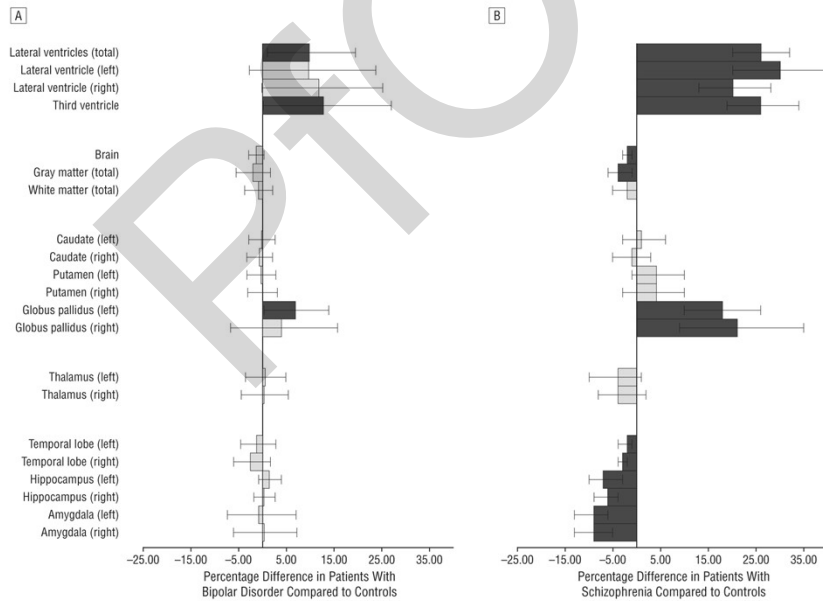
22

### Cambios Volumétricos en Estructuras Subcorticales de Pacientes Bipolares



Hibar DP et al. Mol Psychiatry 2016;21:1710-1716

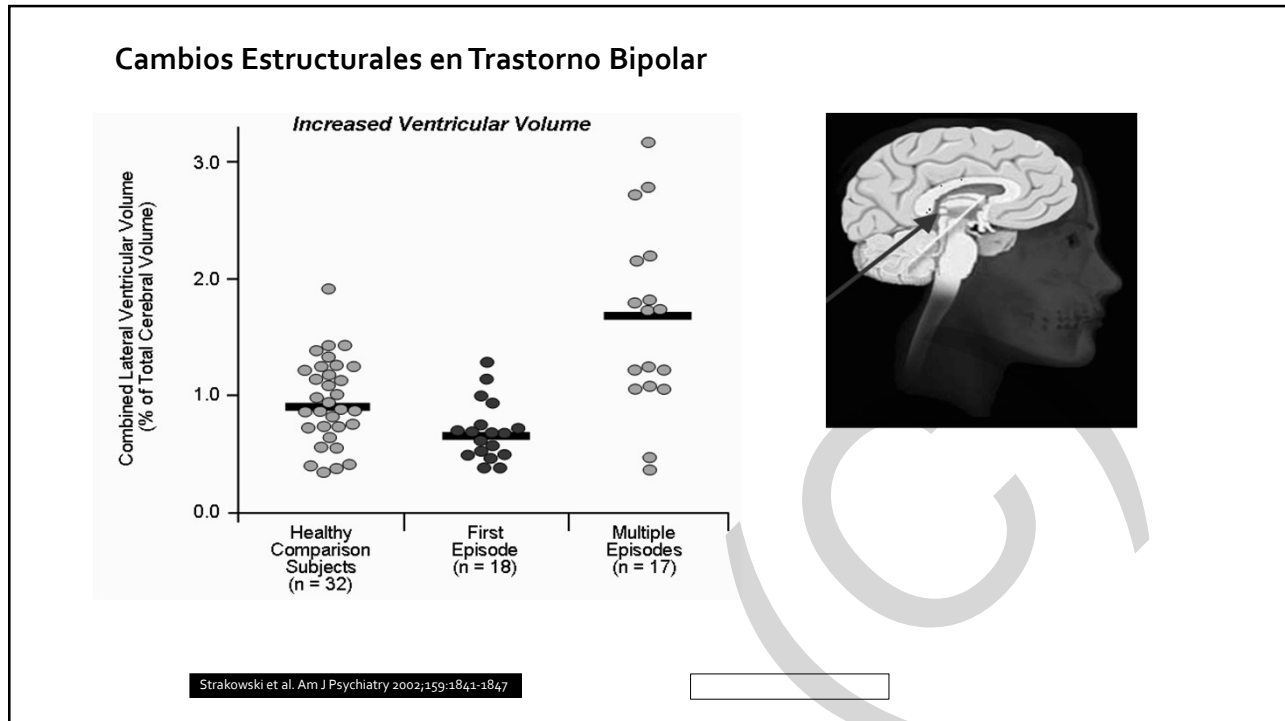
23



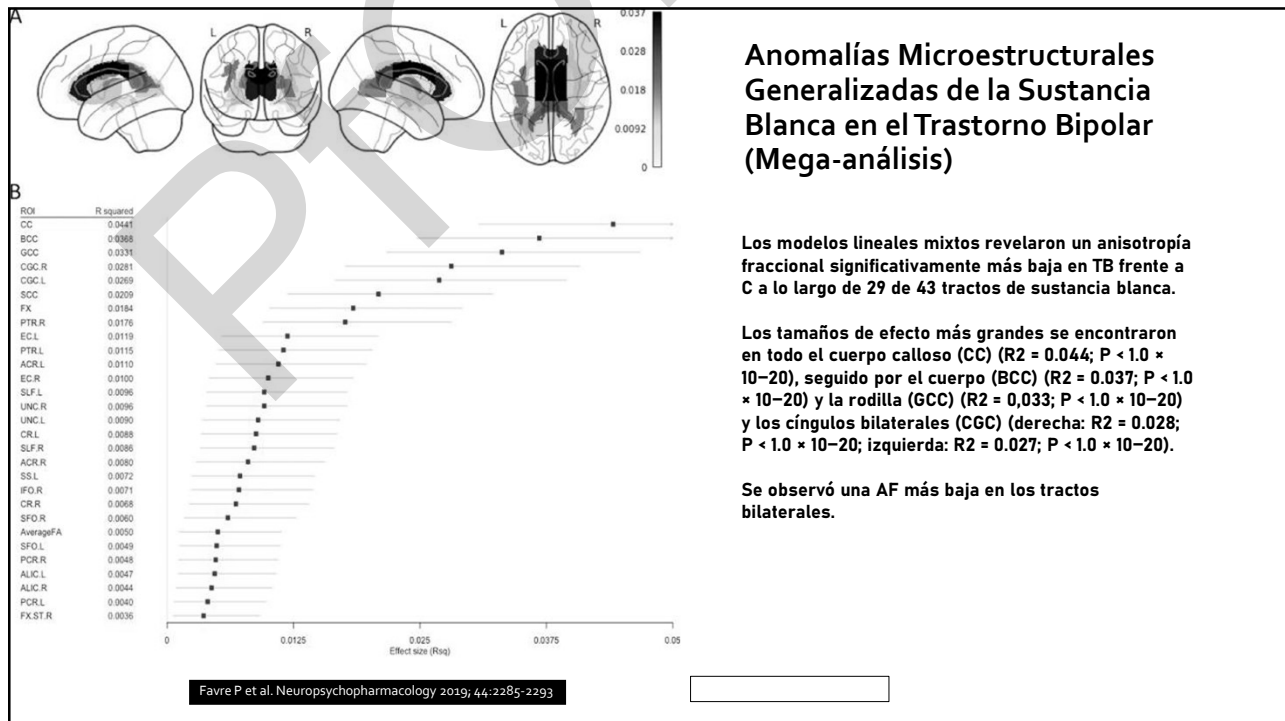
### Metanálisis de 98 Estudios de Imágenes Estructurales en el Trastorno Bipolar (Vs. Esquizofrenia)

Kempton MJ et al. Arch Gen Psychiatry 2008;65:1017-32

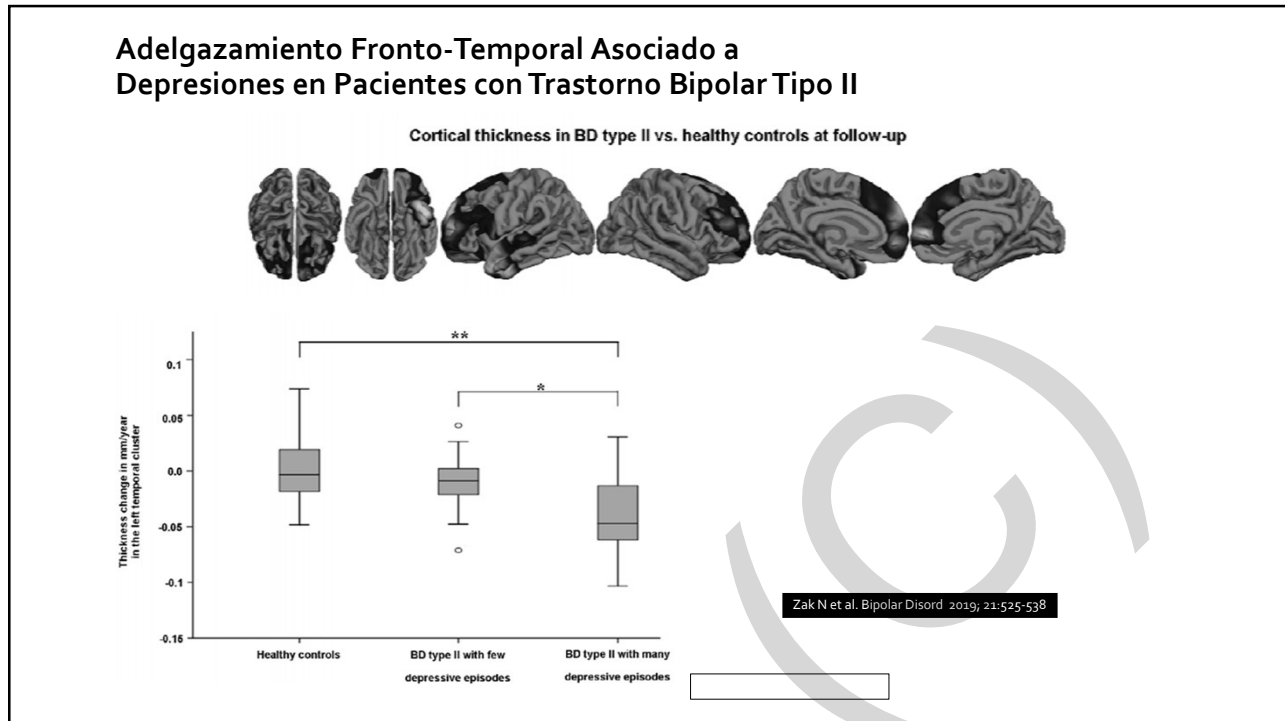
24



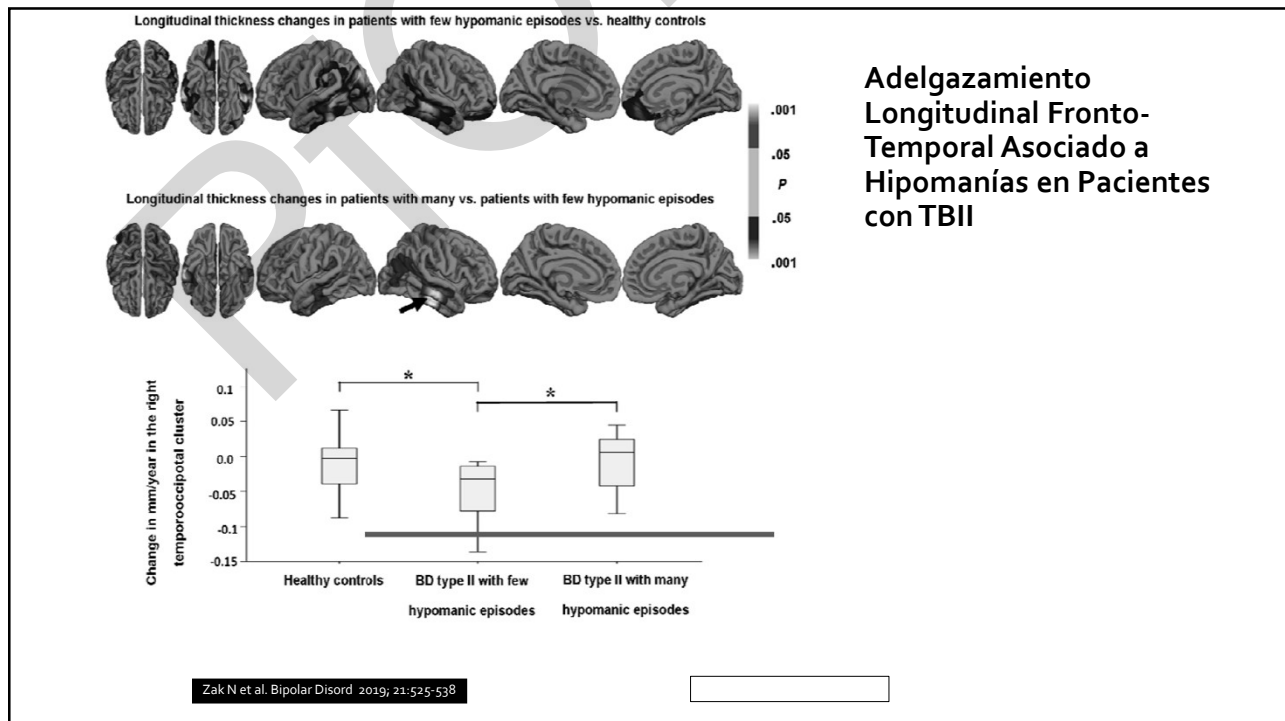
25



26



27



28

## Mecanismos de Acción de los Estabilizadores de Ánimo

29

### Litio en la Historia

- El litio fue descubierto por Arfwedson, un estudiante Sueco de química, en 1817. El nombre de litio proviene del nombre en Griego de una piedra donde fue localizado: "lithos".<sup>1</sup>
- El litio fue usado por primera vez en el S. XIX para condiciones diversas como el bocio y alteraciones neurológicas y gastrointestinales.<sup>2</sup>
- En 1949, John Cade, luego de observar sus propiedades sedantes en animales hace una primera descripción de su efecto antiamaníaco.<sup>3</sup>
- Sólo a partir de 1954, con los trabajos de Mogens Schou, el Litio comienza a ser utilizado ampliamente en Europa y a partir de los sesentas en EUA.<sup>2</sup>

1. Marmol F. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32(8):1761-71; 2. Schou M et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1954;17(4):250-60; 3. Cade JF. Med J Aust. 1949;36:349-352

30


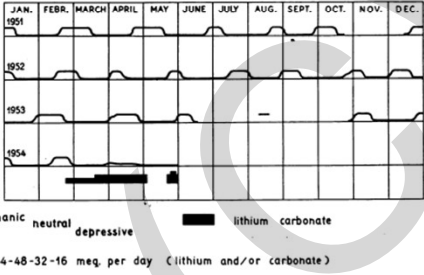
*J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1954, 17, 250.

### THE TREATMENT OF MANIC PSYCHOSES BY THE ADMINISTRATION OF LITHIUM SALTS

BY  
M. SCHOU, N. JUEL-NIELSEN, E. STRÖMGREN, and H. VOLDBY  
*From Aarhus University Psychiatric Institute, Sindssygehospitaliet, Risskov, Denmark*

The treatment of manic psychoses with lithium salts was introduced by Cade in 1949, following an accidental observation of a sedative-like action of lithium ions when administered to guinea-pigs. Beneficial effects of this treatment in cases of mania have also been reported by Ashburner (1950) and by Noack and Trautner (1951). According to these reports the effects of lithium treatment are striking, and it is rather astonishing that...

*Typical Cases.*—These were the "pure" manias without any atypical symptoms, cases in which there was no doubt as to the diagnosis of manic-depressive psychosis at any stage of the disease. Delusions, if present, were in obvious accordance with (and most probably secondary to) the patient's mood. Hallucinations were absent or inconspicuous. Contact was always easily obtained with these patients.

Case 2.—A man, aged 52 (67 kg.), at 23 and at 30 years of age had depressions of short duration. For the last 21 years he has been in a mental hospital with regular attacks of mania but no depressions.

JAN. 1951 FEBR. MARCH APRIL MAY JUNE JULY AUG. SEPT. OCT. NOV. DEC.

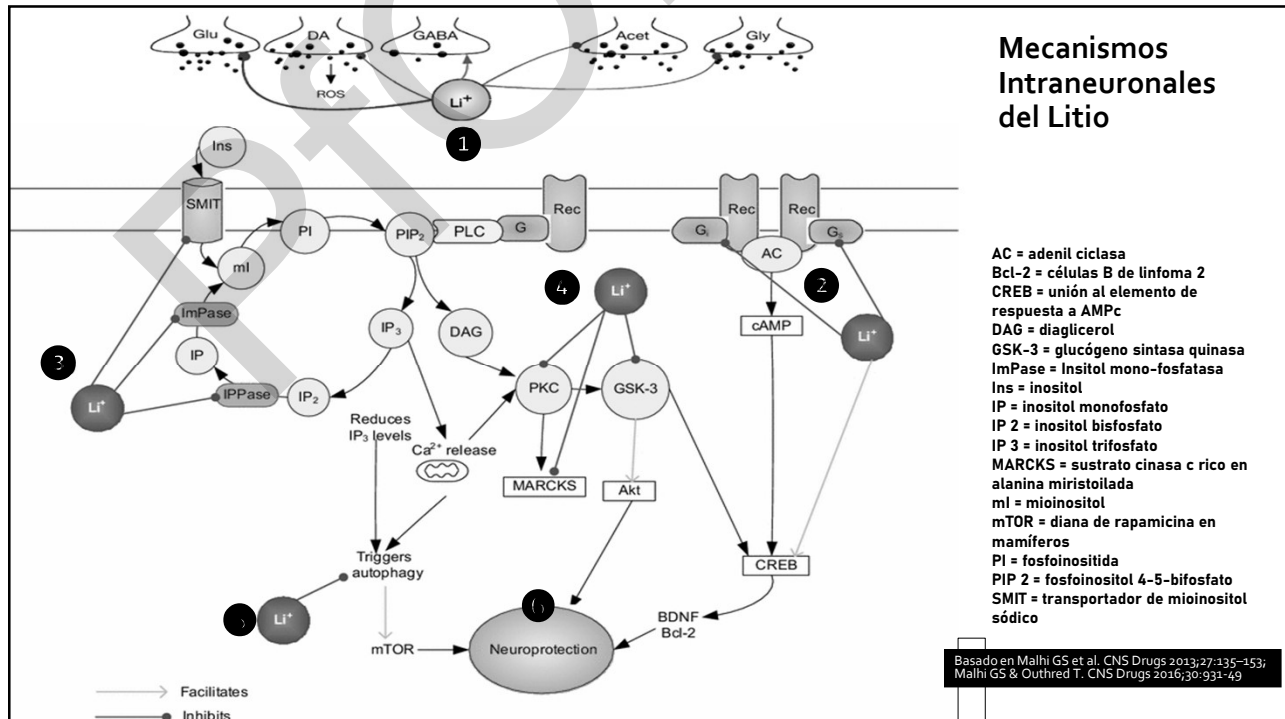
1952  
1953  
1954

manic neutral depressive lithium carbonate

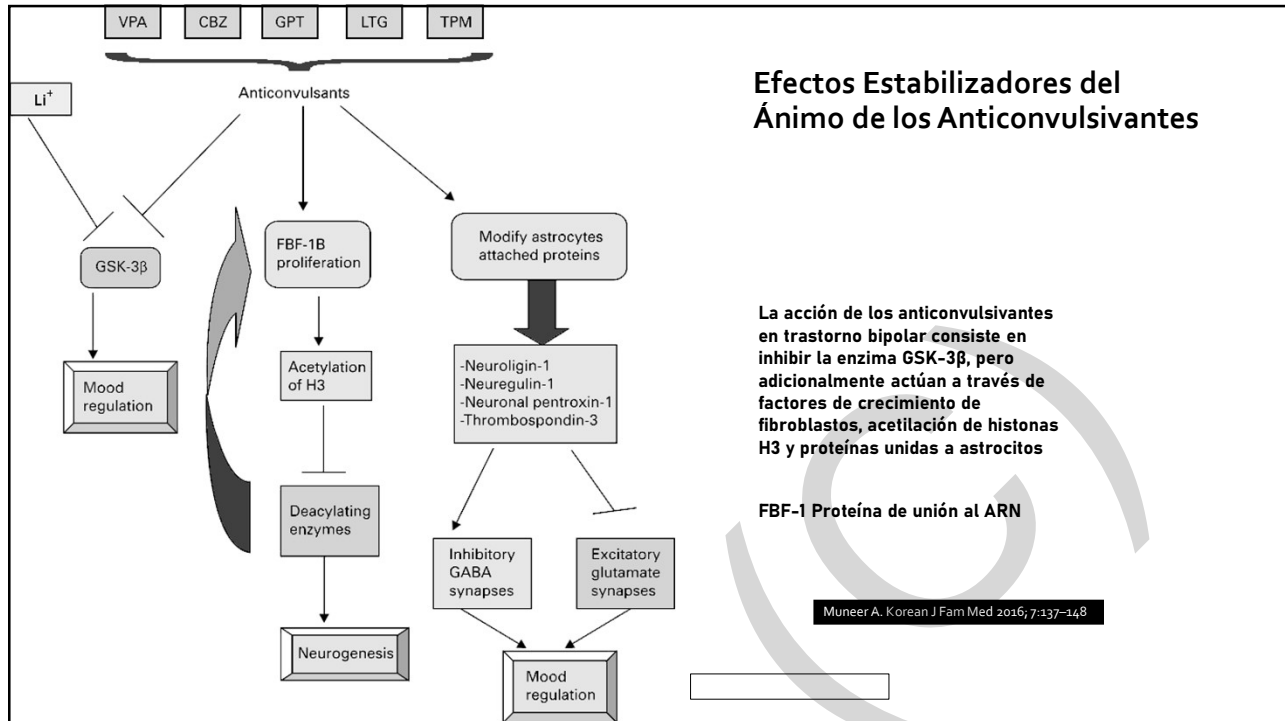
64-48-32-16 meq. per day (lithium and/or carbonate)

Schou M et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954;17(4):250-60; Cawte J. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: suppl 57-S23

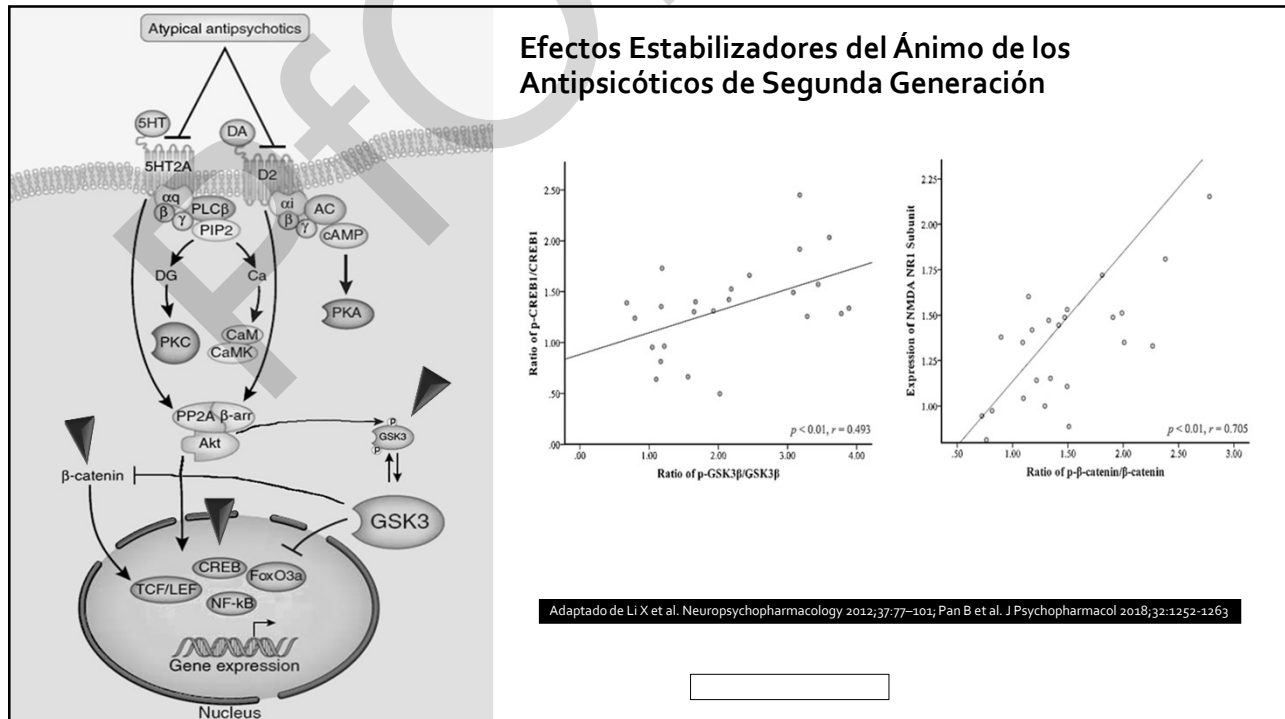
31



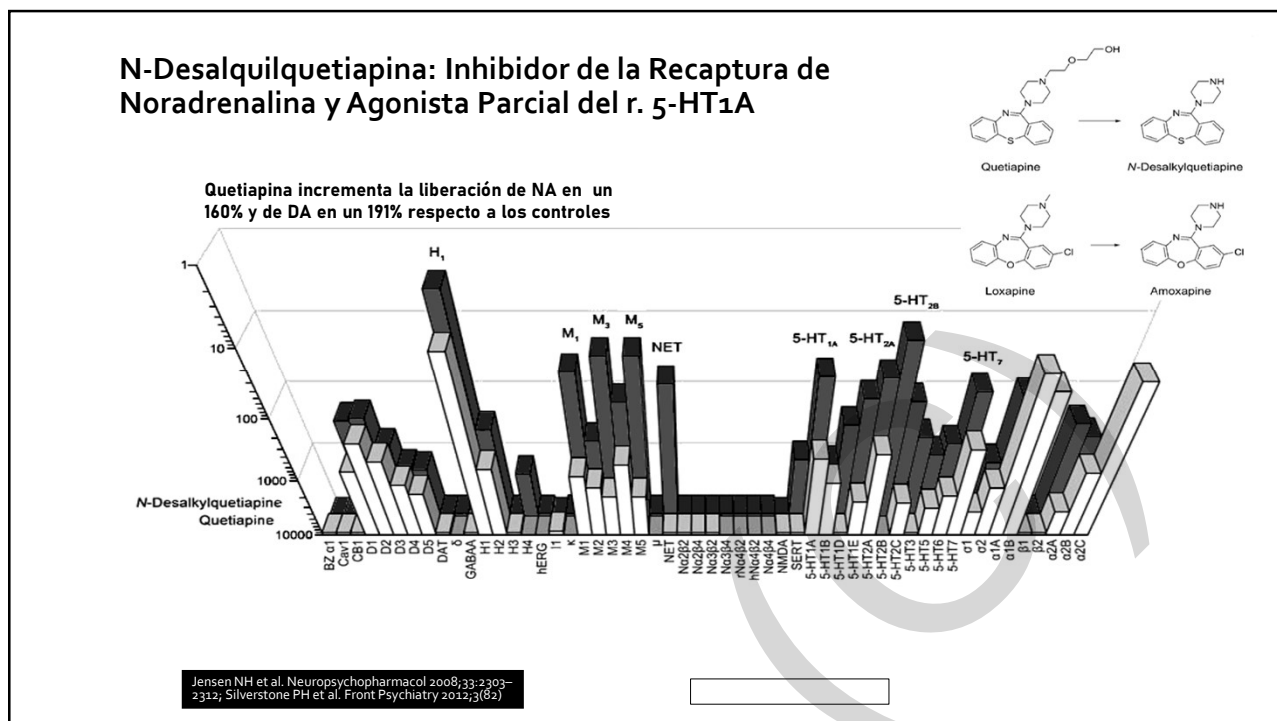
32



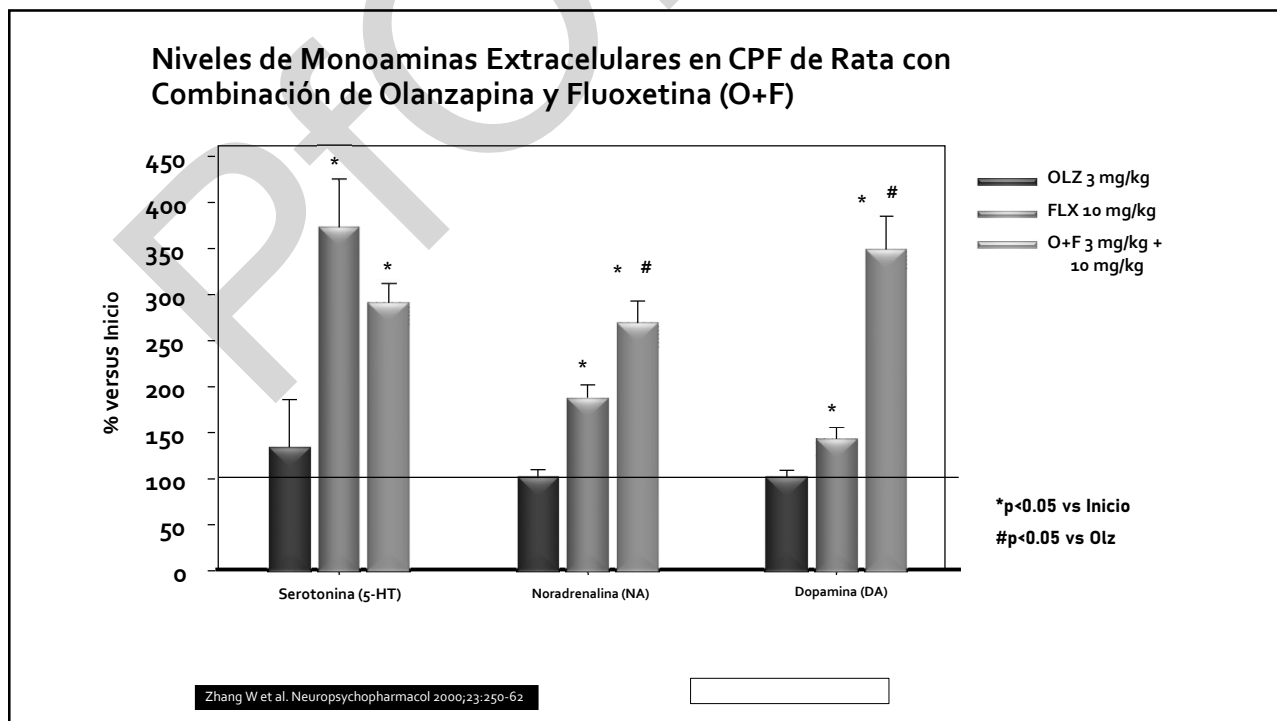
33



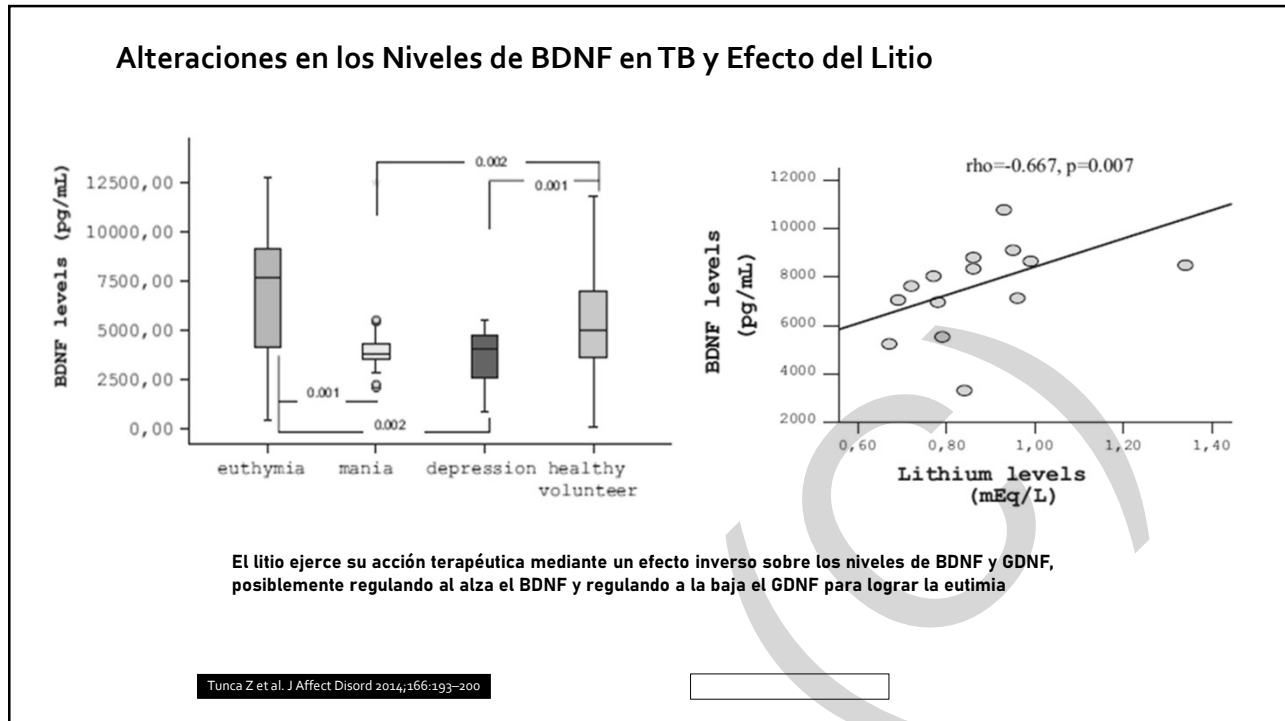
34



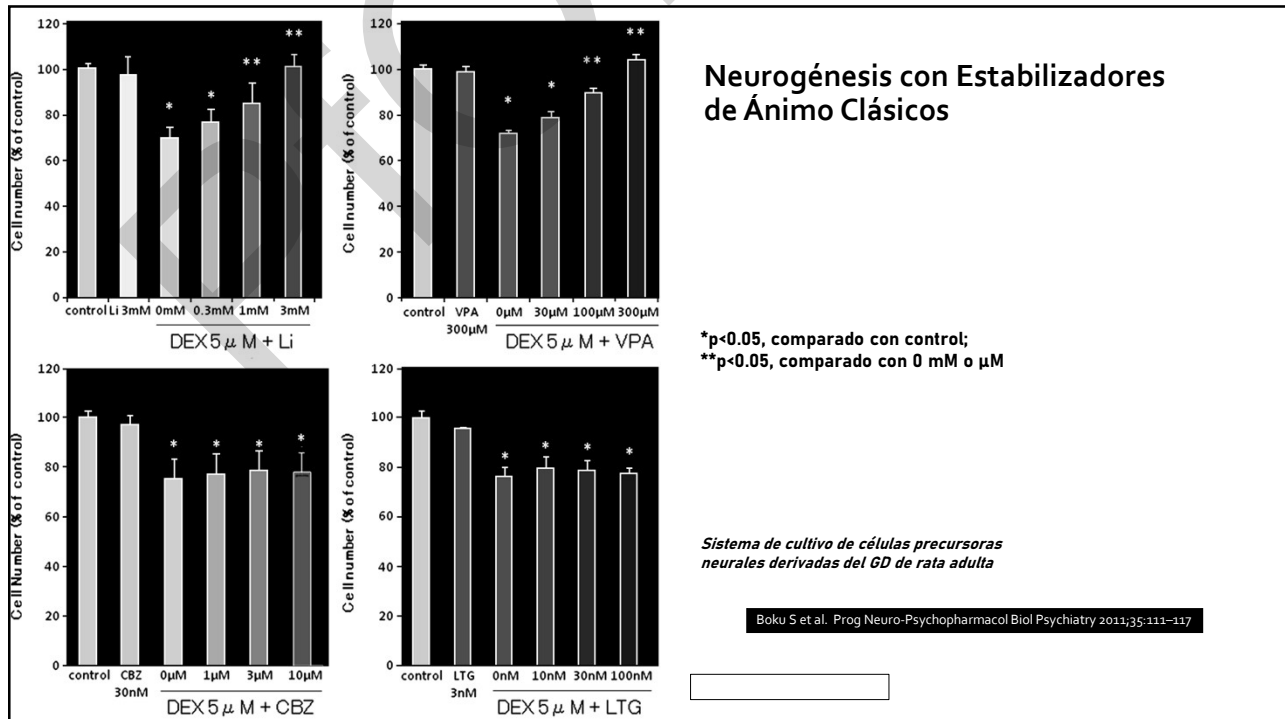
35



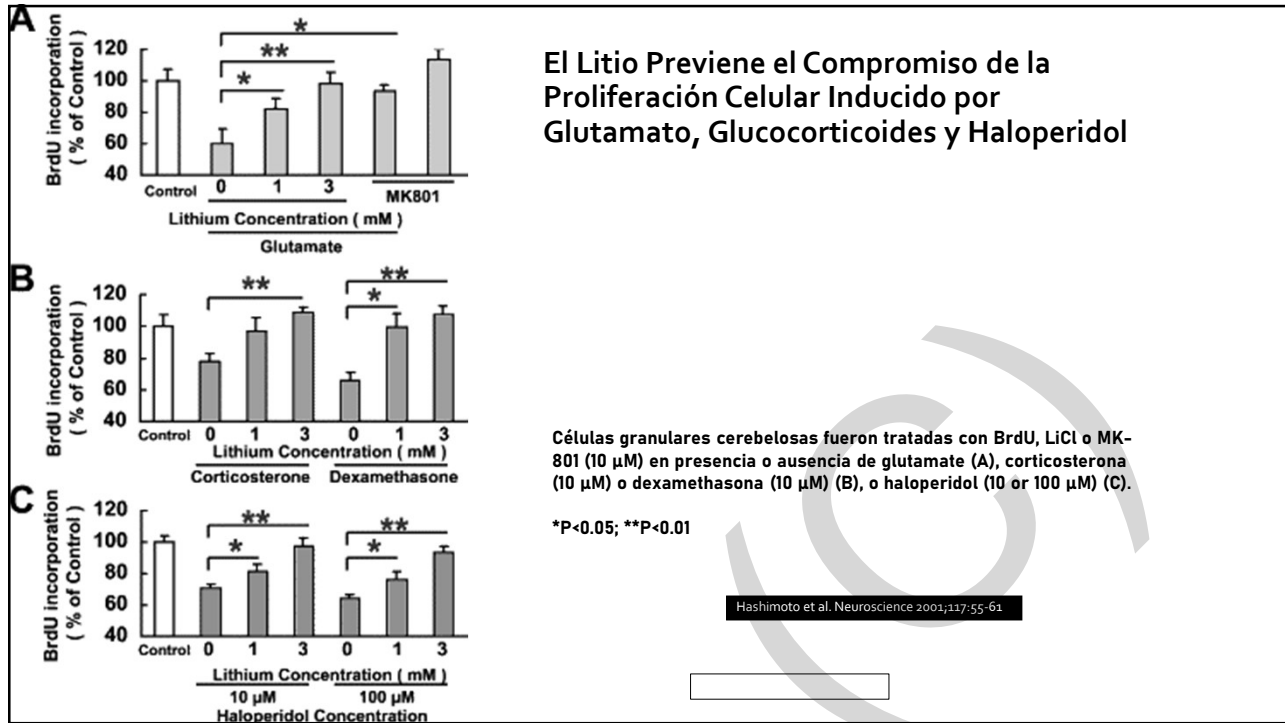
36



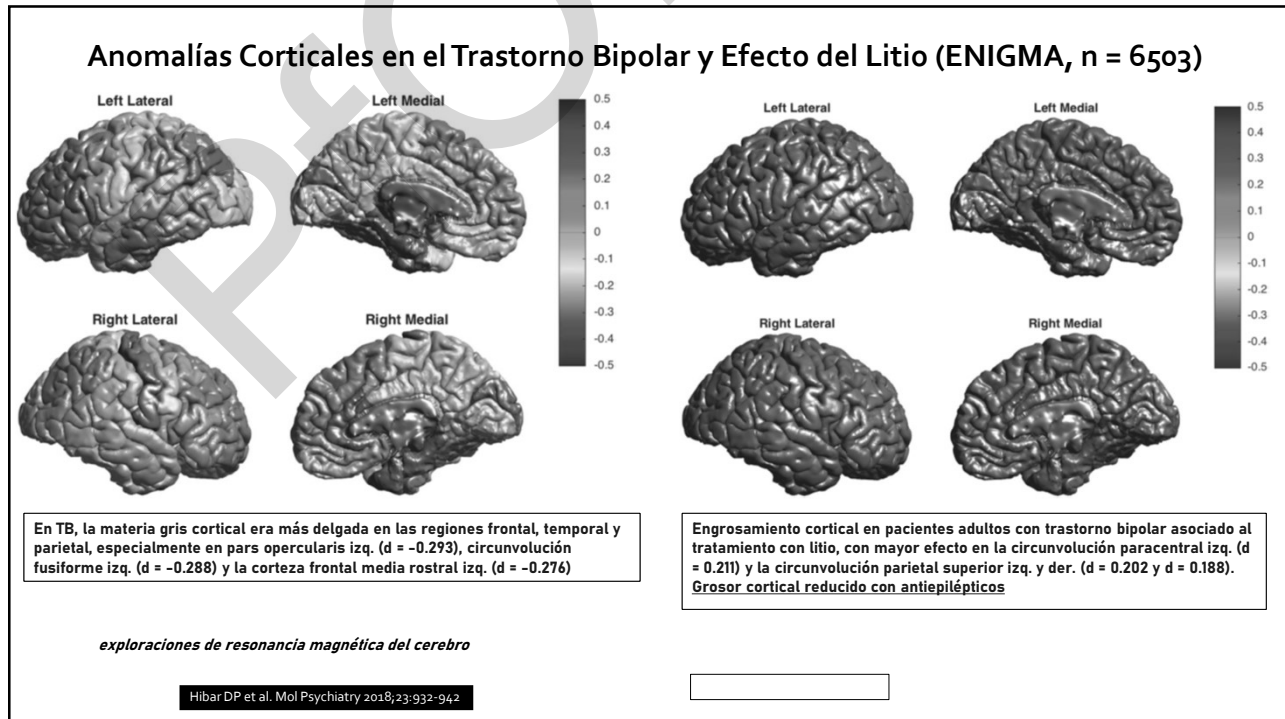
37



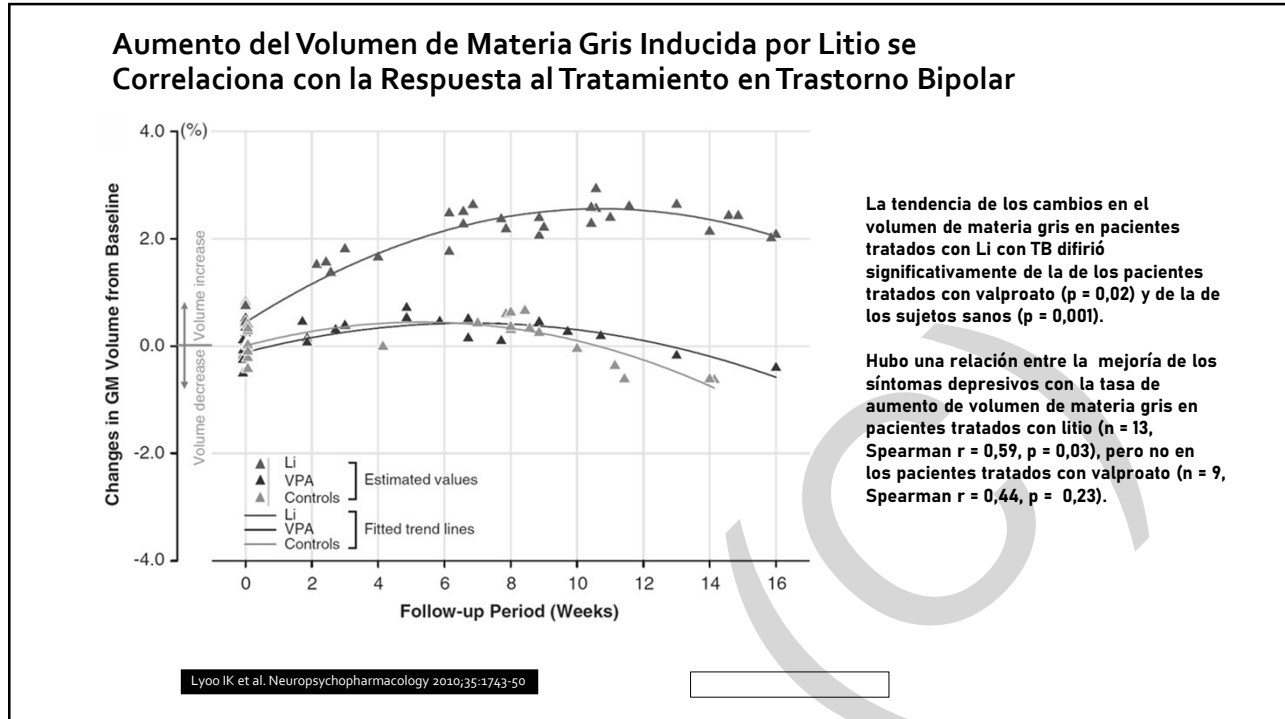
38



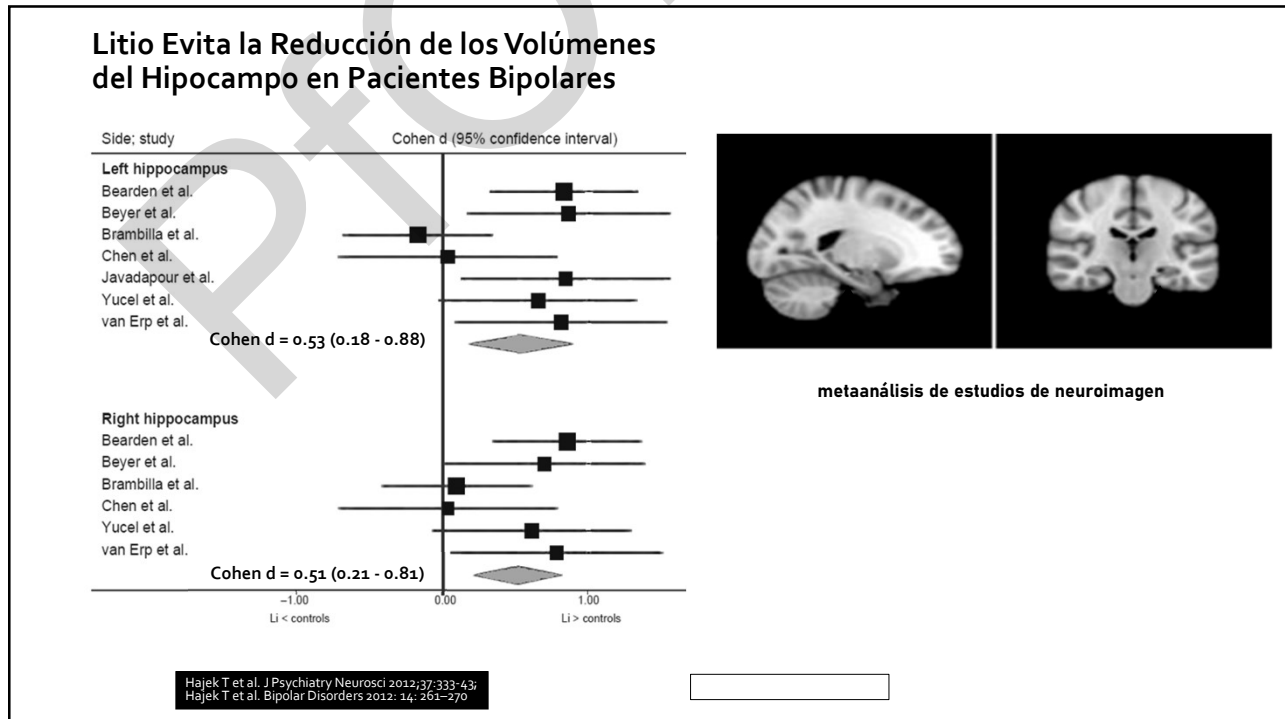
39



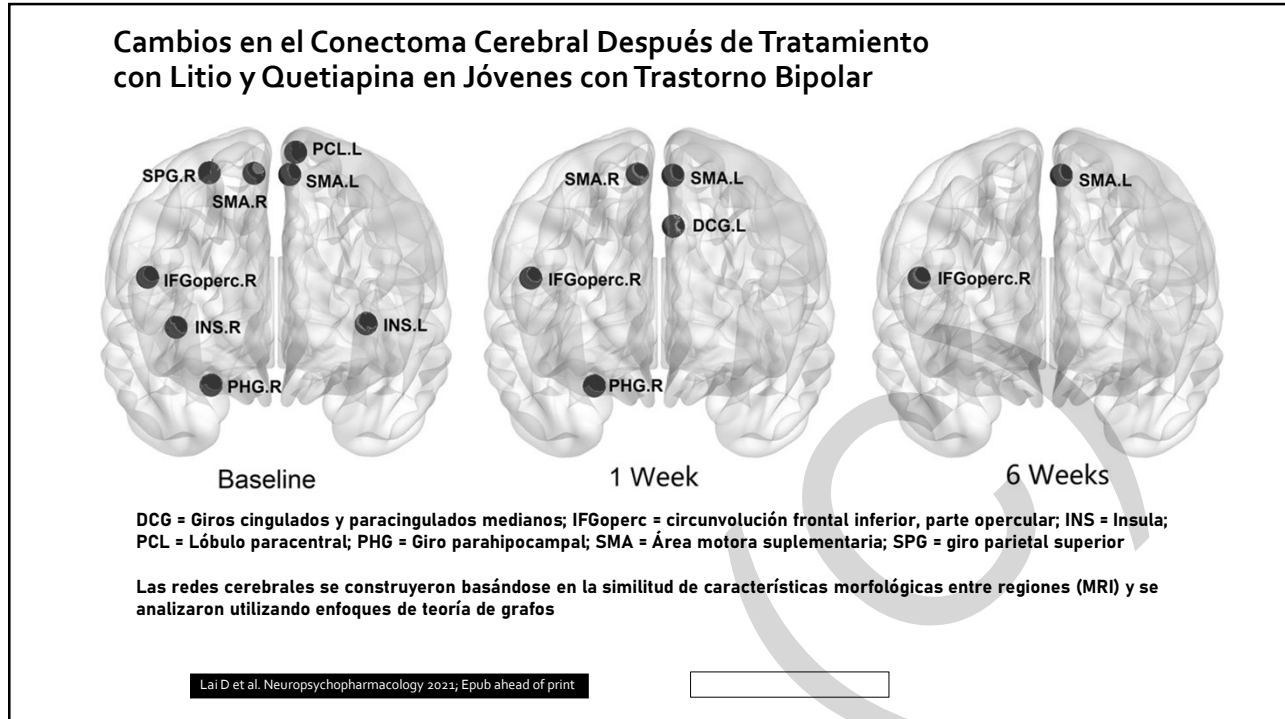
40



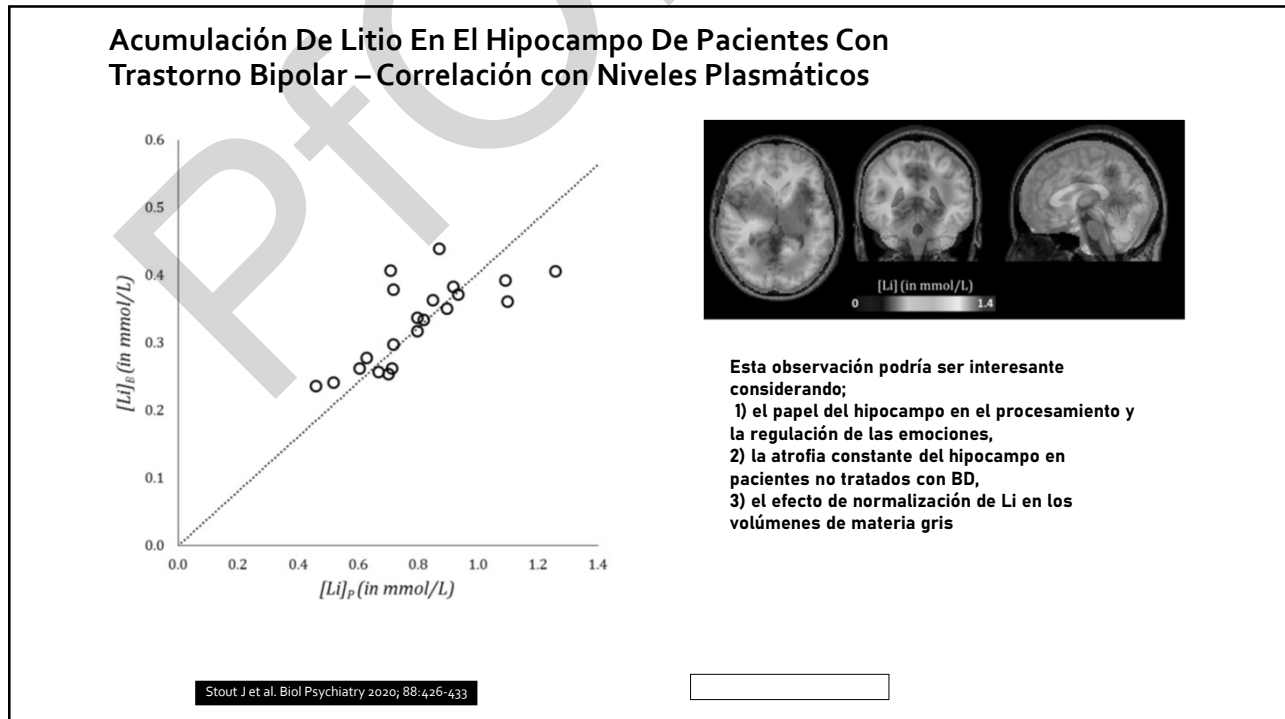
41



42



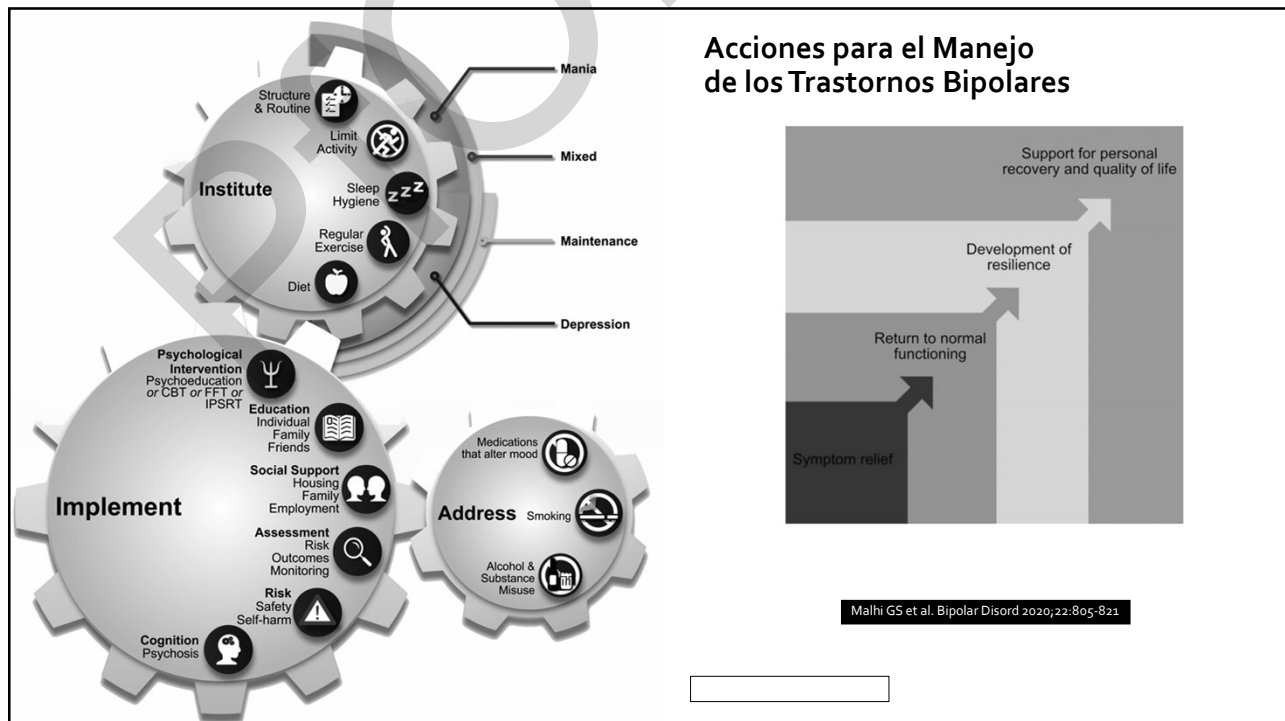
43



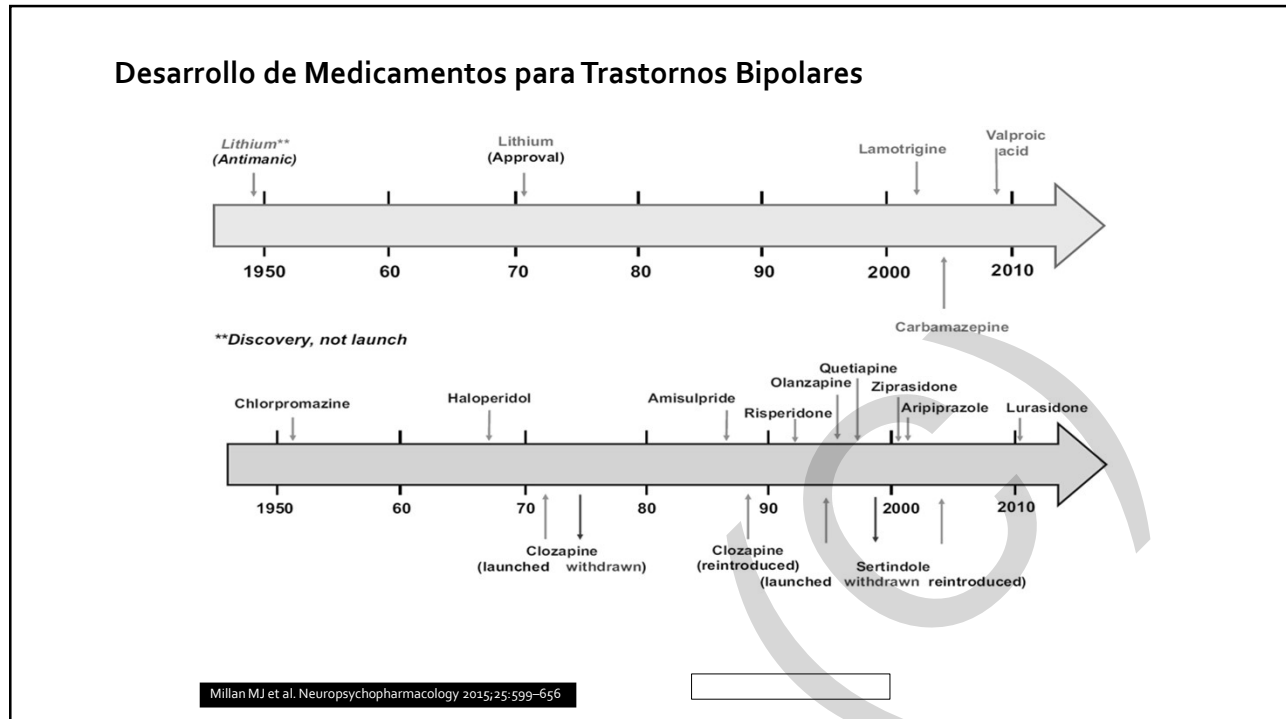
44

# Tratamiento de los Episodios Maníacos

45



46



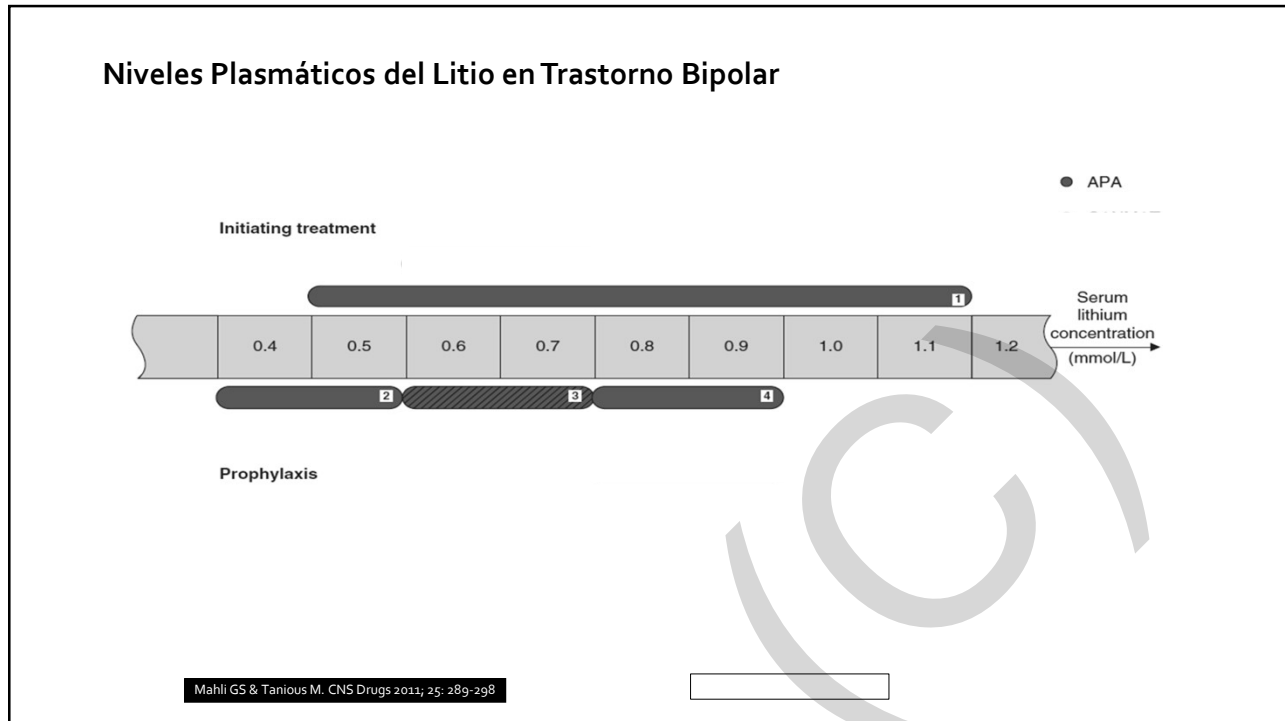
47

### Nuevos Tratamientos para los Trastornos Bipolares

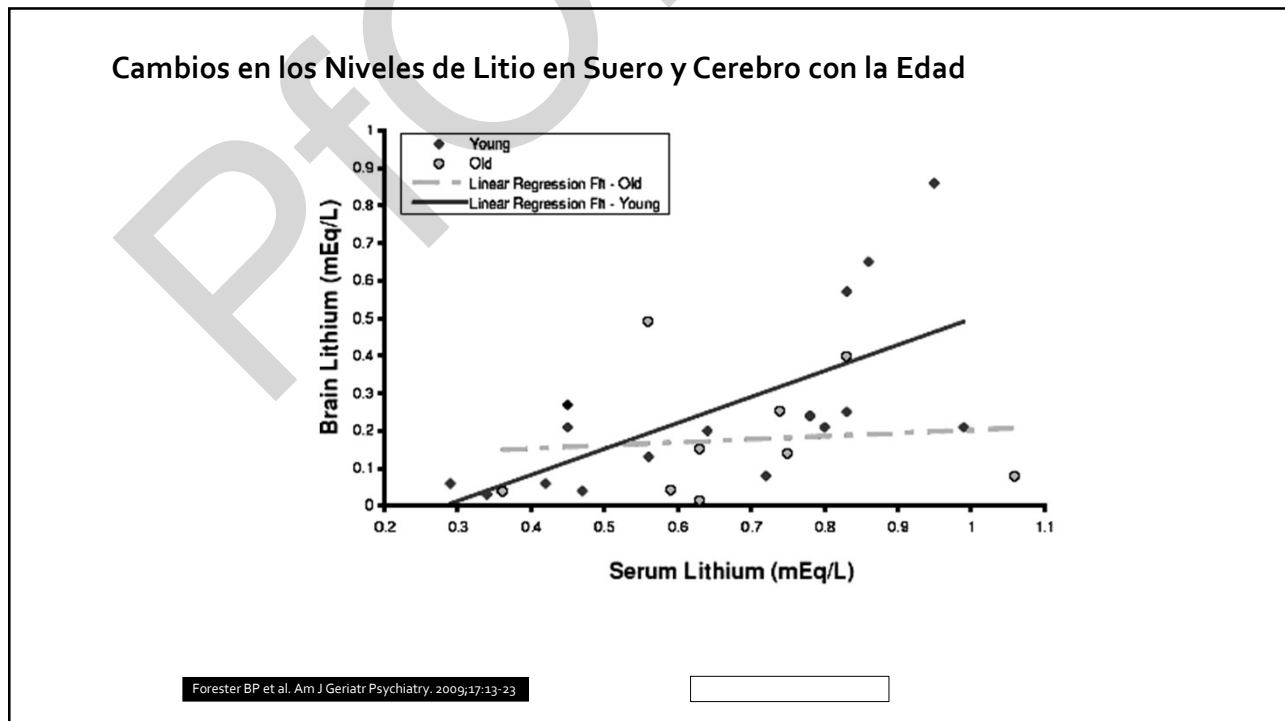
- Se dirigen a sistemas objetivos moleculares que participan en la neuroplasticidad, el neurotrofismo, la apoptosis, la inflamación, el estrés oxidativo y nitrosativo, la función mitocondrial y las vías metabólicas.
  - Coenzima Q10, N-acetilcisteína, estatinas, AINEs, ácidos grasos omega-3, infliximab, insulina, óxido nítrico, ketamina, prebióticos, probióticos y terapias basadas en incretinas, brexanolona IV, terapia lumínica (>7000 luxes) y minociclina (como antidepresivos).
- En adultos con trastornos bipolares se observa una diversidad microbiana intestinal disminuida en relación con los controles sanos. No obstante, los moduladores de la microbiota intestinal no pueden recomendarse en la actualidad.
- La ketamina racémica ha mostrado eficacia en la administración de dosis únicas y dosis repetidas en adultos con trastornos bipolares. La ketamina no parece inducir síntomas hipomaniacos, maniacos o psicóticos.

McIntyre RS et al. *Lancet* 2020;396:1841-1856

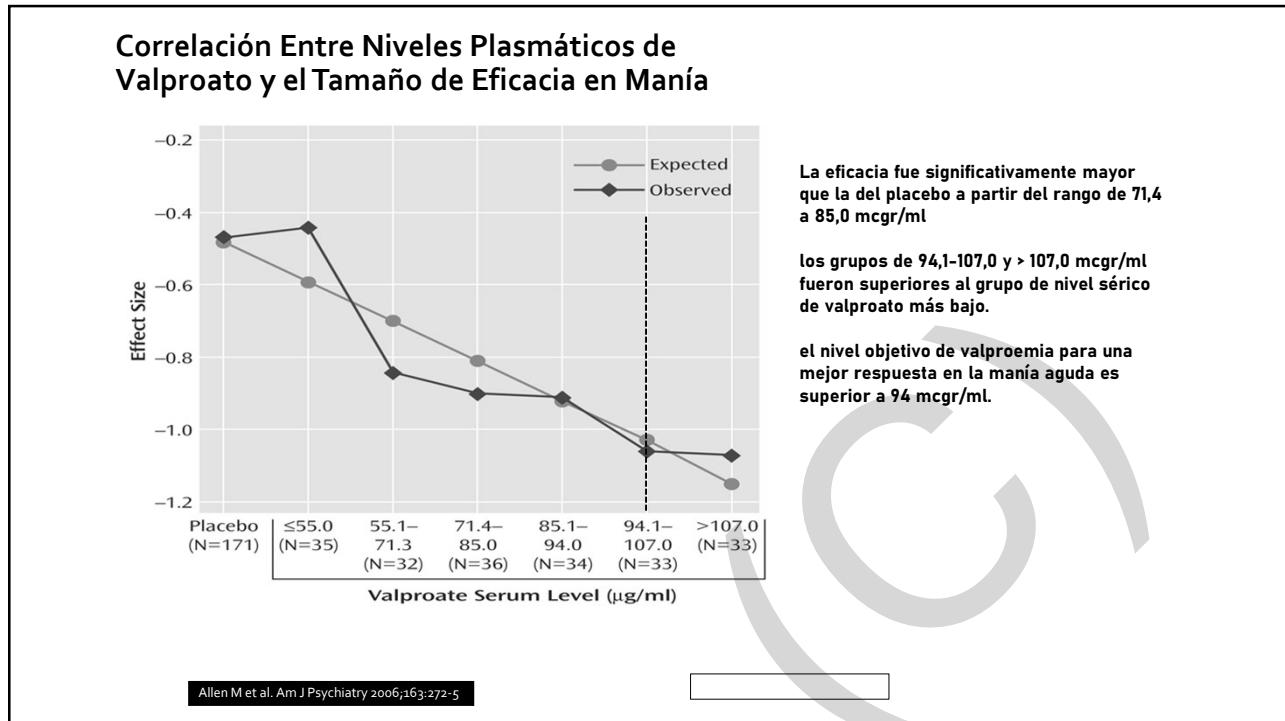
48



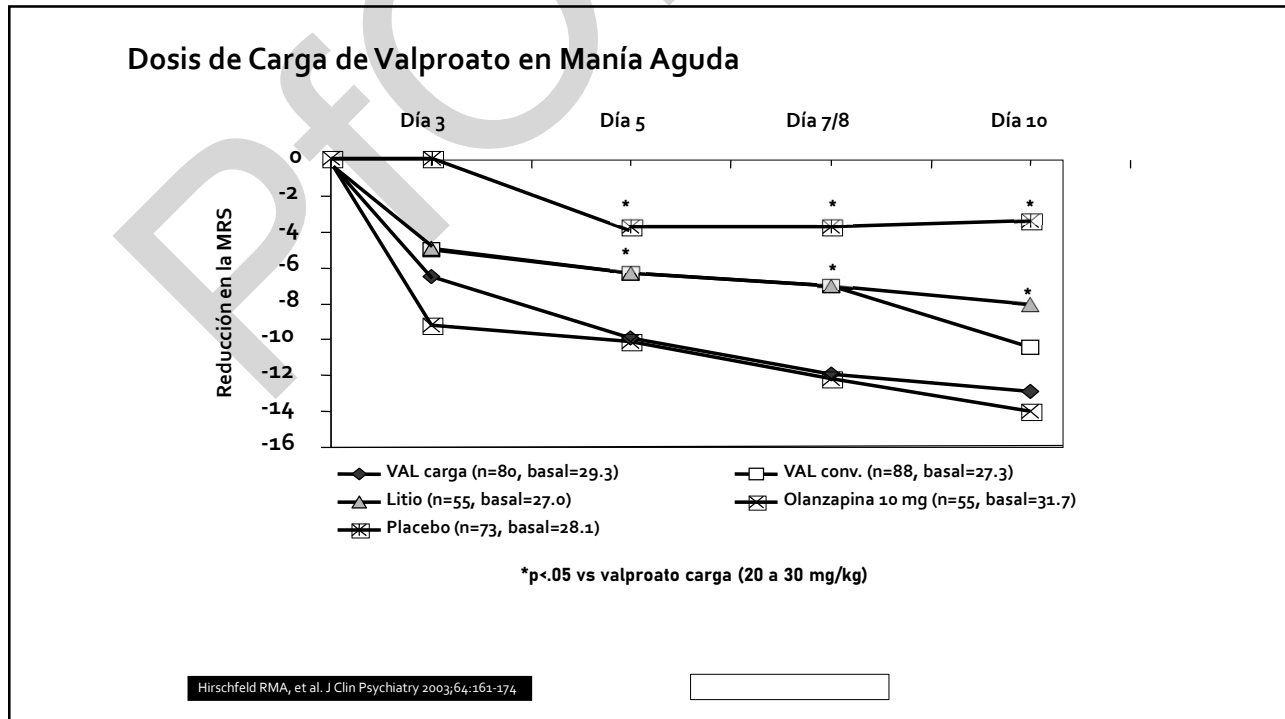
49



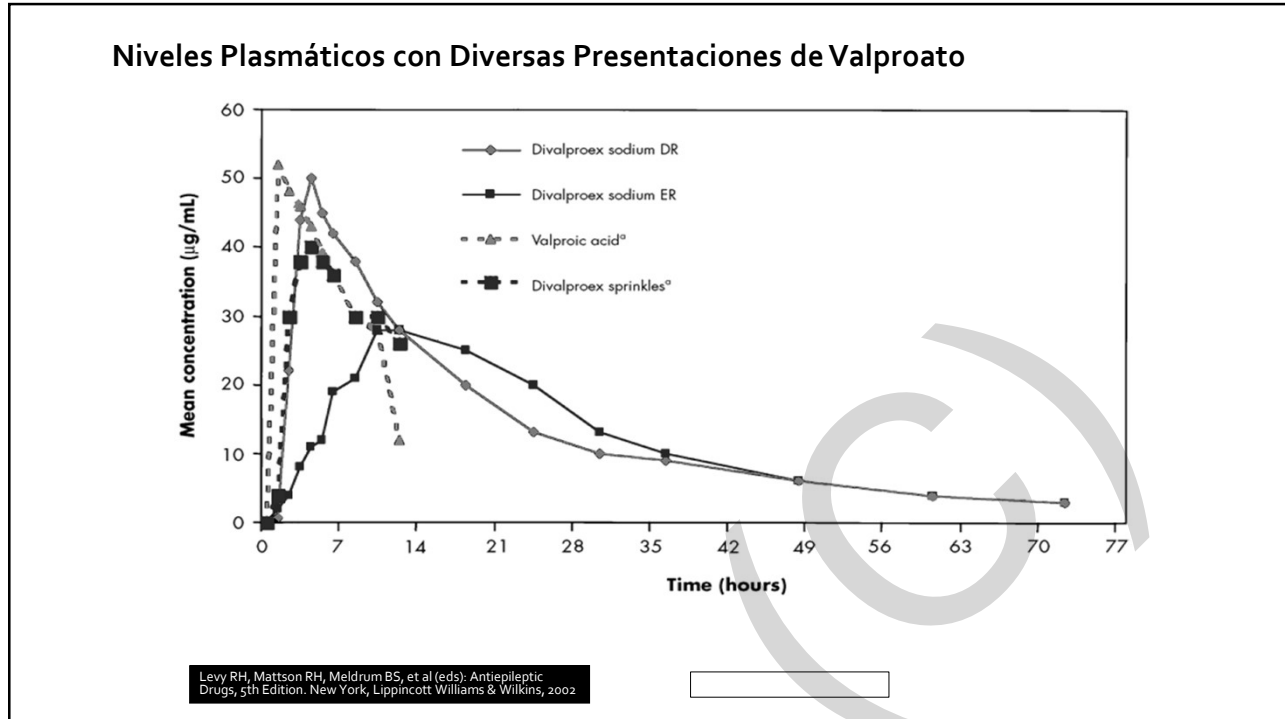
50



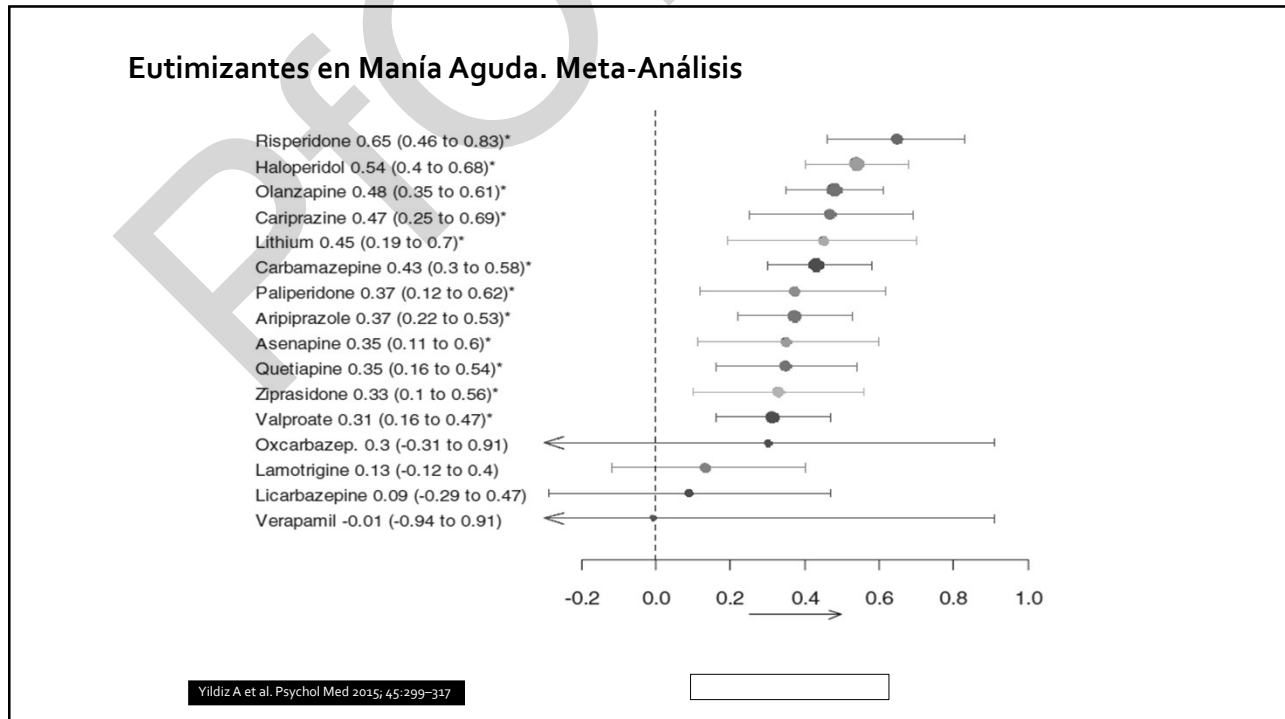
51



52



53



54

### Eficacia y Descontinuación por Cualquier Causa con Eutimizantes en Manía Aguda. Meta-Análisis de Red (SUCRA)

Risperidone	0.81 (0.48 to 1.37)	1.28 (0.78 to 2.1)	0.57 (0.29 to 1.14)	0.63 (0.37 to 1.06)	0.67 (0.32 to 1.37)	1 (0.48 to 2.11)	0.88 (0.5 to 1.54)	0.68 (0.34 to 1.36)	0.95 (0.52 to 1.76)	—	0.84 (0.43 to 1.64)	0.89 (0.5 to 1.56)	0.17 (0.02 to 1.1)	0.51 (0.24 to 1.06)	0.47 (0.17 to 1.24)	<b>0.6</b> <b>(0.38 to 0.93)</b>
0.11 (-0.13 to 0.36)	Haloperidol	<b>1.58</b> <b>(1.06 to 2.28)</b>	0.71 (0.39 to 1.31)	0.78 (0.5 to 1.21)	0.83 (0.43 to 1.58)	1.24 (0.64 to 2.45)	1.09 (0.72 to 1.66)	0.84 (0.45 to 1.58)	1.18 (0.71 to 1.96)	—	1.04 (0.59 to 1.82)	1.1 (0.68 to 1.78)	0.21 (0.03 to 1.32)	0.63 (0.32 to 1.26)	0.58 (0.23 to 1.47)	0.74 (0.53 to 1.04)
0.17 (-0.06 to 0.39)	0.06 (-0.14 to 0.25)	Olanzapine	<b>0.45</b> <b>(0.25 to 0.81)</b>	<b>0.49</b> <b>(0.33 to 0.73)</b>	<b>0.53</b> <b>(0.28 to 0.97)</b>	0.78 (0.41 to 1.51)	0.69 (0.44 to 1.07)	<b>0.53</b> <b>(0.31 to 0.91)</b>	0.74 (0.45 to 1.23)	—	0.65 (0.37 to 1.17)	0.69 (0.47 to 1.02)	<b>0.13</b> <b>(0.02 to 0.83)</b>	<b>0.4</b> <b>(0.21 to 0.78)</b>	<b>0.37</b> <b>(0.14 to 0.91)</b>	<b>0.47</b> <b>(0.26 to 0.69)</b>
0.18 (-0.15 to 0.5)	0.07 (-0.24 to 0.36)	0.01 (-0.28 to 0.3)	Cariprazine	1.1 (0.61 to 1.99)	1.17 (0.55 to 2.47)	1.74 (0.81 to 3.81)	1.53 (0.83 to 2.84)	1.18 (0.56 to 2.51)	1.66 (0.87 to 3.23)	—	1.46 (0.71 to 2.99)	1.55 (0.83 to 2.89)	0.3 (0.04 to 1.03)	0.9 (0.45 to 1.49)	0.82 (0.3 to 2.23)	1.04 (0.69 to 1.73)
0.2 (-0.06 to 0.44)	0.09 (-0.13 to 0.29)	0.03 (-0.17 to 0.22)	0.02 (-0.28 to 0.31)	Lithium	1.06 (0.57 to 1.96)	1.58 (0.83 to 3.06)	1.39 (0.9 to 2.17)	1.07 (0.58 to 2.01)	1.51 (0.84 to 2.45)	—	1.33 (0.73 to 2.39)	1.4 (0.89 to 2.2)	0.27 (0.04 to 1.68)	0.81 (0.45 to 1.49)	0.74 (0.29 to 1.86)	0.94 (0.69 to 1.29)
0.21 (-0.13 to 0.56)	0.1 (-0.21 to 0.43)	0.04 (-0.26 to 0.36)	0.03 (-0.33 to 0.42)	0.02 (-0.28 to 0.34)	Carbamazepine	1.48 (0.67 to 3.41)	1.31 (0.88 to 2.54)	1.01 (0.46 to 2.23)	1.41 (0.72 to 2.87)	—	1.24 (0.59 to 2.87)	1.32 (0.7 to 2.53)	0.26 (0.03 to 1.68)	0.76 (0.34 to 1.75)	0.69 (0.25 to 1.97)	0.88 (0.51 to 1.56)
0.28 (-0.08 to 0.63)	0.17 (-0.17 to 0.49)	0.11 (-0.22 to 0.45)	0.1 (-0.28 to 0.49)	0.08 (-0.24 to 0.41)	0.07 (-0.35 to 0.46)	0.88 (0.44 to 1.72)	0.68 (0.35 to 1.51)	0.95 (0.5 to 1.81)	—	0.84 (0.39 to 1.8)	0.89 (0.44 to 1.75)	0.17 (0.02 to 1.13)	0.51 (0.22 to 1.16)	0.47 (0.16 to 1.32)	0.6 (0.33 to 1.06)	
<b>0.27</b> <b>(0.01 to 0.54)</b>	0.17 (-0.04 to 0.37)	0.11 (-0.11 to 0.33)	0.1 (-0.21 to 0.41)	0.08 (-0.14 to 0.31)	0.06 (-0.34 to 0.34)	0 (-0.34 to 0.34)	Aripiprazole	0.77 (0.4 to 1.48)	1.08 (0.61 to 1.86)	—	0.95 (0.52 to 1.74)	1.01 (0.61 to 1.66)	0.22 (0.03 to 1.22)	0.58 (0.3 to 1.16)	0.53 (0.21 to 1.35)	<b>0.68</b> <b>(0.48 to 0.96)</b>
0.29 (-0.05 to 0.62)	0.18 (-0.13 to 0.49)	0.12 (-0.15 to 0.39)	0.12 (-0.26 to 0.49)	0.09 (-0.21 to 0.41)	0.08 (-0.32 to 0.46)	0.01 (-0.39 to 0.42)	0.02 (-0.31 to 0.34)	Asenapina	1.4 (0.71 to 2.8)	—	1.23 (0.69 to 2.46)	1.31 (0.89 to 2.46)	0.25 (0.02 to 1.13)	0.76 (0.34 to 1.71)	0.69 (0.25 to 1.92)	0.88 (0.51 to 1.53)
0.3 (-0.07 to 0.43)	0.19 (-0.12 to 0.37)	0.13 (-0.2 to 0.45)	0.12 (-0.2 to 0.45)	0.1 (-0.14 to 0.35)	0.09 (-0.27 to 0.42)	0.02 (-0.53 to 0.82)	0.02 (-0.54 to 0.78)	0.01 (-0.54 to 0.78)	0.02 (-0.54 to 0.78)	—	1.23 (0.69 to 2.46)	1.31 (0.89 to 2.46)	0.25 (0.02 to 1.13)	0.76 (0.34 to 1.71)	0.69 (0.25 to 1.92)	<b>0.63</b> <b>(0.41 to 0.94)</b>
0.25 (-0.43 to 1.02)	0.24 (-0.48 to 0.83)	0.18 (-0.53 to 0.87)	0.17 (-0.53 to 0.87)	0.15 (-0.51 to 0.82)	0.14 (-0.57 to 0.83)	0.07 (-0.54 to 0.78)	0.07 (-0.54 to 0.78)	0.06 (-0.54 to 0.75)	0.05 (-0.54 to 0.75)	Oxcarbazepine	—	—	—	—	—	—
0.31 (-0.02 to 0.63)	0.21 (-0.08 to 0.48)	0.15 (-0.14 to 0.43)	0.14 (-0.22 to 0.5)	0.12 (-0.17 to 0.42)	0.1 (-0.28 to 0.47)	0.04 (-0.35 to 0.42)	0.04 (-0.27 to 0.34)	0.02 (-0.35 to 0.4)	0.02 (-0.35 to 0.4)	—0.03 (-0.73 to 0.66)	Ziprasidone	1.06 (0.57 to 1.98)	0.21 (0.02 to 1.33)	0.61 (0.28 to 1.35)	0.58 (0.21 to 1.52)	0.71 (0.43 to 1.16)
<b>0.33</b> <b>(0.06 to 0.69)</b>	0.22 (-0.02 to 0.43)	0.16 (-0.14 to 0.34)	0.15 (-0.16 to 0.45)	0.13 (-0.09 to 0.34)	0.12 (-0.22 to 0.42)	0.05 (-0.29 to 0.38)	0.05 (-0.29 to 0.38)	0.04 (-0.29 to 0.38)	0.03 (-0.29 to 0.38)	-0.02 (-0.85 to 0.6)	0.01 (-0.3 to 0.31)	Valproate	0.19 (0.02 to 1.21)	0.58 (0.29 to 1.16)	0.53 (0.2 to 1.36)	<b>0.67</b> <b>(0.47 to 0.87)</b>
0.06 (-0.32 to 1.63)	0.56 (-0.42 to 1.51)	0.49 (-0.5 to 1.47)	0.47 (-0.5 to 1.42)	0.45 (-0.55 to 1.43)	0.39 (-0.62 to 1.37)	0.39 (-0.59 to 1.35)	0.37 (-0.63 to 1.35)	0.37 (-0.61 to 1.33)	0.31 (-0.84 to 1.46)	0.31 (-0.84 to 1.32)	0.34 (-0.64 to 1.3)	Verapamil	2.72 (0.37 to 22.5)	2.99 (0.37 to 22.5)	2.46 (0.58 to 24.3)	2.46 (0.58 to 24.3)
<b>0.61</b> <b>(0.14 to 0.97)</b>	<b>0.4</b> <b>(0.06 to 0.73)</b>	<b>0.35</b> <b>(0.02 to 0.66)</b>	0.34 (-0.06 to 0.72)	0.32 (0 to 0.63)	0.3 (-0.12 to 0.7)	0.24 (-0.18 to 0.64)	0.24 (-0.11 to 0.57)	0.22 (-0.19 to 0.61)	0.16 (-0.15 to 0.57)	0.2 (-0.55 to 0.87)	0.19 (-0.2 to 0.58)	Lamotrigine	-0.15 (-1.15 to 0.85)	0.19 (-0.15 to 0.52)	0.16 (-1.15 to 0.85)	0.16 (-1.15 to 0.85)
0.45 (-0.02 to 0.91)	0.39 (-0.07 to 0.85)	0.38 (-0.12 to 0.88)	0.36 (-0.1 to 0.83)	0.35 (-0.18 to 0.85)	0.28 (-0.24 to 0.81)	0.28 (-0.18 to 0.75)	0.27 (-0.25 to 0.78)	0.26 (-0.22 to 0.74)	0.21 (-0.57 to 0.99)	0.24 (-0.26 to 0.75)	0.23 (-0.23 to 0.7)	Licarbazepine	-0.11 (-1.14 to 0.94)	0.04 (-0.48 to 0.58)	0.04 (-0.48 to 0.58)	1.27 (0.53 to 2.05)
<b>0.65</b> <b>(0.44 to 0.85)</b>	<b>0.54</b> <b>(0.38 to 0.7)</b>	<b>0.47</b> <b>(0.34 to 0.62)</b>	<b>0.45</b> <b>(0.22 to 0.73)</b>	<b>0.44</b> <b>(0.2 to 0.61)</b>	<b>0.44</b> <b>(0.15 to 0.71)</b>	<b>0.37</b> <b>(0.08 to 0.66)</b>	<b>0.36</b> <b>(0.2 to 0.55)</b>	<b>0.35</b> <b>(0.08 to 0.62)</b>	<b>0.35</b> <b>(0.14 to 0.56)</b>	0.3 (-0.35 to 0.95)	<b>0.33</b> <b>(0.08 to 0.59)</b>	<b>0.32</b> <b>(0.15 to 0.5)</b>	-0.02 (-0.96 to 0.94)	0.13 (-0.18 to 0.44)	0.09 (-0.34 to 0.53)	Placebo

Crema = eficacia (SMD, g de Hedges)

Azul = interrupción por cualquier causa (OR)

Yildiz A et al. Psychol Med 2015;45:299-317

55

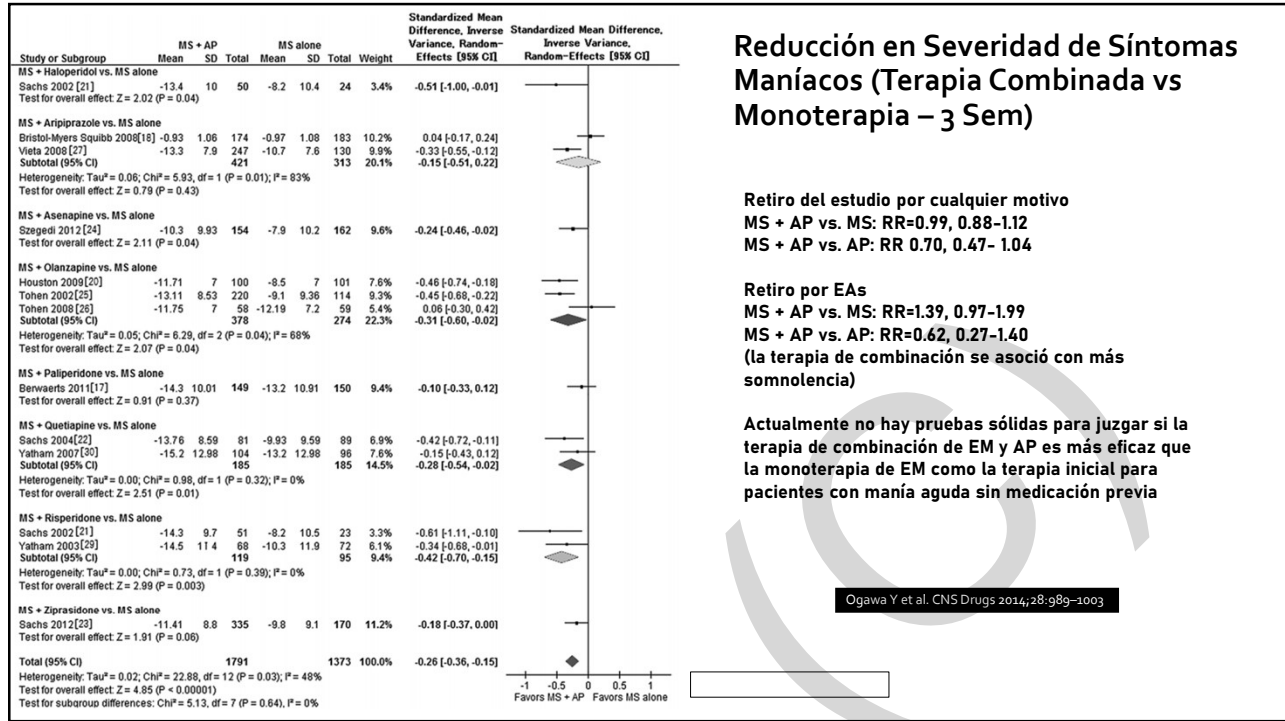
### Eutimizantes en Manía Aguda. Meta-Análisis - Respuesta

Drug	Trials	Subjects	Mean Dose (mg/day)	Response (RR [95% CI])	Dropout (RR [95% CI])
Risperidone	4	976	3.50 ± 0.00	2.66 [1.86–3.81]	0.60 [0.38–0.93]
Carbamazepine	2	427	700 ± 80.0	2.64 [1.60–4.30]	0.88 [0.51–1.56] <sup>a</sup>
Haloperidol	9	1663	9.45 ± 5.65	2.47 [1.89–3.25]	0.74 [0.53–1.04] <sup>a</sup>
Cariprazine	4	1198	7.12 ± 1.89	2.33 [1.56–3.53]	1.04 [0.63–1.73] <sup>a</sup>
Olanzapine	10	2031	13.4 ± 1.92	2.33 [1.82–3.02]	<b>0.47 [0.35–0.63]</b>
Aripiprazole	8	1982	22.5 ± 4.74	2.07 [1.56–2.77]	0.68 [0.48–0.96]
Quetiapine	6	1306	612 ± 118	2.05 [1.49–2.85]	0.63 [0.41–0.94]
Valproate	7	1299	1431 ± 954	2.05 [1.48–2.87]	0.67 [0.47–0.97]
Lithium	14	1981	1260 ± 251	1.92 [1.49–2.49]	0.94 [0.69–1.29] <sup>a</sup>
Paliperidone	5	1157	7.50 ± 3.87	1.72 [1.08–2.74]	0.60 [0.33–1.06] <sup>a</sup>
Asenapina	4	841	18.3 ± 0.14	1.61 [1.03–2.54]	0.88 [0.51–1.53] <sup>a</sup>
Ziprasidone	4	839	124 ± 7.21	1.47 [1.06–2.04]	0.93 [0.61–1.41] <sup>a</sup>

a Abandono por cualquier causa es mayor que con placebo para asenapina, carbamazepina, cariprazina, haloperidol, litio, paliperidona y ziprasidona

Baldessarini RJ et al. Mol Psychiatry 2019;24:198-217

56



## Reducción en Severidad de Síntomas Maníacos (Terapia Combinada vs Monoterapia - 3 Sem)

Retiro del estudio por cualquier motivo  
 MS + AP vs. MS: RR=0.99, 0.88-1.12  
 MS + AP vs. AP: RR 0.70, 0.47- 1.04

Retiro por EAs  
 MS + AP vs. MS: RR=1.39, 0.97-1.99  
 MS + AP vs. AP: RR=0.62, 0.27-1.40

(la terapia de combinación se asoció con más somnolencia)

Actualmente no hay pruebas sólidas para juzgar si la terapia de combinación de EM y AP es más eficaz que la monoterapia de EM como la terapia inicial para pacientes con manía aguda sin medicación previa

Ogawa Y et al. CNS Drugs 2014;28:989-1003

57

## Combinación Lítio + Antipsicótico en Episodios Maníacos

Variable	Terapia Combinada		Diferencia Media - 95% CI
	NO	SI	
Total N	940	495	-
Días de hospitalización	14.3	11.5	2.83; 1.13 a 4.53
Costos en US\$	38555	41560	-3004; -11629 a 5261

Al usar litio en manía aguda, comenzar el régimen combinado desde el día inicial de la hospitalización debe considerarse como un modelo eficaz para una respuesta más rápida sin costos adicionales.

Lee HK et al. Cureus 2020;12(6): e8568

58

### Cuáles Medicamentos Cuentan con Mayor Evidencia en el Manejo de Estados Bipolares Mixtos?

- ❑ En estudios doble ciego controlados con placebo (DSM-IV) se evidencian resultados positivos para: asenapina, olanzapina y valproato<sup>1</sup>
- ❑ La evidencia es más débil en el caso del aripiprazol y la ziprasidona<sup>1</sup>
- ❑ La asenapina y la olanzapina también poseen resultados positivos en combinación con valproato<sup>1</sup>
- ❑ Análisis post-hoc sugieren eficacia con valproato y carbamazepina en manía mixta, y con ASG en manía y depresión mixta y en profilaxis. El uso combinado de ASG y antidepresivos no parece aumentar el riesgo de MET<sup>2</sup>

<sup>1</sup>. Vieta E & Valentí M. J Affect Disord 2013;148:28-36; <sup>2</sup>. Fountoulakis KN et al. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15:1015-1026

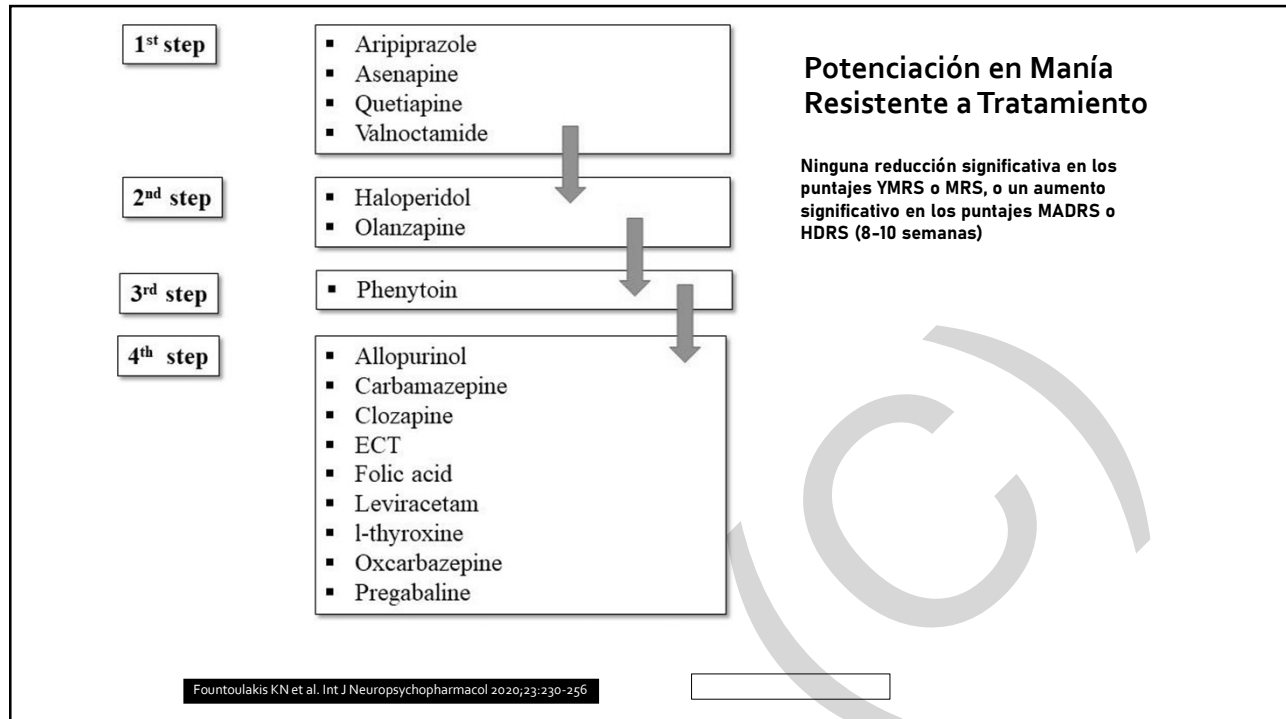
59

### Tratamiento de los Síntomas Mixtos en Trastorno Bipolar (DSM-5)

	Acute mania/hypomania with mixed features		Acute depression with mixed features	
	Manic symptoms	Depressive symptoms	Manic symptoms	Depressive symptoms
<b>Atypical antipsychotics (AAP)</b>				
Aripiprazole (monotherapy)	+			
Asenapine (monotherapy)	+	+		
Cariprazine (monotherapy)	+	-	-	+
Lurasidone (monotherapy)			-	+
Olanzapine (monotherapy)	+	-	+	+
Quetiapine (adjunctive/monotherapy)		+		
Risperidone (adjunctive)	+	+		
Ziprasidone (monotherapy/adjunctive)	+	+	+	+
<b>Mood stabilizers (MS)</b>				
Lithium	-			
DVP	+			
<b>Combination AAP/MS + antidepressant</b>				
Olanzapine + fluoxetine			+	+
AAP/MS + antidepressant (multiple agents)				-

Chakrabarty T et al. Curr Psychiatry Rep 2020;22(3):15

60



61

# Tratamiento de los Episodios Depresivos Bipolares

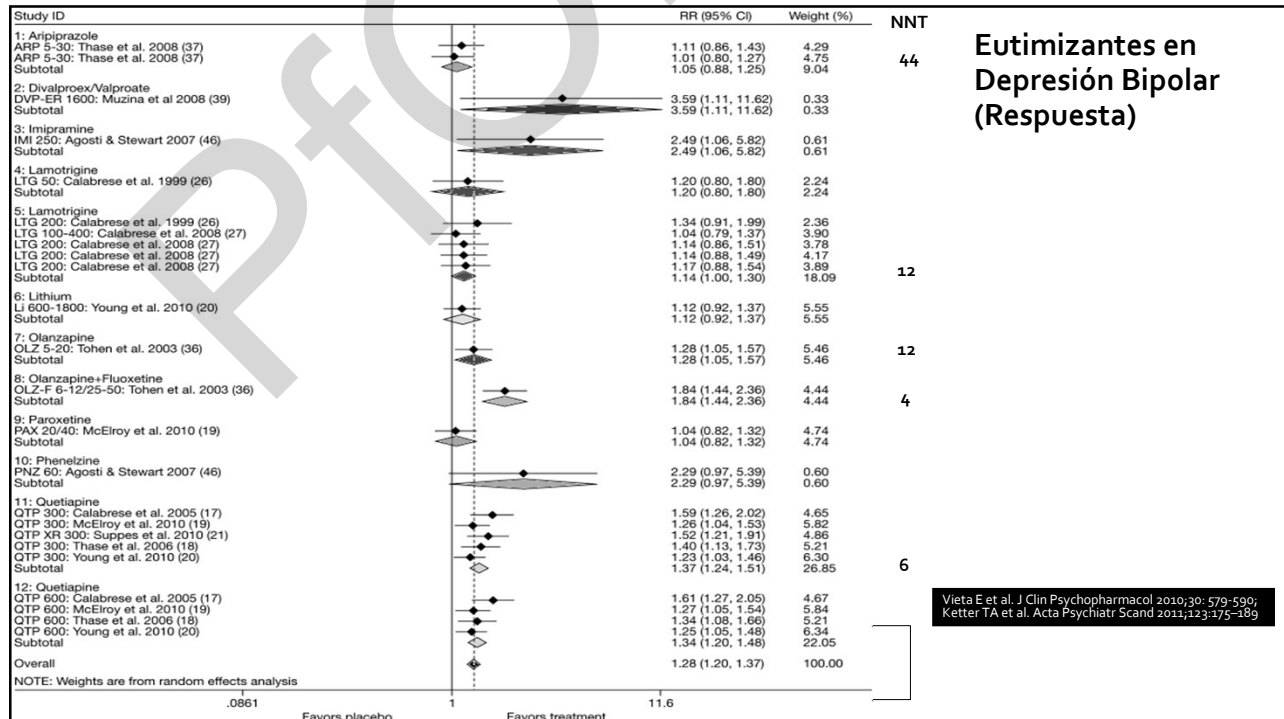
62

## Depresión Bipolar vs Unipolar: Características Diferenciadoras

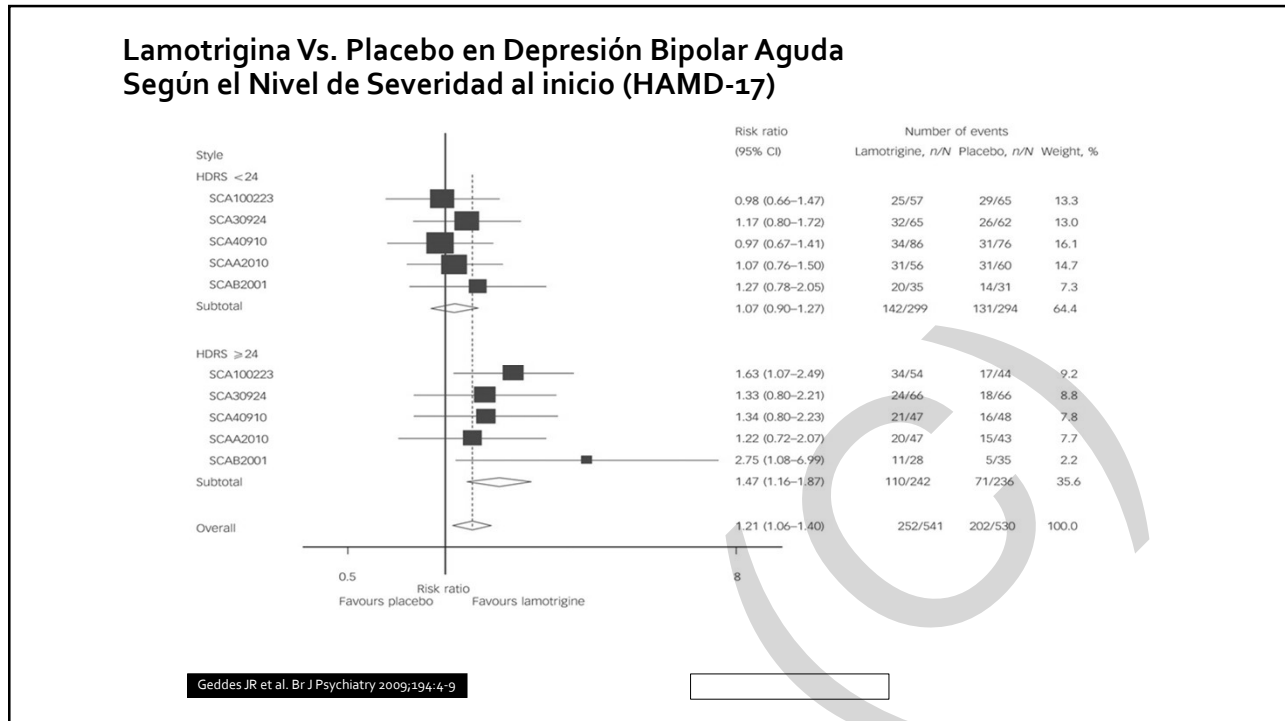
	Bipolar	Unipolar
Historia de manía o hipomanía	Si	No
Temperamento	Ciclotímico, irritable	Distímico
Diferencias de sexo	No	Mujeres > Hombres
Edad de Inicio	Adolescencia (< 25 a.)	Adultez
Aparición del episodio	Usual/ abrupta	Insidiosa
Duración de las depresiones	Cortas	Varias semanas
Número de episodios	Numerosos (> 5)	Pocos
Episodios posparto	Más común	Menos común
Episodios psicóticos	Más común	Menos común
Comportamiento suicida	Más común	Menos común
Respuesta a ADs	Refractariedad	Adecuada
Sueño	Hipersomnía > insomnio	Insomnio > hipersomnía
Historia Familiar de TB	Alta	Baja
Tipo de depresiones	Usual/ atípicas	Atípicas o melancólicas

Akiskal HS. *J Affect Disord.* 2005;84:107-115;  
 Tamayo JM et al. *Curr Psychiatry Rev* 2013;9:3-20

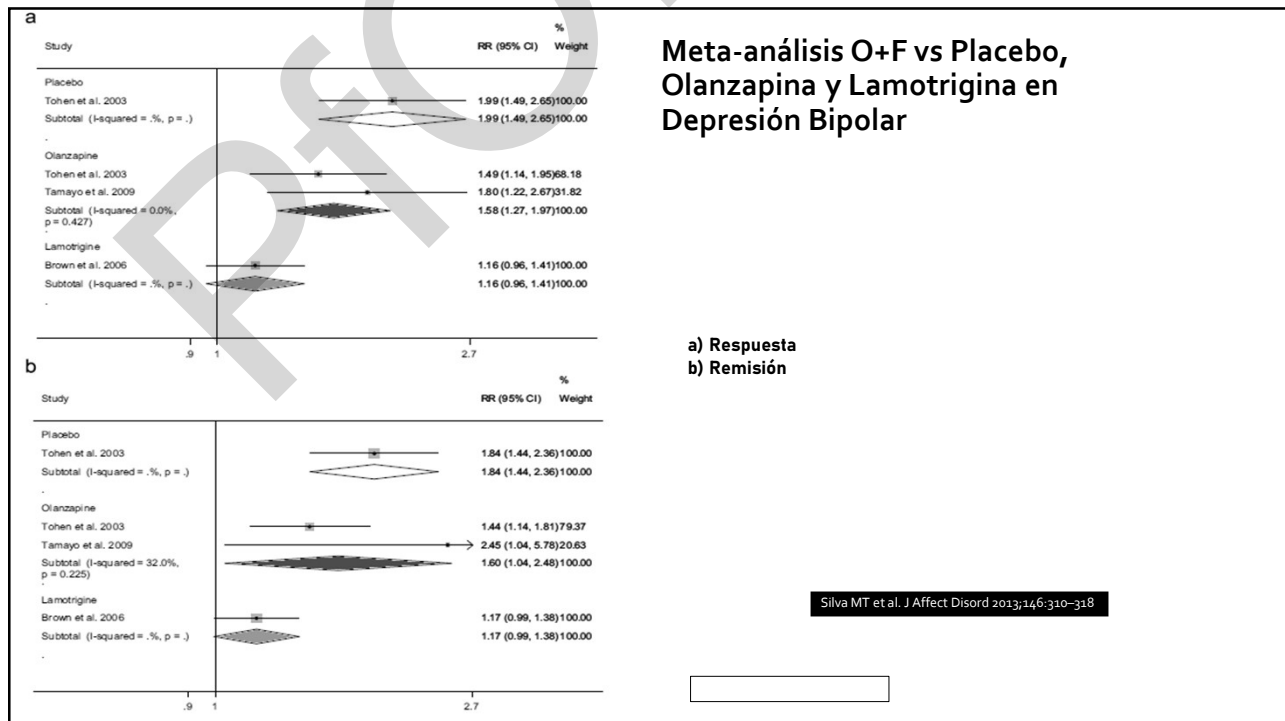
63



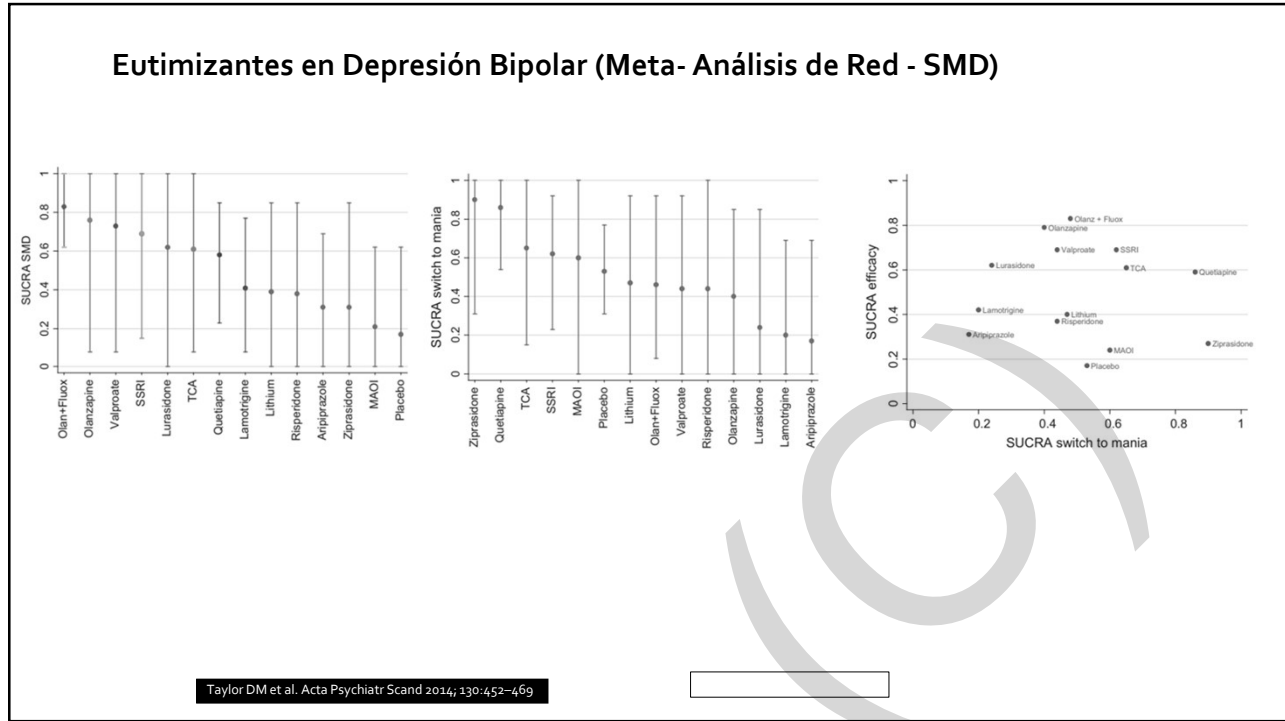
64



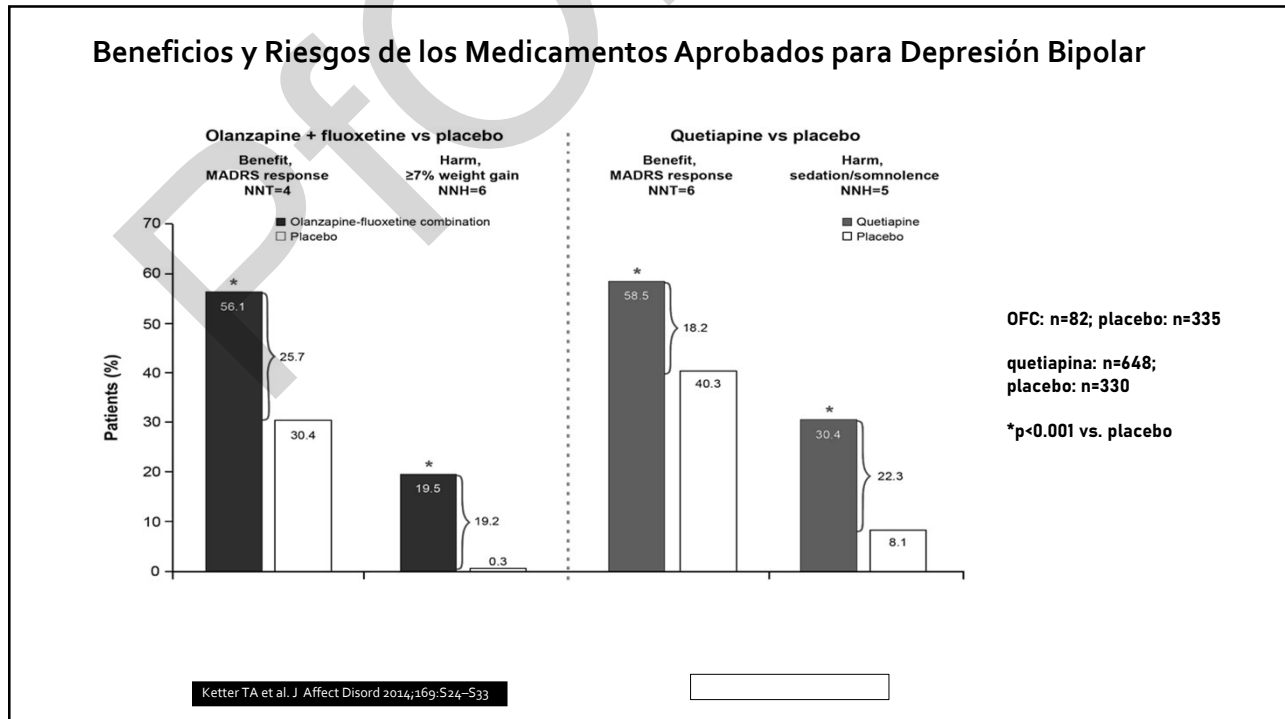
65



66

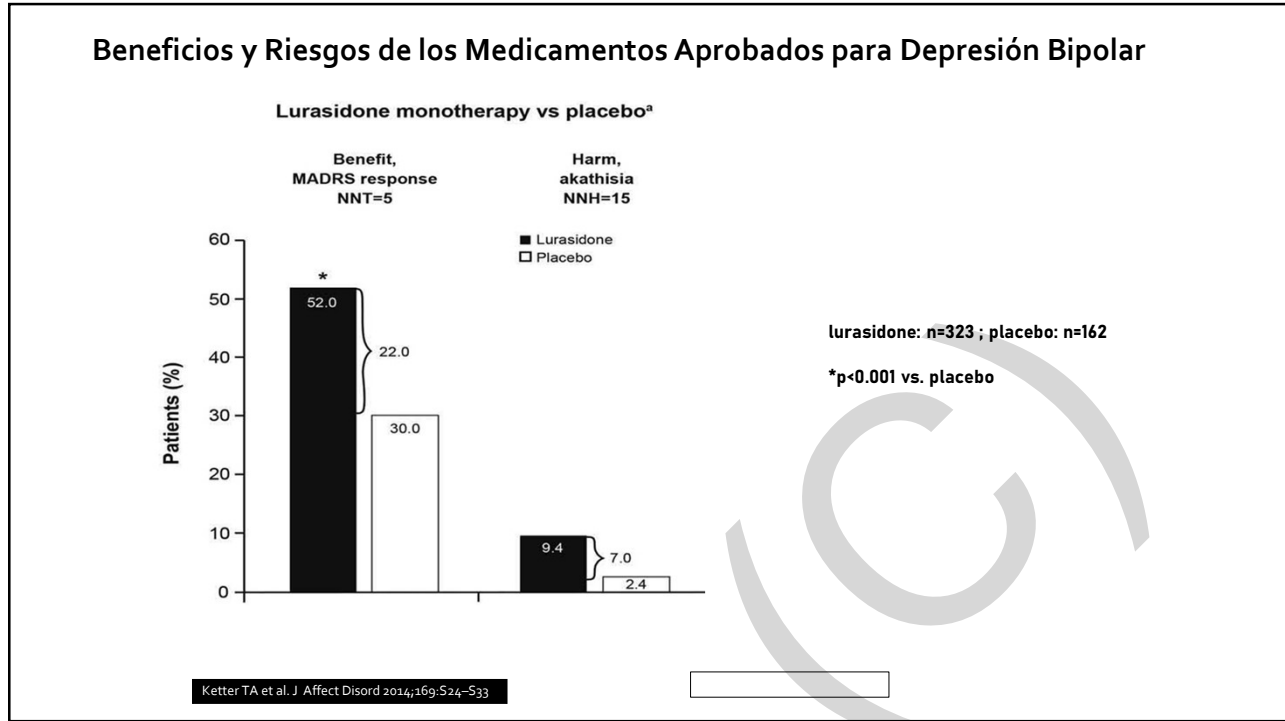


67



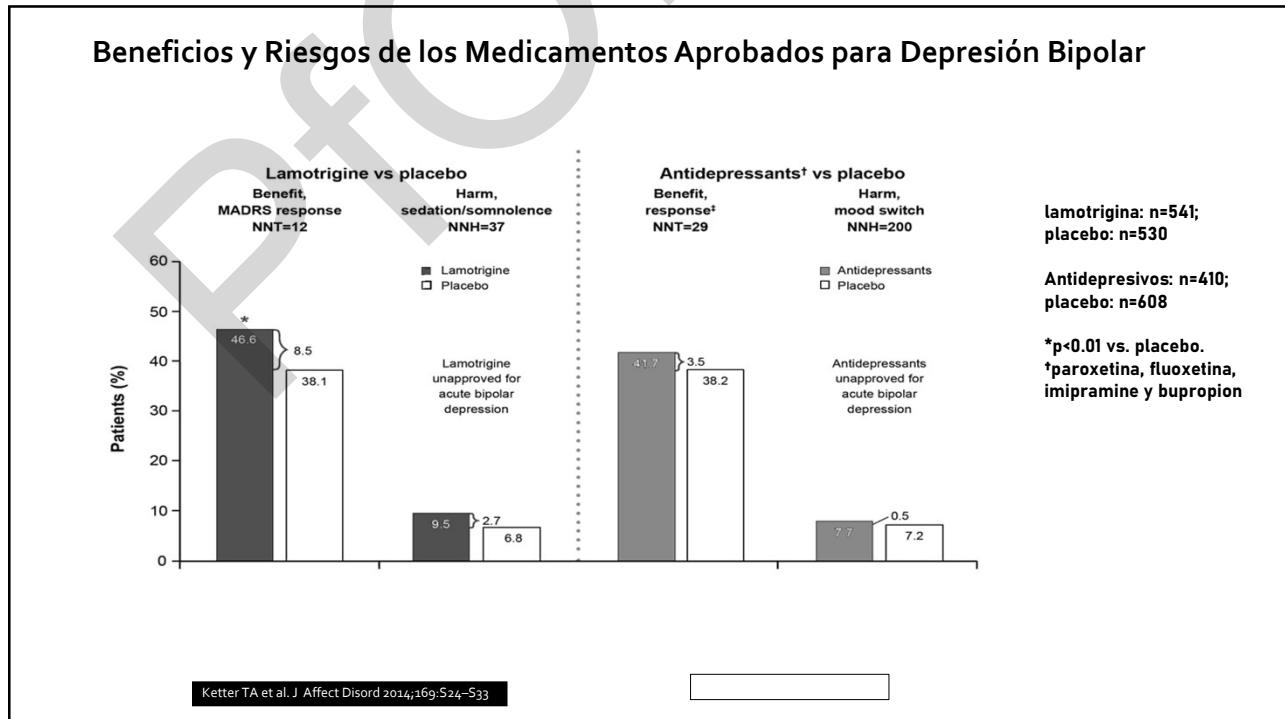
68

## Beneficios y Riesgos de los Medicamentos Aprobados para Depresión Bipolar



69

## Beneficios y Riesgos de los Medicamentos Aprobados para Depresión Bipolar



70

## Estudios de Medicamentos Aprobados para el Tratamiento de la Depresión Bipolar Aguda

Treatment	Reference [number]	Dosage (mg)	Study duration (weeks)	Number treatment	Number placebo	NNT*
Olanzapine/fluoxetine	[19]	6-12/25-50	8	86	377	4
Olanzapine	[19]	5-20	8	370	377	12
	[20]	5-20	6	343	171	11 X
Quetiapine (immediate release)	[21]	300	8	181	181	4
	[21]	600	8	180	181	4
	[22]	300	8	155	161	7
	[22]	600	8	151	161	7
	[23]	300	8	245	121	10 X
	[23]	600	8	247	121	7
	[24]	300	8	255	129	7
	[24]	600	8	263	129	7
Quetiapine (extended release)	[25]	300	8	133	137	7
Lurasidone/lithium or valproate	[26]	20-120	6	183	165	7
Lurasidone	[27]	20-60	6	166	170	7
	[27]	80-120	6	169	170	7

\*NNT for remission rate. NNT: Number needed to treat

Shen Y-C. Tzu Chi Med J 2018; 30: 143-7

71

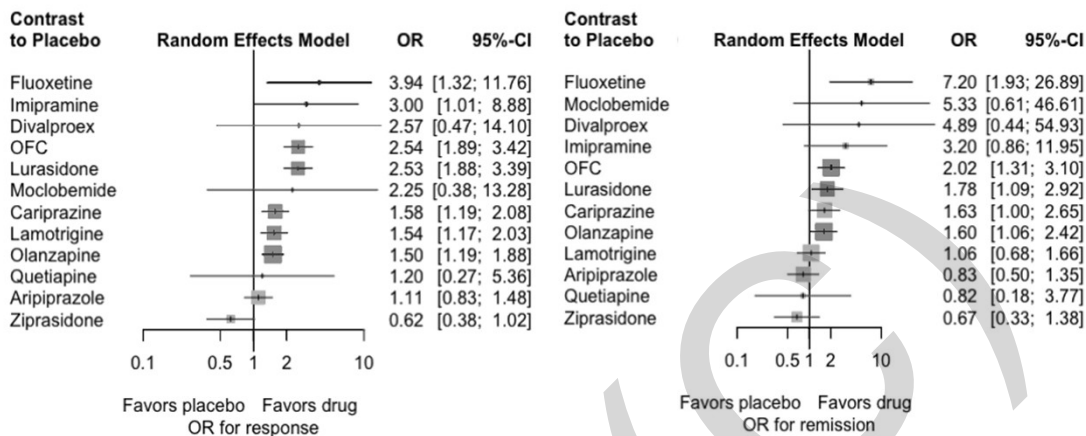
## Meta-análisis sobre el Uso de la Monoterapia de Eutimizantes en Depresión Bipolar I - Respuesta

Treatments (trials)	Subjects (n)	Dropout (%) Drug/Placebo	Responders/Subjects		RR [95%CI]
			Drug (%)	Placebo (%)	
<i>Lithium</i>					
Lithium [Li] (1)	265	25.0/27.8	85/136 (62.5)	72/129 (55.8)	1.12 [0.92-1.37]* X
<i>Anticonvulsants</i>					
Carbamazepine [CBZ] (1)	70	26.5/40.0	30/47 (63.8)	8/23 (34.8)	1.84 [1.01-3.34]
Lamotrigine [LTG] (5)	1071	34.8/33.6	255/541 (47.1)	160/530 (30.2)	1.56 [1.33-1.83]
Valproate [VPA] (4)	140	41.1/47.9	28/69 (40.6)	13/71 (18.3)	2.22 [1.26-3.91]
Anticonvulsants (10)	1281	34.1/40.5	313/657 (47.6)	181/624 (29.0)	1.61 [1.39-1.87]
<i>Antipsychotics</i>					
Aripiprazole [APZ] (2)	690	44.0/32.4	148/337 (43.9)	147/353 (41.6)	1.10 [0.81-1.48]* X
Cariprazine [CAR] (1)	236	29.1/28.0	86/191 (44.4)	14/45 (31.1)	1.81 [0.91-3.62]*
Lurasidone [LUR] (1)	485	-	168/323 (52.0)	49/162 (30.2)	2.50 [1.68-3.73]
Olanzapine [ONZ] (2)	1220	36.9/45.0	317/694 (45.7)	185/526 (35.2)	→ 1.55 [1.23-1.96]
Quetiapine [QTP] (5)	2485	34.4/35.1	1135/1760 (64.5)	322/725 (44.4)	2.27 [1.91-2.71]
Ziprasidone [ZPS] (2)	928	38.8/31.9	281/554 (50.7)	187/374 (50.0)	1.03 [0.79-1.34]* X
Antipsychotics (13)	6044	36.6/35.1	2135/3859 (55.3)	904/2185 (41.4)	1.28 [1.09-1.51]
Pooled/totals (24)	7590	35.7/39.9	2533/4652 (54.4)	1157/2938 (39.4)	1.34 [1.17-1.53]

Baldessarini RJ et al. Mol Psychiatry 2019;24:198-217

72

### Meta-análisis de Red sobre el Tratamiento de la Depresión Bipolar Tipo I – Respuesta y Remisión



Bahji A et al. J Affect Disord 2020;269:154-184

73

### Meta-análisis de Red sobre Cambio en MADRS y Respuesta con el Uso de Antipsicóticos en Depresión Bipolar Tipo I

PLO	-1.08 [-3.26, 1.10]	-2.29 [-3.47, -1.09]	-4.57 [-5.92, -3.16]	-4.80 [-5.93, -3.72]	-1.34 [-3.29, 0.67]	-4.71 [-6.98, -2.41]
1.11 [0.80, 1.51]	ARI	-1.21 [-3.70, 1.29]	-3.49 [-6.07, -0.92]	-3.72 [-6.21, -1.28]	-0.27 [-3.24, 2.71]	-3.63 [-6.78, -0.50]
1.47 [1.17, 1.82]	1.35 [0.90, 1.95]	CAR	-2.29 [-4.09, -0.46]	-2.52 [-4.11, -0.92]	0.94 [-1.34, 3.27]	-2.42 [-5.01, 0.14]
1.56 [1.20, 2.01]	1.44 [0.94, 2.14]	1.08 [0.76, 1.51]	OLA	-0.23 [-2.05, 1.53]	3.23 [0.83, 5.66]	-0.13 [-2.82, 2.50]
2.09 [1.74, 2.49]	1.92 [1.32, 2.71]	1.44 [1.08, 1.91]	1.36 [0.98, 1.84]	QUE	3.46 [1.24, 5.76]	0.10 [-2.44, 2.61]
1.07 [0.77, 1.46]	0.99 [0.61, 1.50]	0.74 [0.50, 1.08]	0.70 [0.45, 1.03]	0.52 [0.35, 0.74]	ZIP	-3.36 [-6.38, -0.39]
2.58 [1.67, 3.81]	2.38 [1.38, 3.85]	1.78 [1.08, 2.77]	1.68 [0.99, 2.65]	1.25 [0.78, 1.90]	2.47 [1.41, 3.98]	LUR

Note: MADRS results are on the top-right and response results are on the bottom-left. Results give the mean change and odds ratio [95% credible interval]. In the top-right comparisons, the row treatment is the reference category. In the bottom-left, the column treatment is the reference category.

Response was defined as ≥50% improvement in MADRS

Abbreviations: MADRS Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, PLO Placebo, ARI Aripiprazole, CAR Cariprazine, LUR Lurasidone, OLA Olanzapine, QUE Quetiapine, ZIP Ziprasidone

Kadakia A et al. BMC Psychiatry 2021;21(1):249

74

<b>1st step</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Lithium plus lamotrigine</li><li>▪ ECT</li><li>▪ Light therapy</li><li>▪ Modafinil</li><li>▪ Pramipexole</li><li>▪ TMS</li></ul> <p><i>Add CBT or psychoeducation if possible to the above</i></p>	<h3>Potenciación en Depresión Bipolar Resistente a Tratamiento</h3> <p>Ninguna reducción significativa en los puntajes MADRS o HDRS o un aumento significativo en los puntajes YMRS o MRS (10-12 semanas)</p>
<b>2nd step</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Pioglitazone</li></ul>	
<b>3rd step</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Amitriptyline</li><li>▪ Bupropion</li><li>▪ Clozapine</li><li>▪ Diltiazem</li><li>▪ Gabapentin</li><li>▪ L-sulpiride</li><li>▪ N-acetyl cysteine</li><li>▪ Ketamine</li><li>▪ l-thyroxine</li><li>▪ Lurasidone</li><li>▪ Omega-3 fatty acids</li><li>▪ Oxcarbazepine</li><li>▪ Paroxetine</li><li>▪ Pramipexole</li><li>▪ Sleep deprivation</li><li>▪ Tranylcypromine</li><li>▪ Venlafaxine</li></ul>	

Fountoulakis KN et al. Int J Neuropsychopharmacol 2020;23:230-256

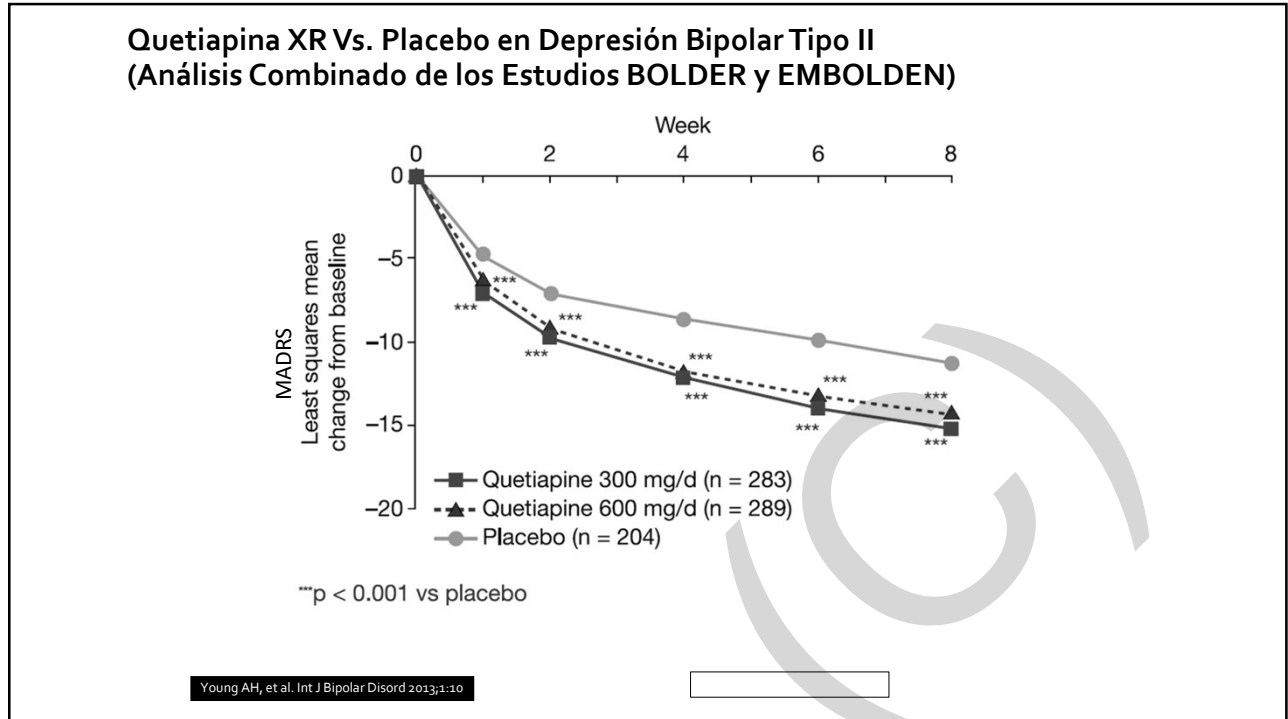
75

### Características del Trastorno Bipolar Tipo II

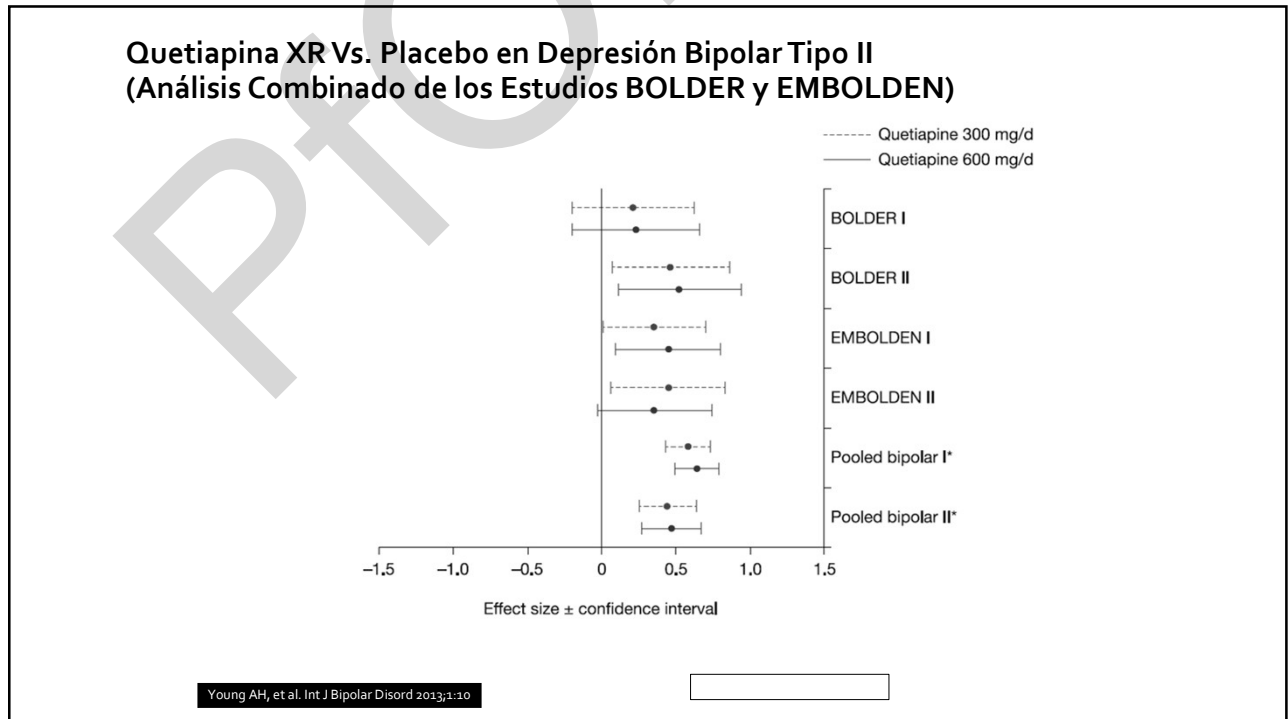
- El TB tipo II fue descrito por Dunner et al. en 1976.
- Consiste en episodios hipomaniacos, en ausencia de manías, más episodios depresivos mayores
- Prevalencia: 0.5 a 6.4% en población general.
- Mayor cronicidad que el TB tipo I. Con mayor número de episodios depresivos [39 veces más que hipomanía (50.3% vs 1.3%)] y mayor suicidalidad.
- Tiende a tener alta estabilidad diagnóstica. En un período de 10 años sólo el 7.2% experimentan un episodio maniaco.

Yatham LN & Kesavan M. In: The Treatment of Bipolar Disorder. Chapter 9. Oxford University Press, 2017

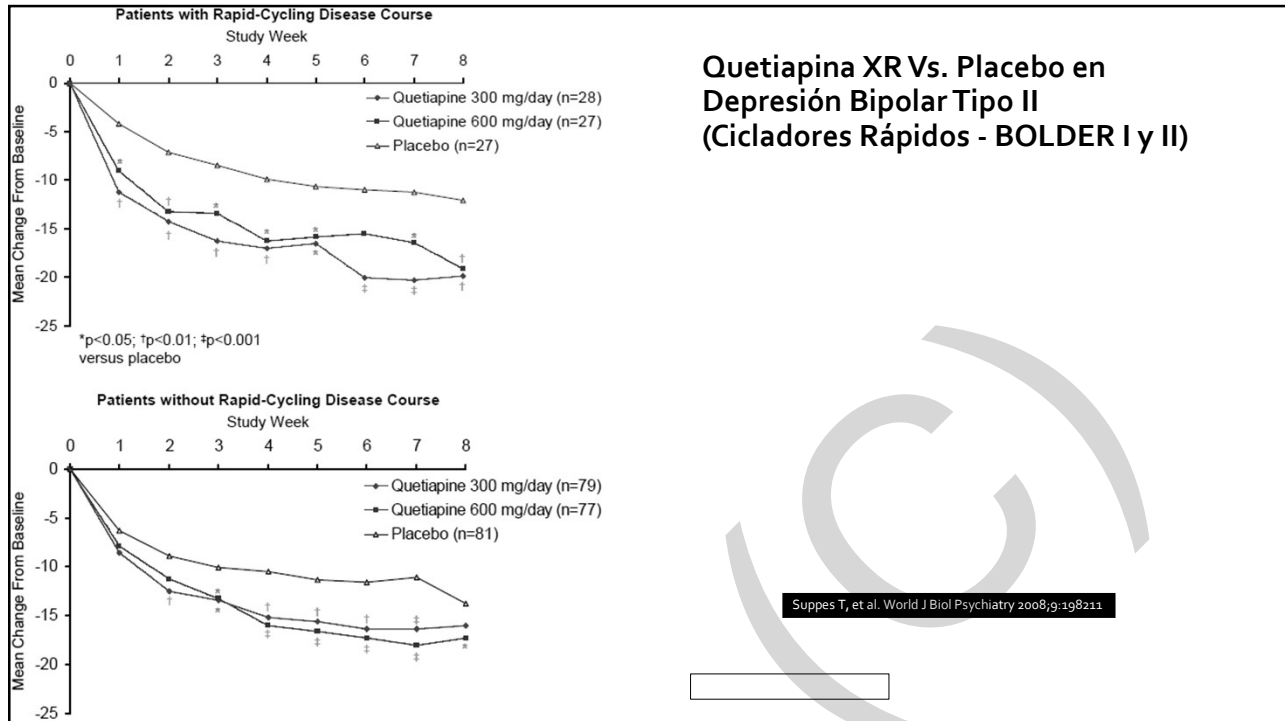
76



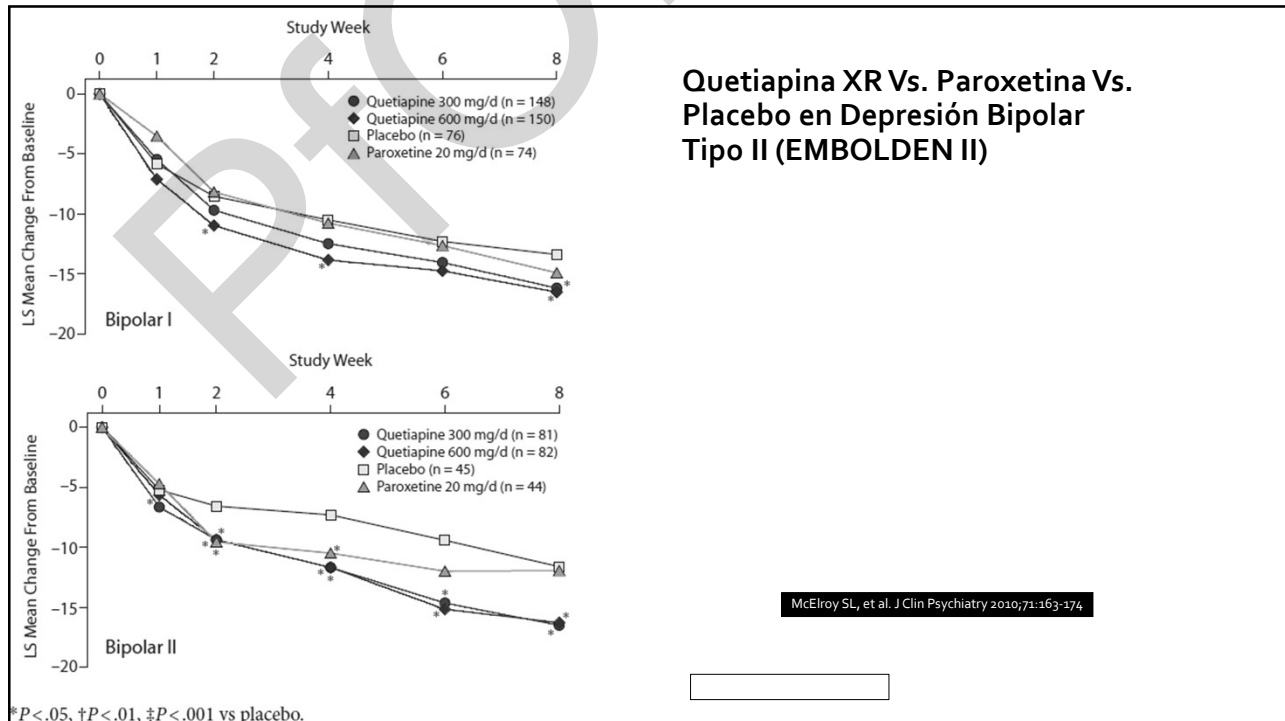
77



78



79



80

## Conclusiones Sobre Trastornos Bipolares No-Tipo I

- Un diagnóstico temprano y preciso de TB-No tipo I es crucial para el adecuado manejo de pacientes con hipomanías (especialmente sub-umbrales).
- Sin embargo, la evidencia terapéutica es preliminar:
  - Quetiapina es eficaz en episodios hipomaniacos y depresivos y en la prevención de recurrencias depresivas
  - El Litio cuenta con evidencia en la profilaxis de recurrencias depresivas
  - La fluoxetina ha sido extensamente estudiada en depresión bipolar tipo II (sola o asociada a estabilizadores de ánimo) con buenos resultados
  - Divalproato parece ser eficaz en hipomanía y depresión
- Otras intervenciones necesitan ser más estudiadas (lamotrigina, risperidona, TEC, modafinilo, pramipexol, topiramato o NAC)

Tamayo JM et al. *Curr Psychiatry Rev* 2013;9:41-50

81

**¡Gracias!**



PfOL.info  
@psychopharmacol

82