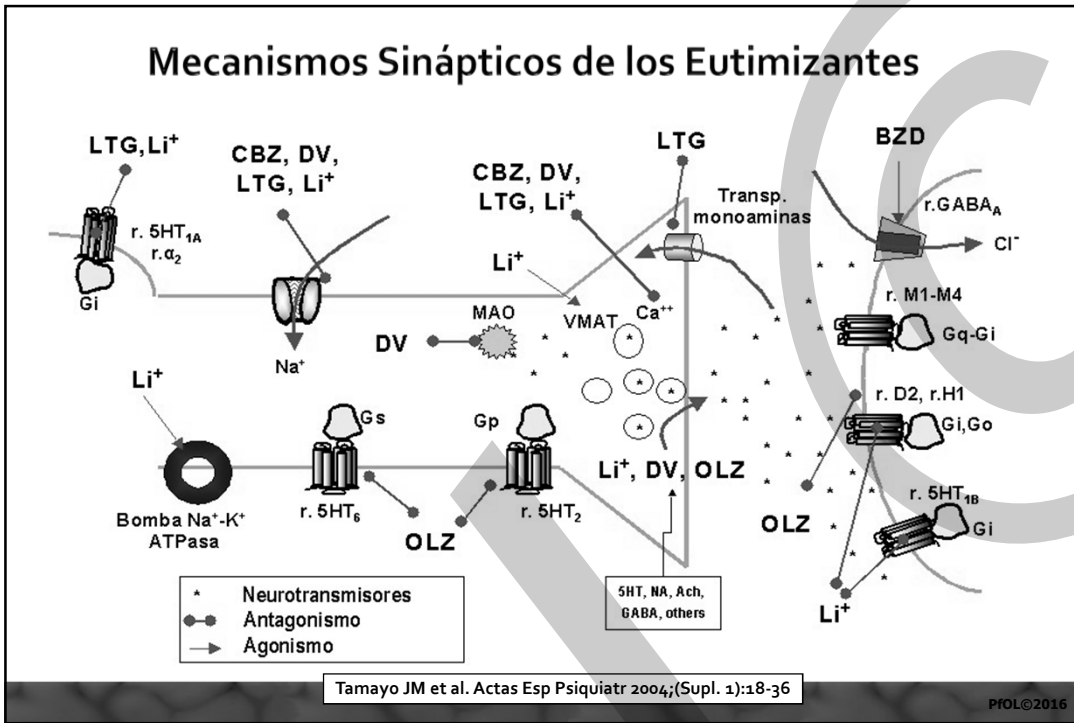
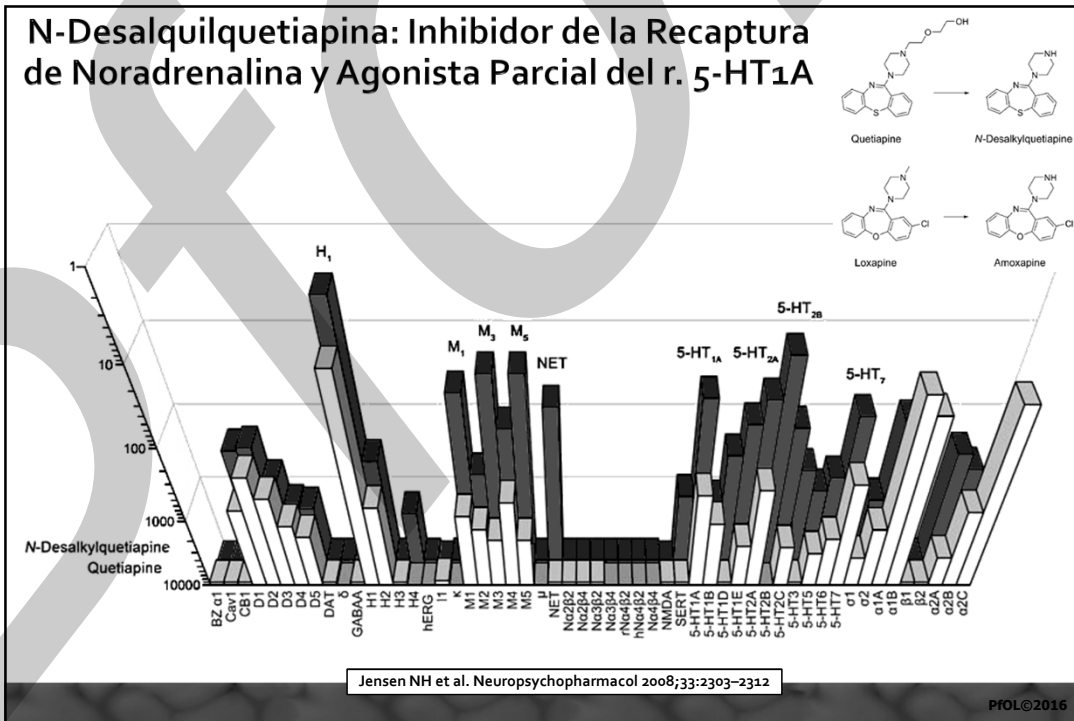


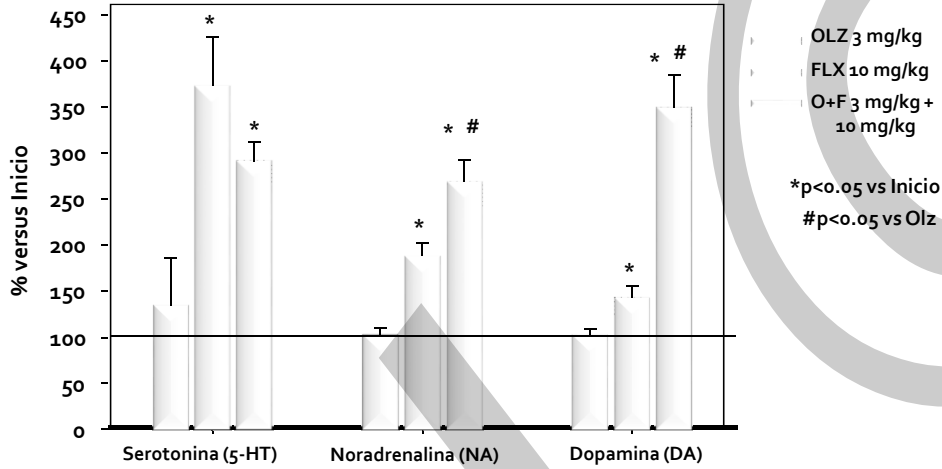
## Mecanismos Sinápticos de los Eutimizantes



## N-Desalquilquetiapina: Inhibidor de la Recaptura de Noradrenalina y Agonista Parcial del r. 5-HT1A

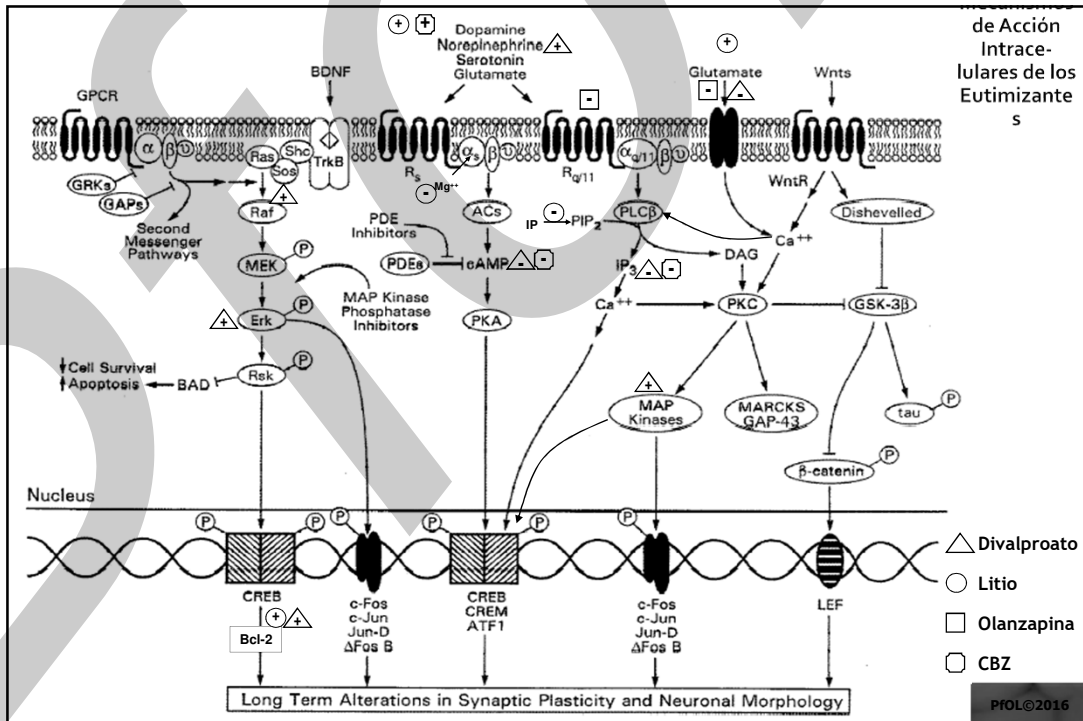


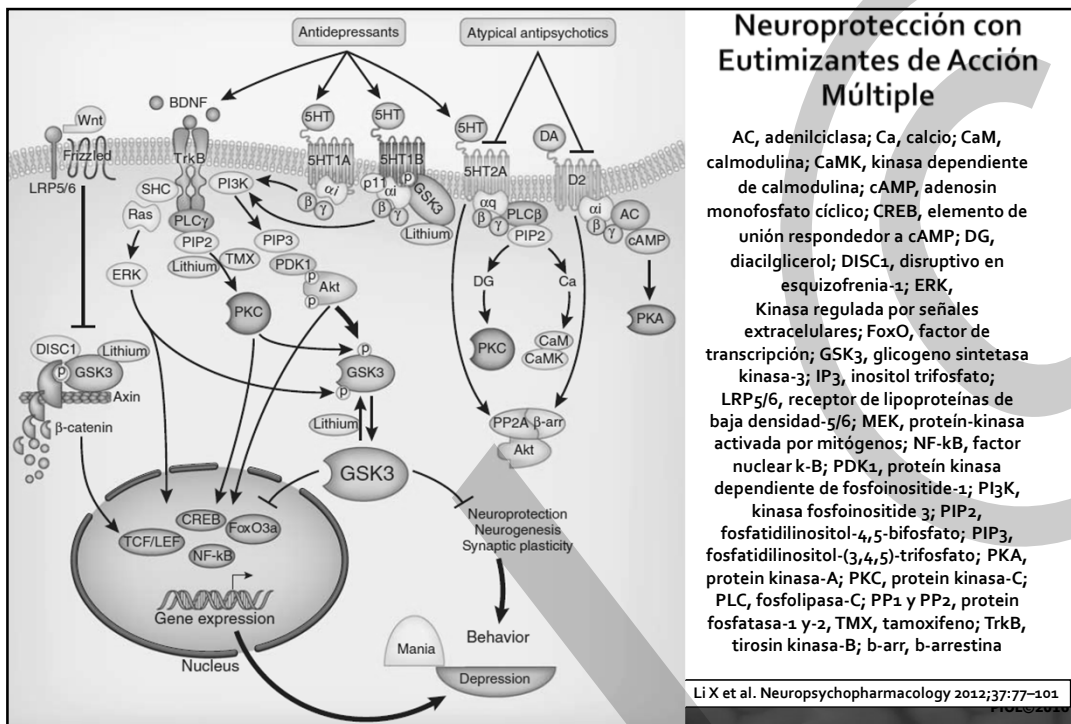
### Niveles de Monoaminas Extracelulares en CPF de Rata con Combinación de Olanzapina y Fluoxetina (O+F)



Zhang W et al. Neuropsychopharmacol 2009;23:250-62

PFOL©2016





### Efectos de los Eutimizantes en Vías de Señalización Intracelular

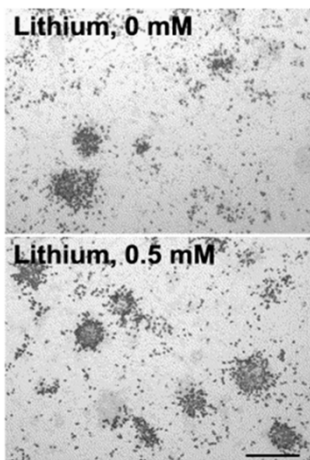
Blanco	PKA			PKB	PKC					
	Li+	DVP	OLZ		CBZ	Li+	DVP	OLZ	CBZ	
<b>Proteínas G</b>	↓Gs, Go			↓Gs, Gi	↓Gq					
<b>Proteínas de Membrana</b>	↓AC			↓PLA2	↓AC	↑PI3K	↓IMP	=IMP	↓PLCβ	↑IMP
<b>Segundos Mensajeros</b>	↓AMPC			↓AMPC	↑AMPC crónico	↑IP3 agudo	↓IP3 crónico	↓IP3	↓IP3	
<b>Protein-kinasas</b>	↓PKA			↓PKA	↑PKB	↓GSK3 β	↓PKC	↓PKC*	↓PKC	
<b>Factores de Transcripción</b>	↑CREB			↓CREB	↑AP-1 basal	↑AP-1	↓estimulo AP-1	↓MARCK	↓MARCK	↓Egr-1

PKA, B, C = proteína-kinasas A, B, C; Li+ = litio; DVP = divalproato; OLZ = olanzapina; CBZ = carbamazepina; PI3K = fosfatidil inositol 3-kinasa; IMP = inositol monofosfatasa; GSK3 β = glicógeno-sintetasa kinasa-3 beta; MARCK = kinasa C rica en alanina miristoilada; CREB = elemento de respuesta al AMPc; AP-1 = activador de proteína 1; Egr-1 = elemento de respuesta temprana de crecimiento-1.

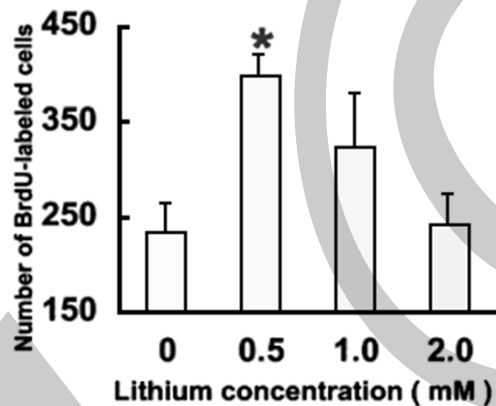
Tamayo JM et al. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;(Supl. 1):16-34

PFOL©2016

## El Litio Incrementa la Proliferación Celular



Cultivo celular sin litio (arriba) y tratado con litio (abajo)



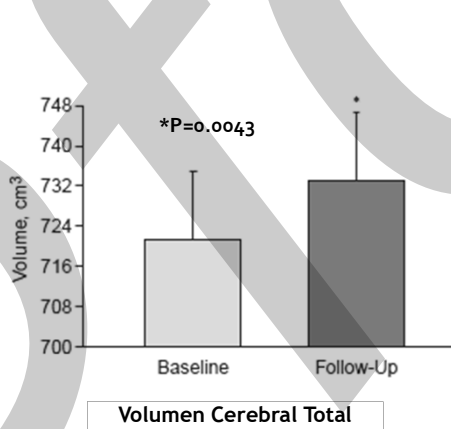
Análisis cuantitativo de células tratadas con diferentes concentraciones de LiCl.

\* $P < 0.05$

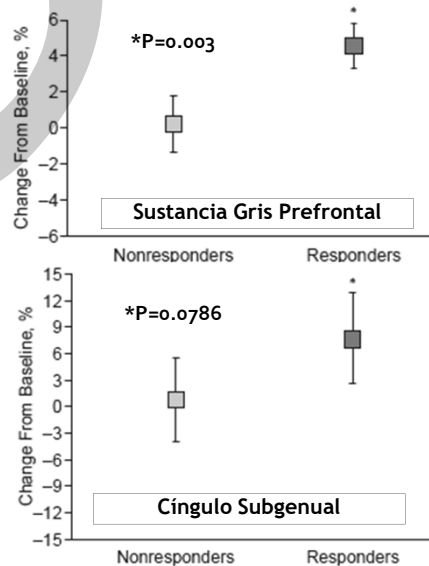
Hashimoto et al., Neuroscience 2001;117:55-61

PFOL©2016

## Respuesta al Litio a las 4 Semanas y Cambios en la Sustancia Gris en Pacientes Bipolares

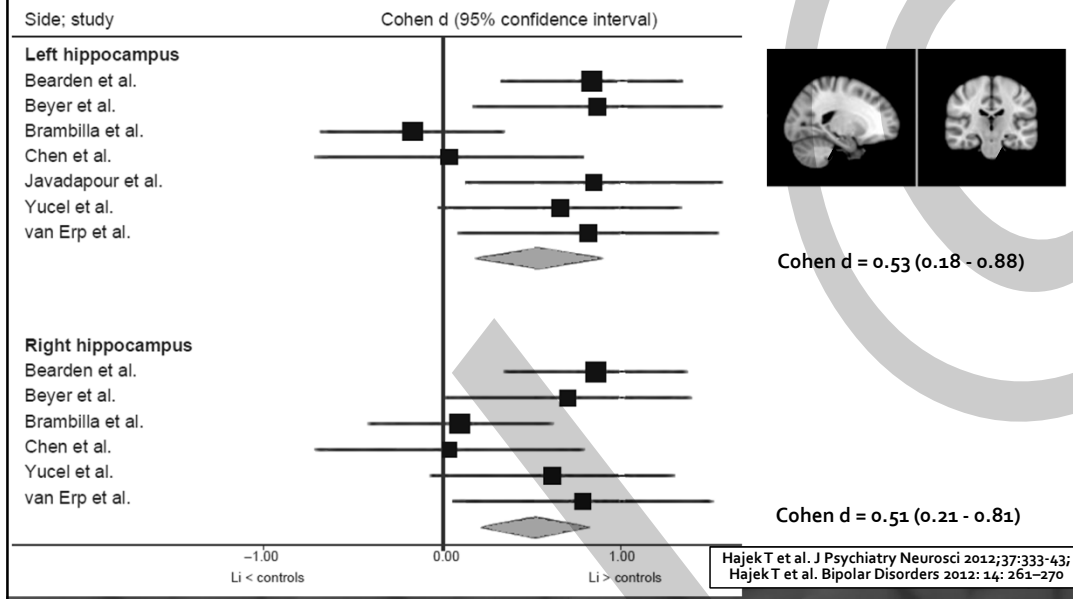


Moore GJ et al. J Clin Psychiatry 2009;70:699-705

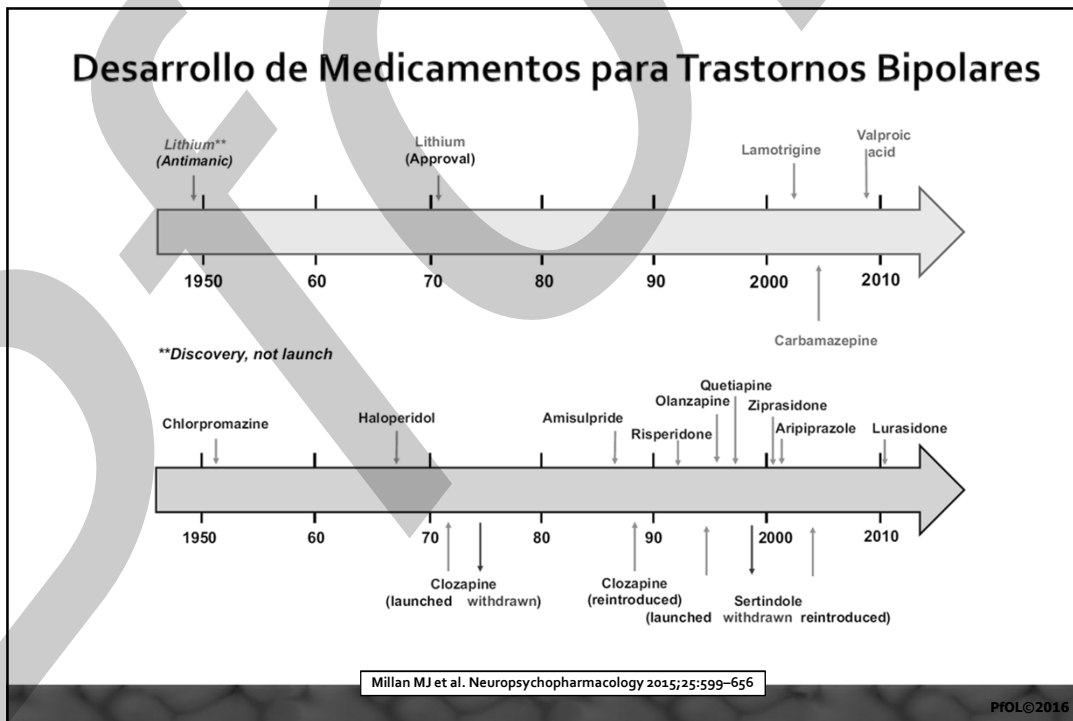


PFOL©2016

## Litio Evita la Reducción de los Volúmenes del Hipocampo en Pacientes Bipolares



## Desarrollo de Medicamentos para Trastornos Bipolares



## Anticonvulsivantes y Litio como Eutimizantes en Manía Aguda – Respondedores (3 Sem)

Study or Subgroup (1st-named author)	MDR		Placebo		Weight (%)	Risk ratio M-H, random, 95% CI	Risk ratio M-H, random, 95% CI	NNT
	Events	Total	Events	Total				
<b>Lithium</b>								
Bowden, 1994	18	36	19	74	22.8	1.95 (1.17-3.23)		
Bowden, 2005	52	98	26	97	32.7	1.91 (1.32-2.76)		
Keck, 2009	73	160	57	165	45.7	1.32 (1.01-1.73)		
Total (95% CI) $I^2 = 40\%$	143	294	103	336	100.0	1.62 (1.23-2.13)		4
<b>Valproate</b>								
Bowden, 1994	33	69	19	74	14.7	1.86 (1.18-2.95)		
Bowden, 2006	92	192	63	185	50.1	1.41 (1.10-1.80)		
Tohen, 2008	75	201	31	105	26.0	1.26 (0.89-1.79)		
Wagner, 2009	18	76	17	74	9.2	1.03 (0.58-1.84)		
Total (95% CI) $I^2 = 0\%$	218	538	130	438	100.0	1.39 (1.16-1.65)		7
<b>Oxcarbazepine</b>								
Wagner, 2006	42	59	26	57	100.0	1.56 (1.13-2.16)		
<b>ER-CBZ</b>								
Weisler, 2004	42	101	23	103	36.1	1.86 (1.21-2.86)		
Weisler, 2005	73	120	33	115	63.9	2.12 (1.54-2.92)		
Total (95% CI) $I^2 = 0\%$	115	221	56	218	100.0	2.02 (1.56-2.62)		4

Estabilizadores del ánimo (n = 1112) vs placebo (n = 975) →

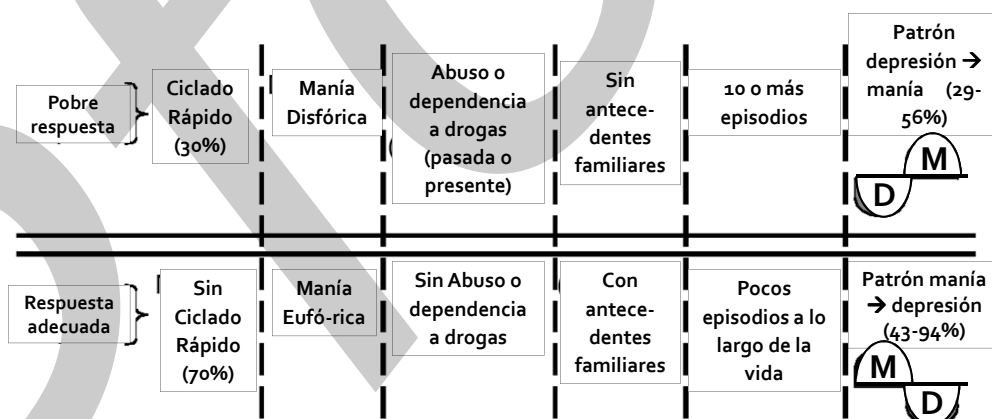
RR (respuesta) = 1.57 (95% CI, 1.36-1.81)

RR (descontinuación x EA) = 2.07 (95% CI, 1.46-2.93)

Tamayo JM et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2010; 13: 813-832; Ketter TA et al. Acta Psychiatr Scand 2011;123:175-189

PROL©2016

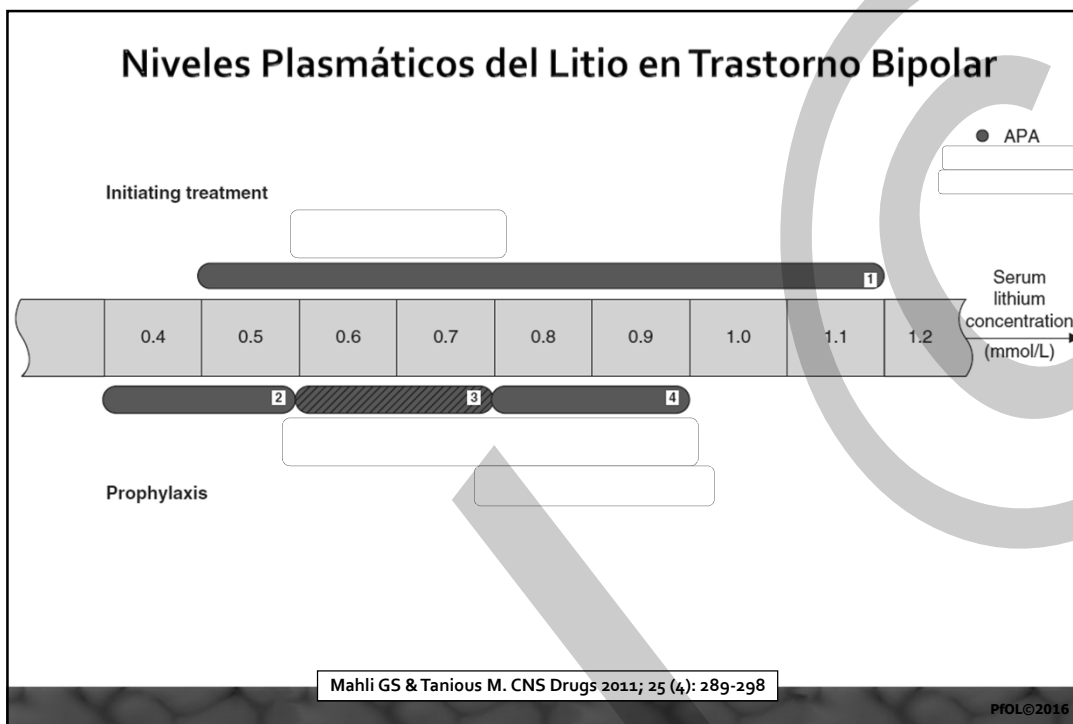
## Respuesta al Litio Según las Características del Episodio Maníaco



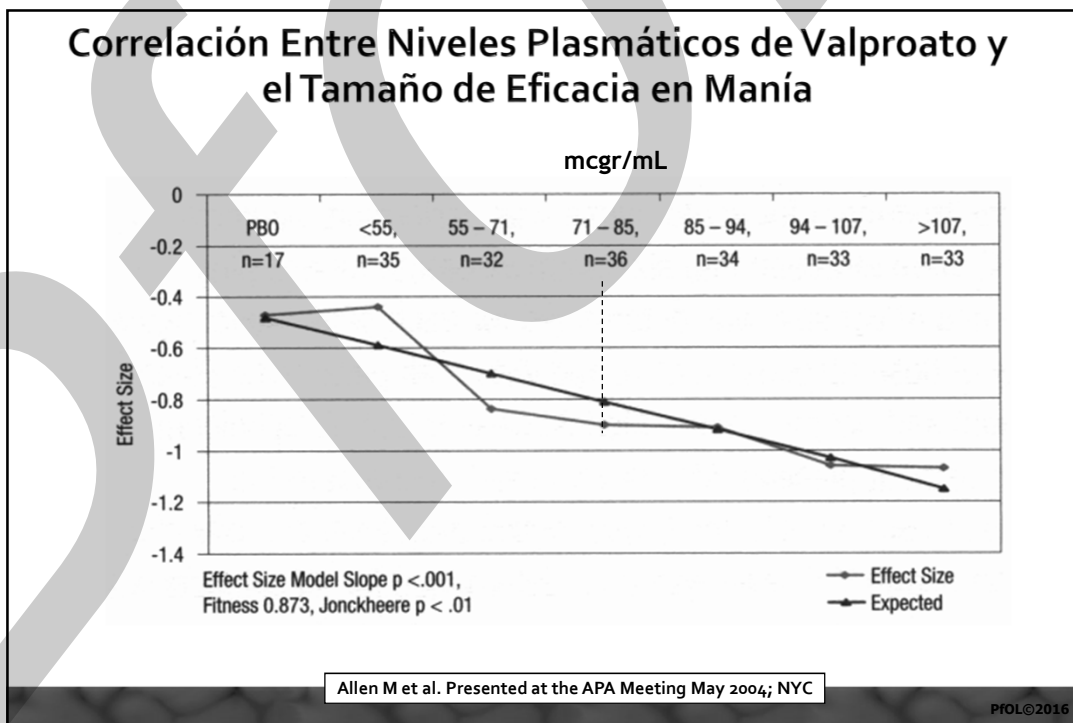
Swann, AC et al. Am J Psychiatry 1999;1264-1266; Koukopoulos et al. J Affect Disorders. 2003;73:75-85

PROL©2016

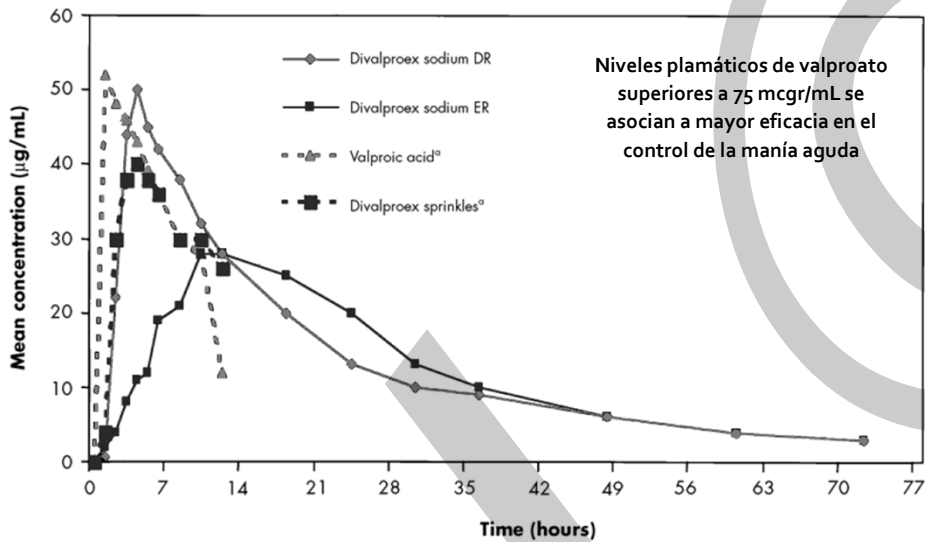
## Niveles Plasmáticos del Litio en Trastorno Bipolar



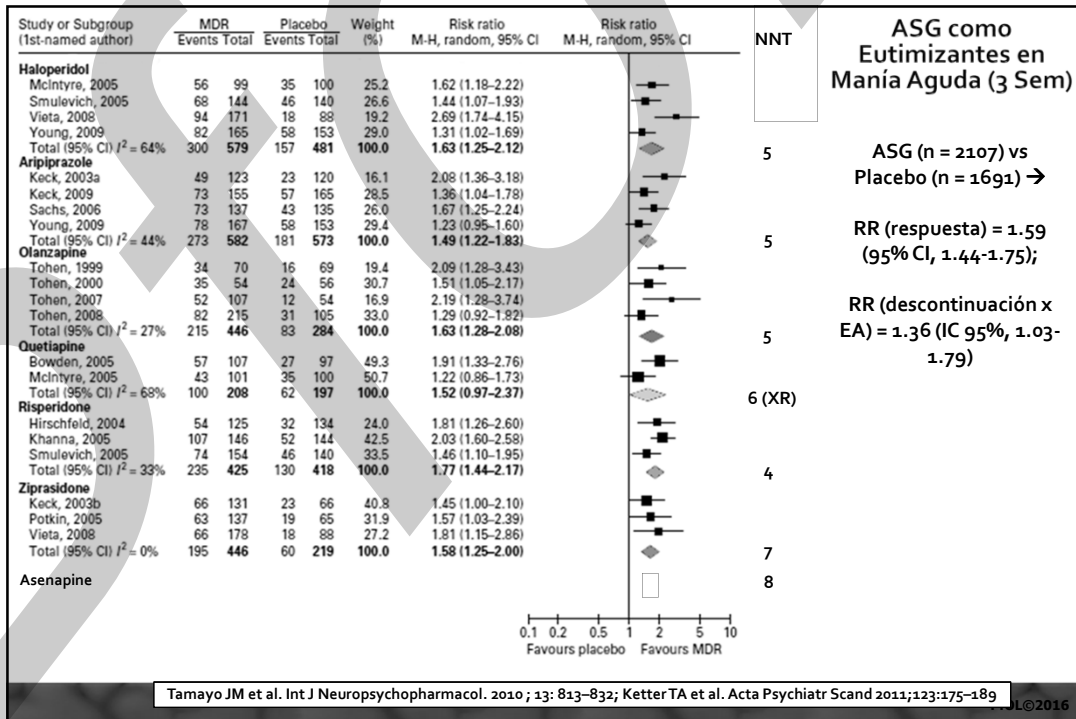
## Correlación Entre Niveles Plasmáticos de Valproato y el Tamaño de Eficacia en Manía

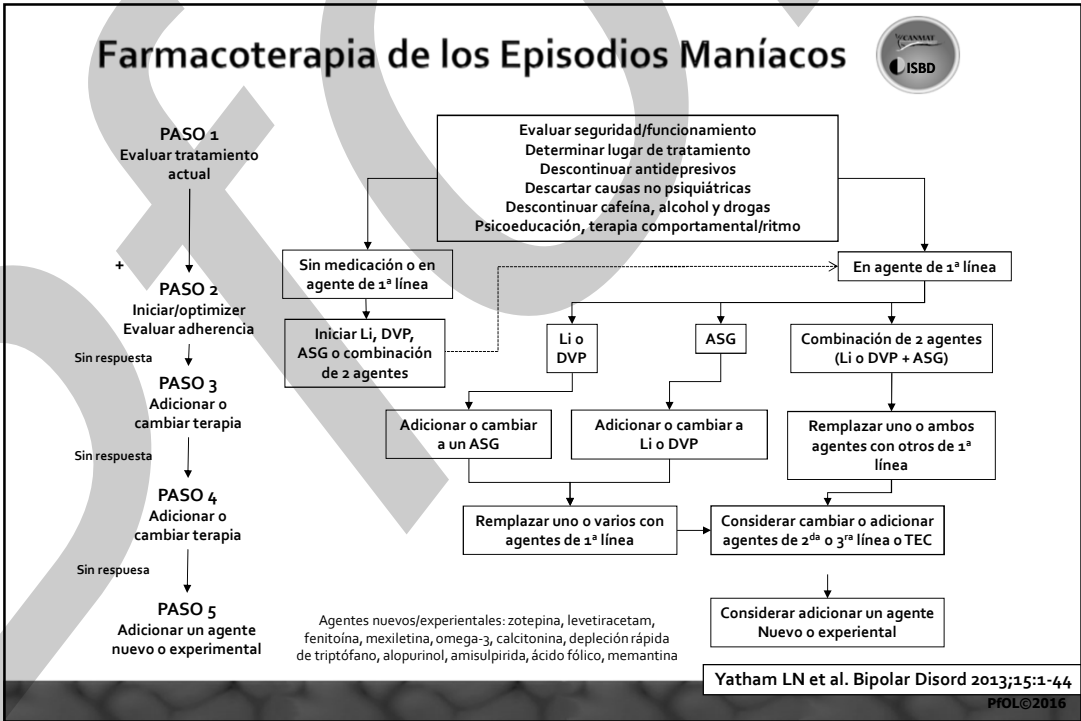
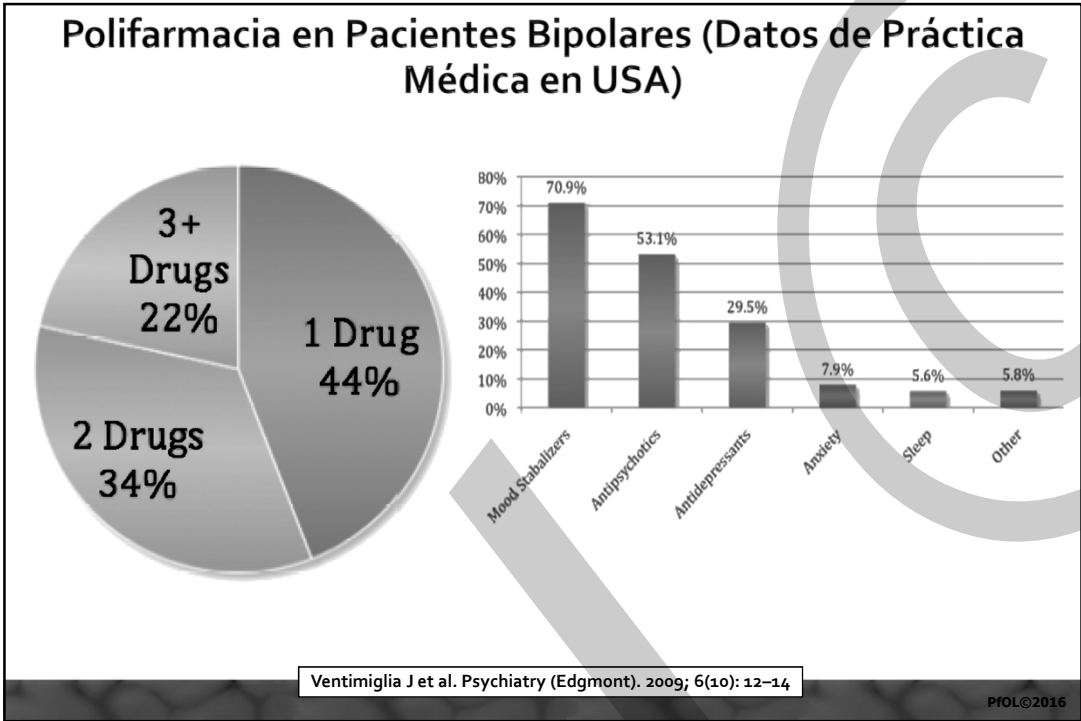


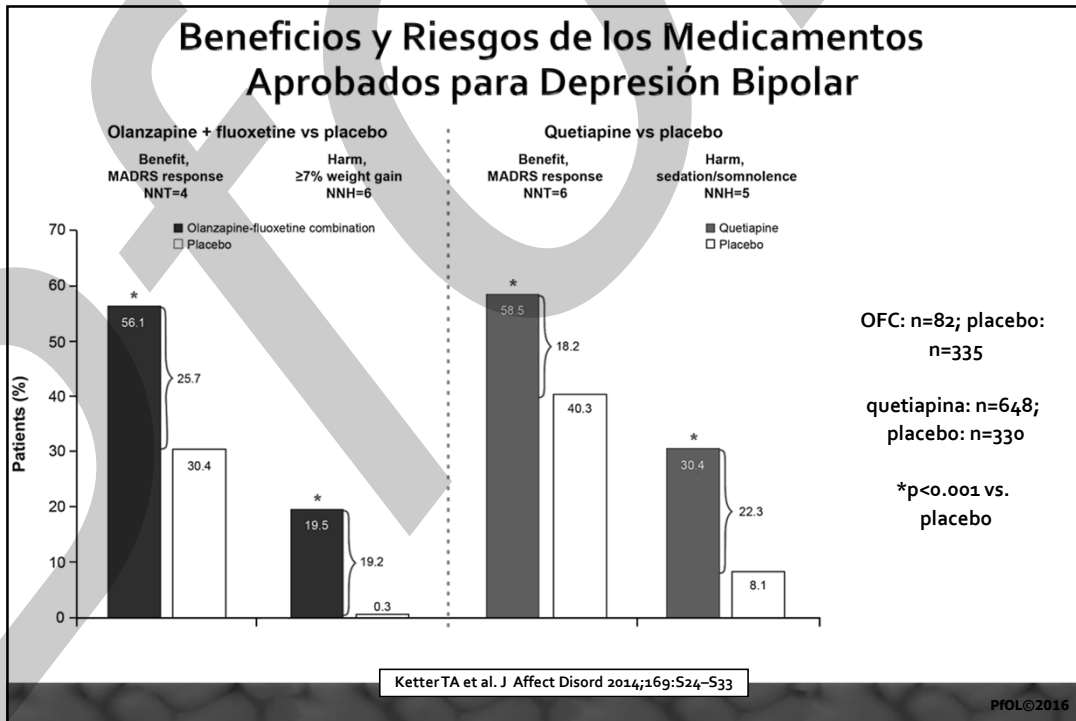
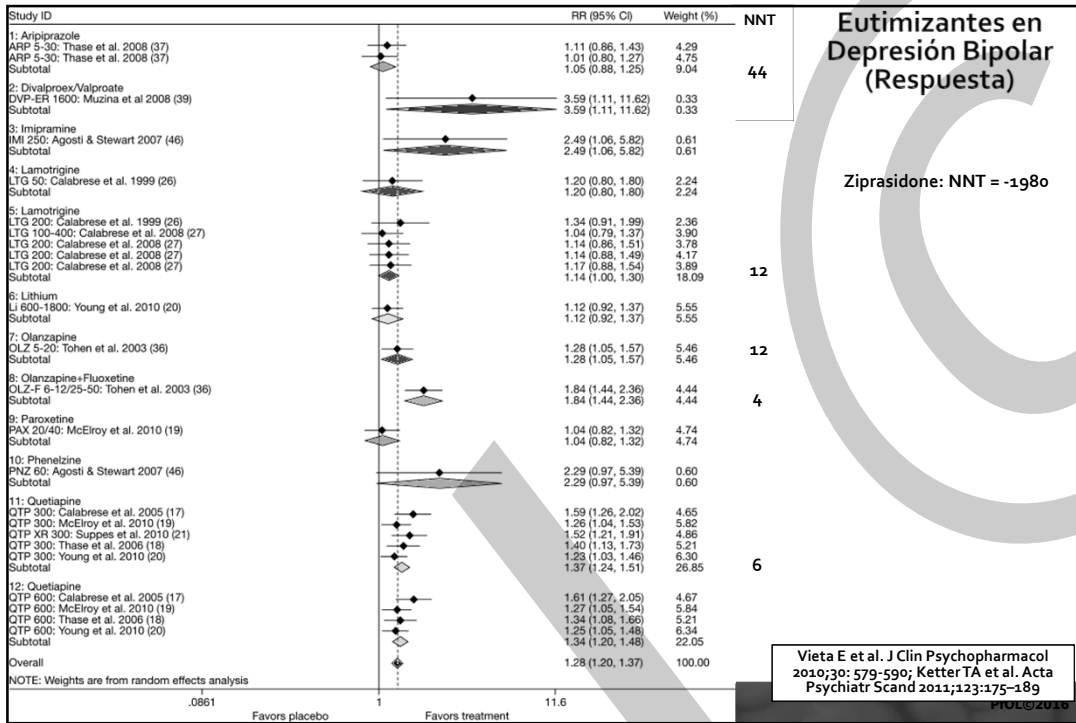
## Niveles Plasmáticos con Diversas Presentaciones de Valproato



Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, et al (eds): Antiepileptic Drugs, 5th Edition. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2002

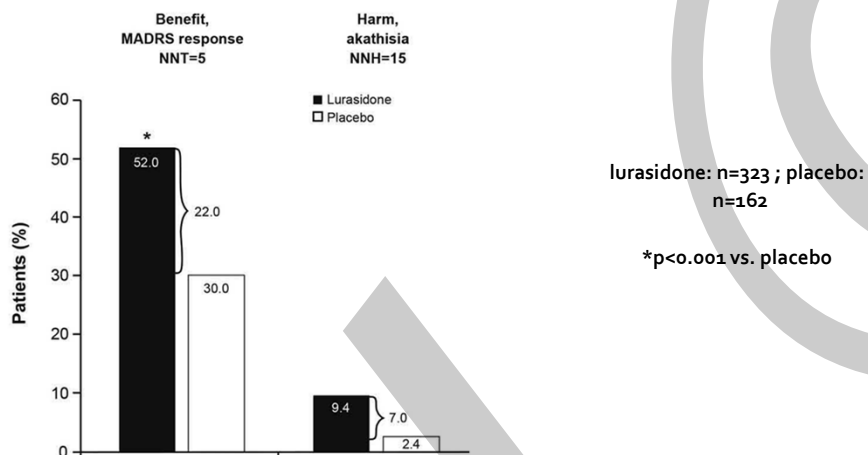






## Beneficios y Riesgos de los Medicamentos Aprobados para Depresión Bipolar

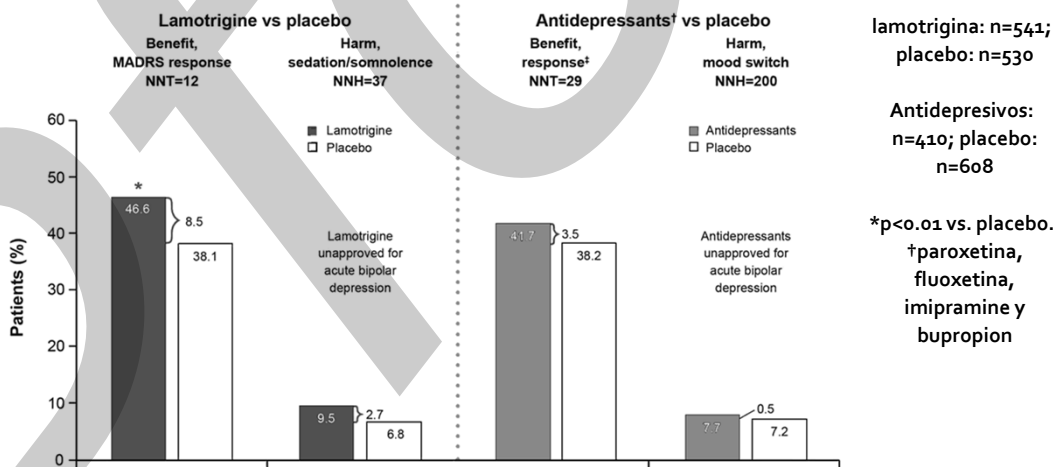
Lurasidone monotherapy vs placebo<sup>a</sup>



Ketter TA et al. J Affect Disord 2014;169:524-533

PFOL©2016

## Beneficios y Riesgos de los Medicamentos NO Aprobados para Depresión Bipolar



Ketter TA et al. J Affect Disord 2014;169:524-533

PFOL©2016

## 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.

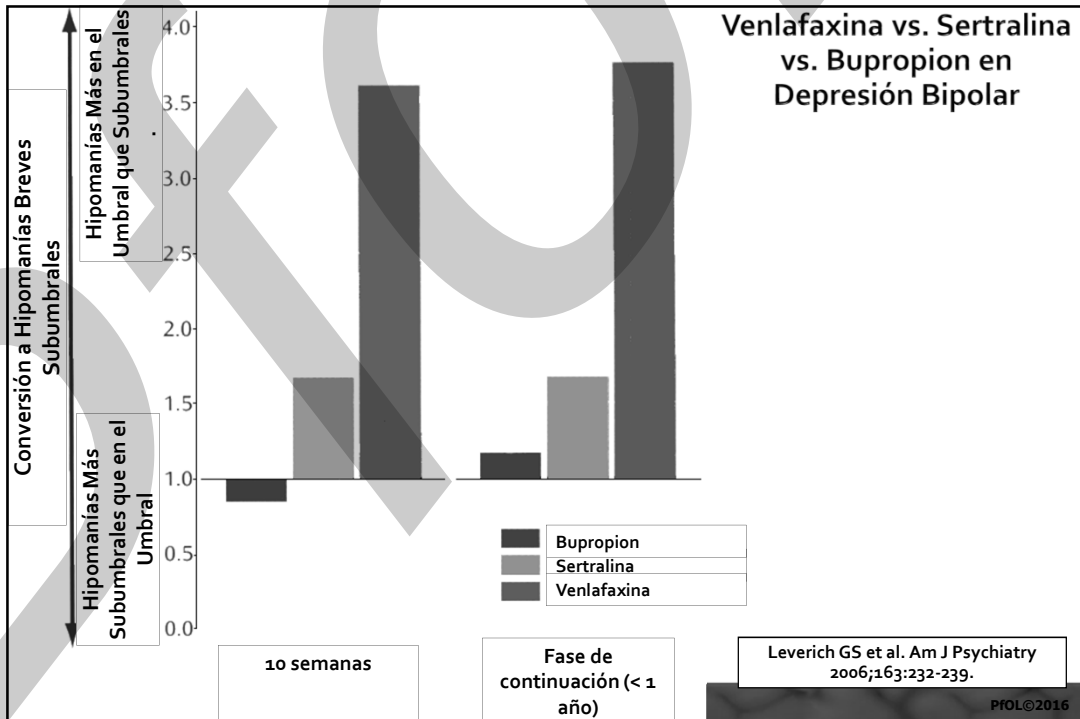
No existen estudios que permitan afirmar o negar que los antidepresivos aceleran la frecuencia de los episodios afectivos o puedan causar otras formas de desestabilización en pacientes bipolares.

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

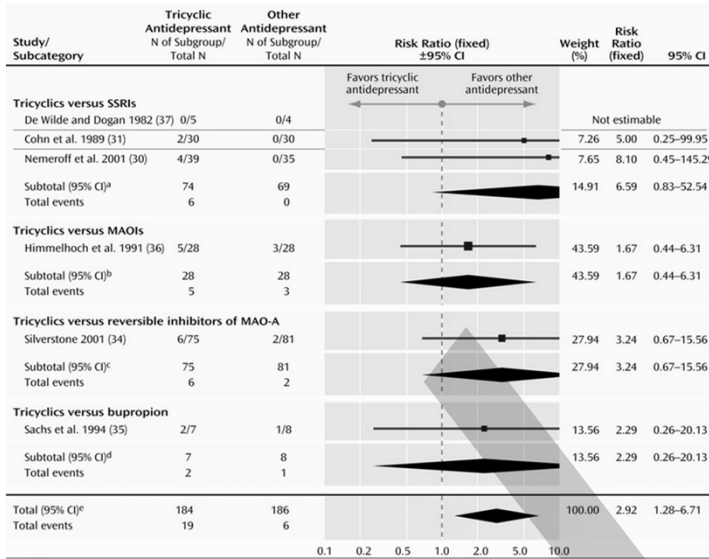
Muchos estados de MET atribuidos a los antidepresivos pueden ser debidos a un acortamiento del episodio depresivo sin efecto directo del antidepresivo en la conversión. Los ADs no previenen manías!

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

PROL©2016



## Meta-Análisis de Seguridad Entre Antidepresivos en Depresión Bipolar (Manía Emergente)

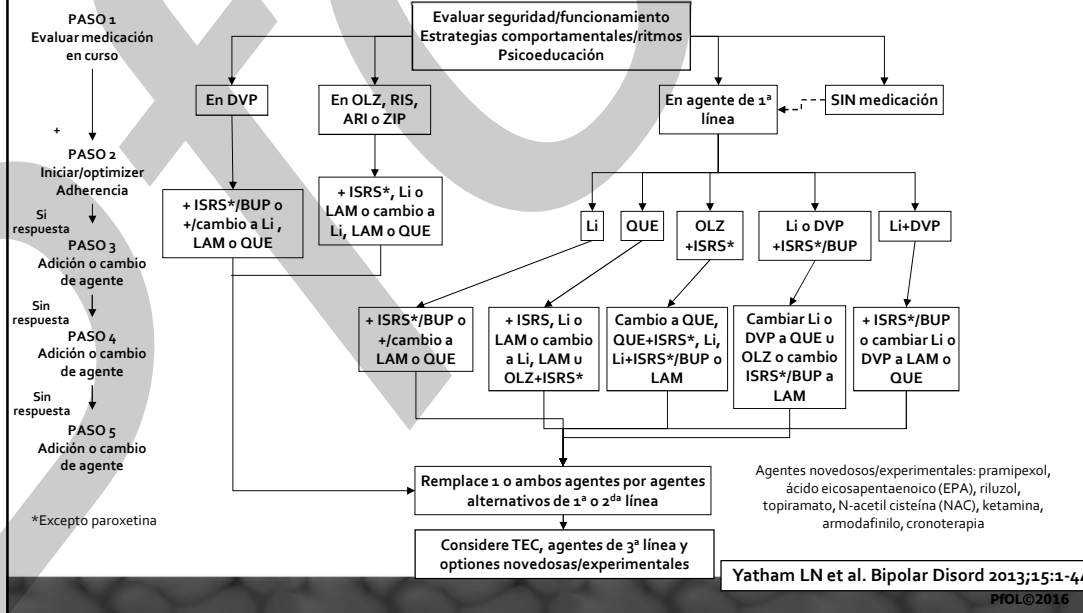


La tasa de cambio de polaridad con tricíclicos fue del 10% versus 3.2% con otros antidepresivos

Gijsman HJ et al. Am J Psychiatry 2004; 161:1537-1547

PFOL©2016

## Farmacoterapia de las Depresiones Bipolares



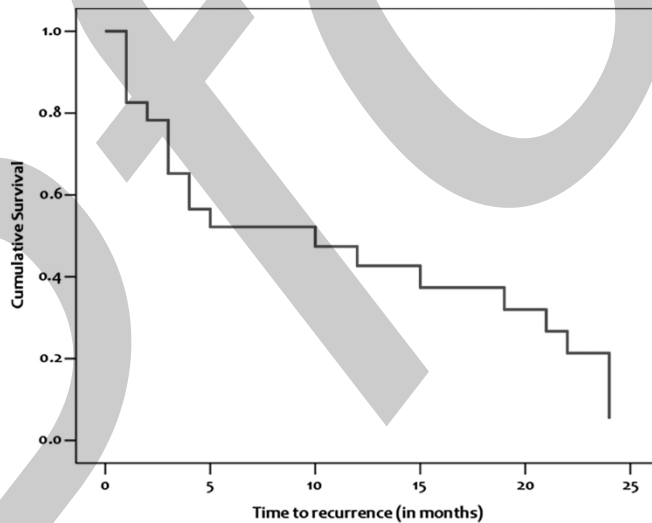
## Manejo a Largo Plazo del Trastorno Bipolar

- Requiere manejo multidisciplinario de duración prolongada<sup>1</sup>
- Entrenamiento de los equipos terapéuticos en prevención de recurrencias puede prolongar la supervivencia media vs. tratamiento usual<sup>2</sup>
- Las intervenciones psicosociales (psicoeducación, TCC, terapia grupal...) han demostrado beneficios como:<sup>3-6</sup>
  - ◆ ↓ 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

PFOL©2016

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

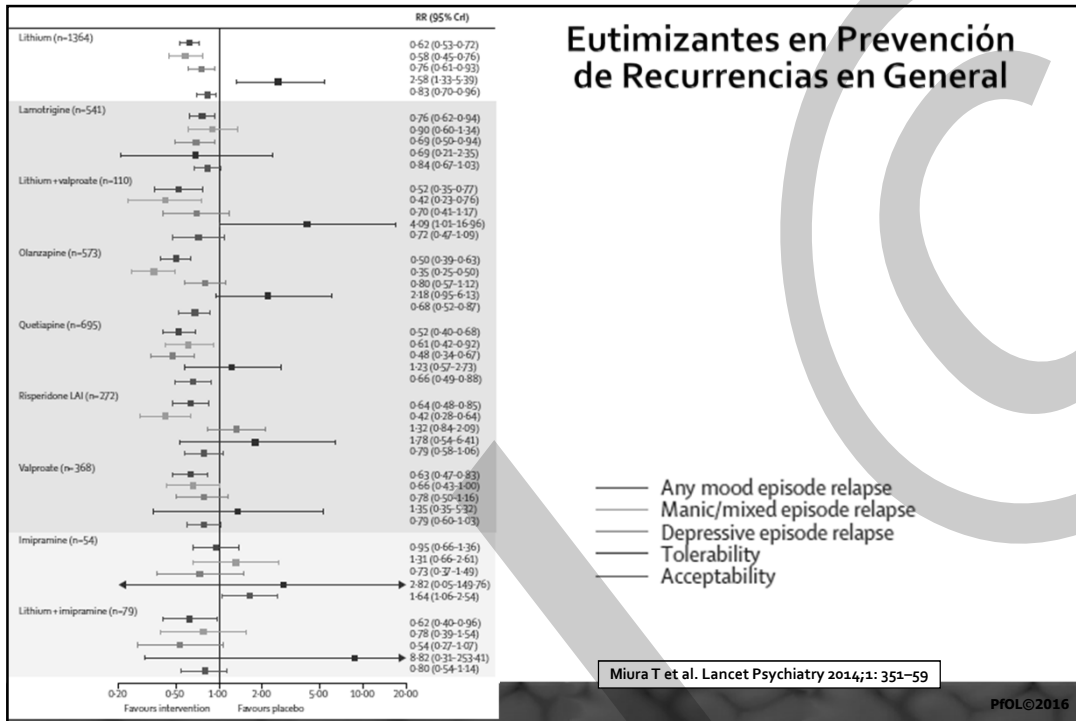


De los 23 pacientes incluidos, 87% tuvieron una recurrencia luego de 25 meses, para un tiempo de recurrencia promedio de 10 meses (SE, 6.06 meses; 95%CI, 0 a 21.89 meses).

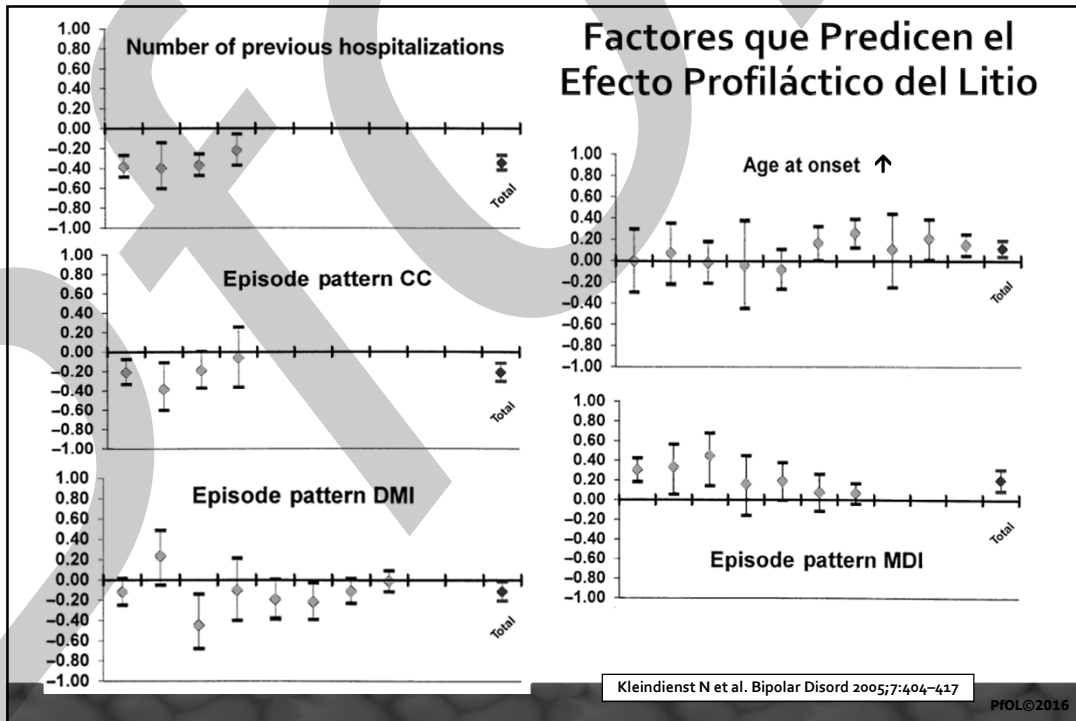
Sharma PSVN et al. J Clin Psychopharmacol 2014;34: 504-507

PFOL©2016

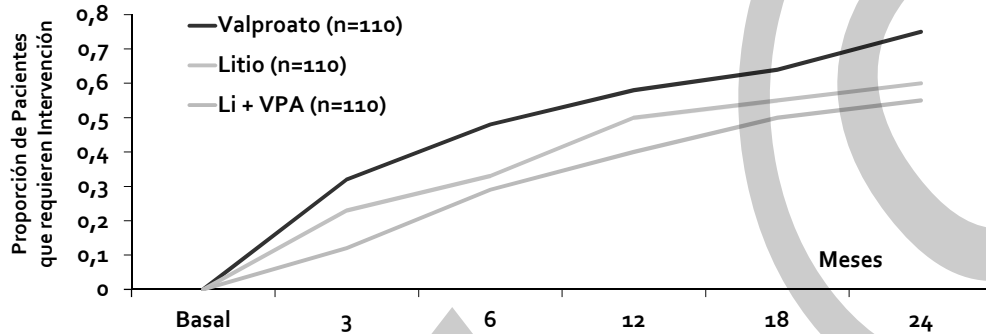
## Eutimizantes en Prevención de Recurrencias en General



## Factores que Predicen el Efecto Profiláctico del Litio



## Combinación Estabilizadores vs. Monoterapia a Dos Años: Estudio BALANCE



	Meses	IC 95%
Li + VPA	15.5	10.4 - **
Li	10.5	7.7-18.3
VPA	7.1	4.6-12.2

	HR	IC 95%	Valor p
Li + VPA vs. Li	0.82	[0.58-1.17]	.27
Li + VPA vs. VPA	0.59	[0.42-0.83]	0.002
Li vs. VPA	0.71	[0.51-1.00]	0.047

Geddes JR et al. Lancet 2010; 375: 385-95

PROL©2016

## Farmacoterapia de Mantenimiento en Ttno Bipolar I

### 1ª Línea

- ✓ Litio
- ✓ Lamotrigina (depresión)
- ✓ Divalproato
- ✓ Olanzapina
- ✓ Quetiapina
- ✓ Risperidona LAI (manía)
- ✓ Aripiprazol (manía)
- ✓ Litio o divalproato +
  - Quetiapina
  - Risperidona LAI
  - Aripiprazol
  - Ziprasidona

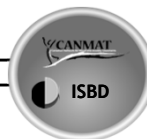
### 2ª Línea

- ✓ Carbamazepina
- ✓ Paliperidona ER
- ✓ Litio + divalproato
- ✓ Litio + carbamazepina
- ✓ Litio o divalproato + olanzapina
- ✓ Litio + risperidona
- ✓ Litio + lamotrigina
- ✓ Olanzapina + fluoxetina

### 3ª Línea

- ✓ Asenapina
- ✓ Adición de
  - Fenitoína
  - Clozapina
  - TEC
  - Topiramato
  - Omega-3
  - Oxcarbazepina
  - Gabapentina
  - Asenapina

2013

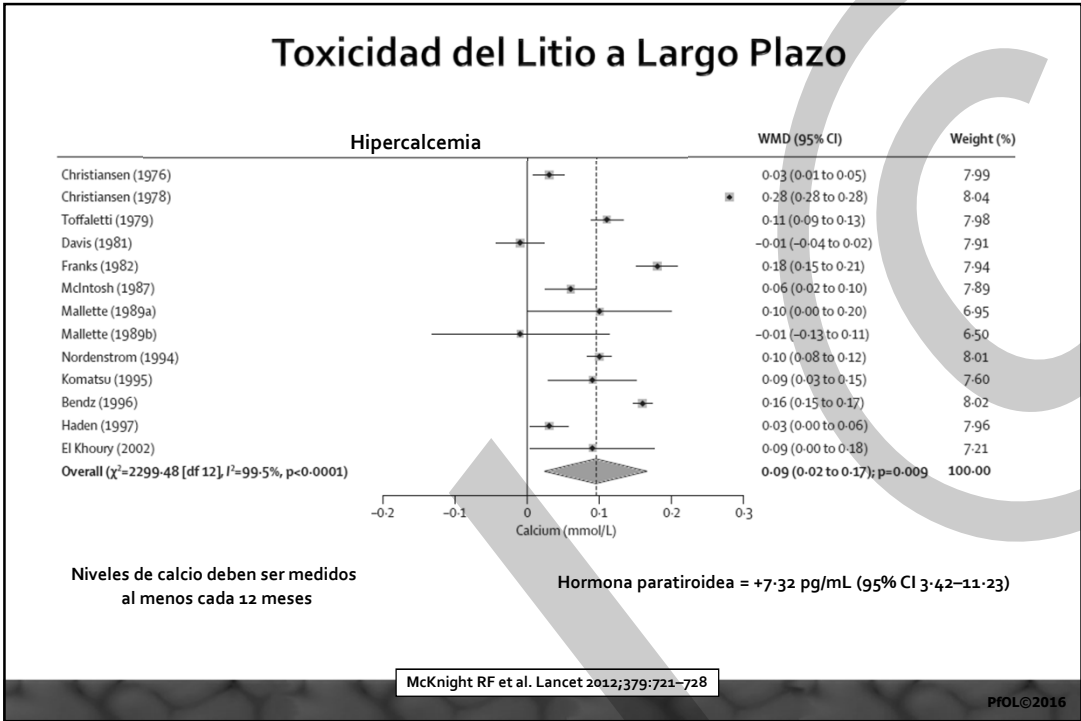


Update

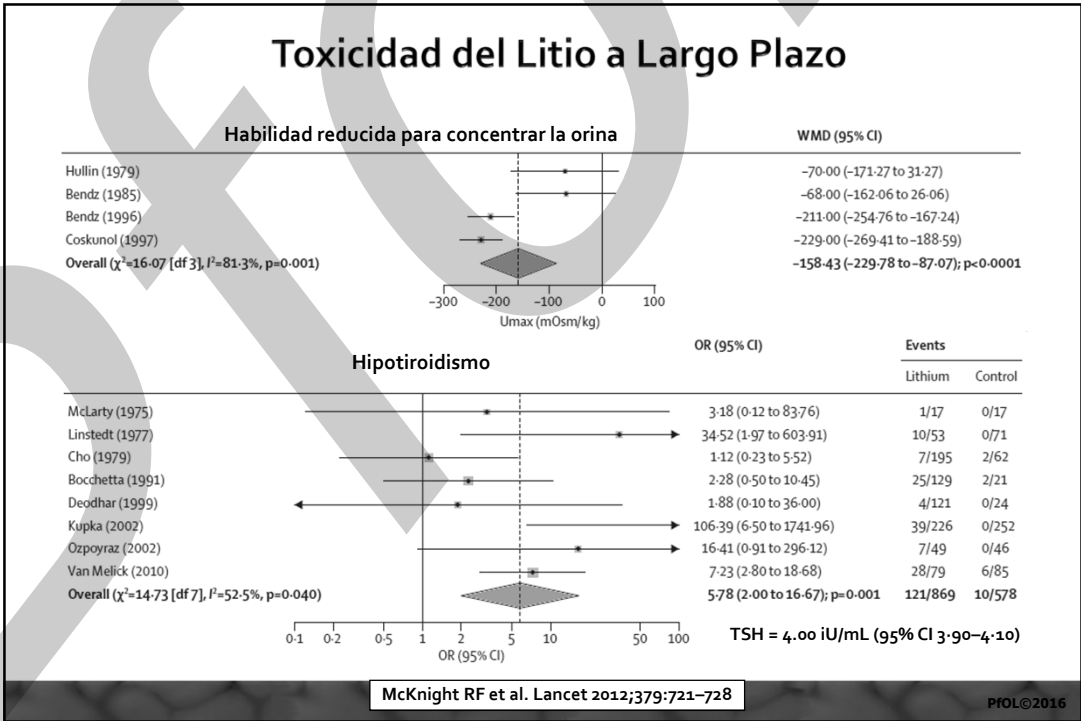
Yatham LN et al. Bipolar Disord 2013;15:1-44

PROL©2016

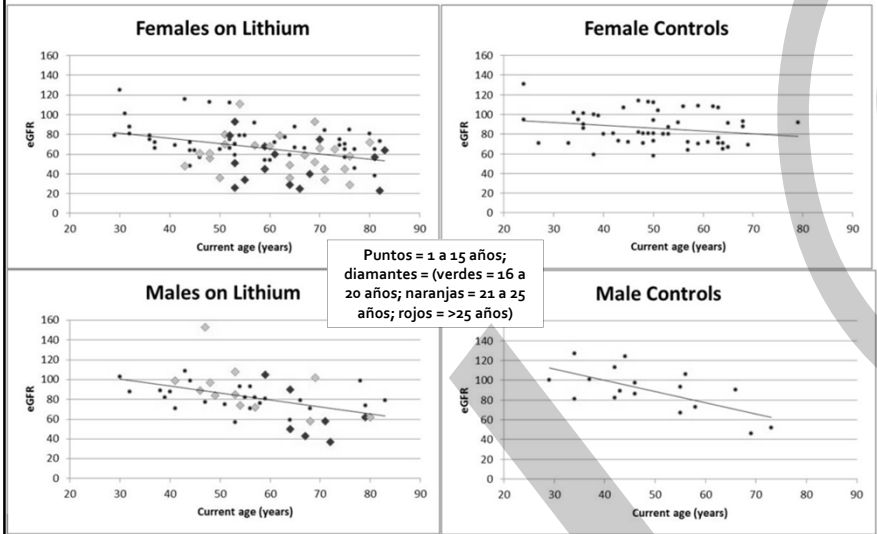
# Toxicidad del Litio a Largo Plazo



# Toxicidad del Litio a Largo Plazo



# La Disminución en la Tasa de Filtración Glomerular (eGFR) con Litio Depende del Tiempo de Tratamiento

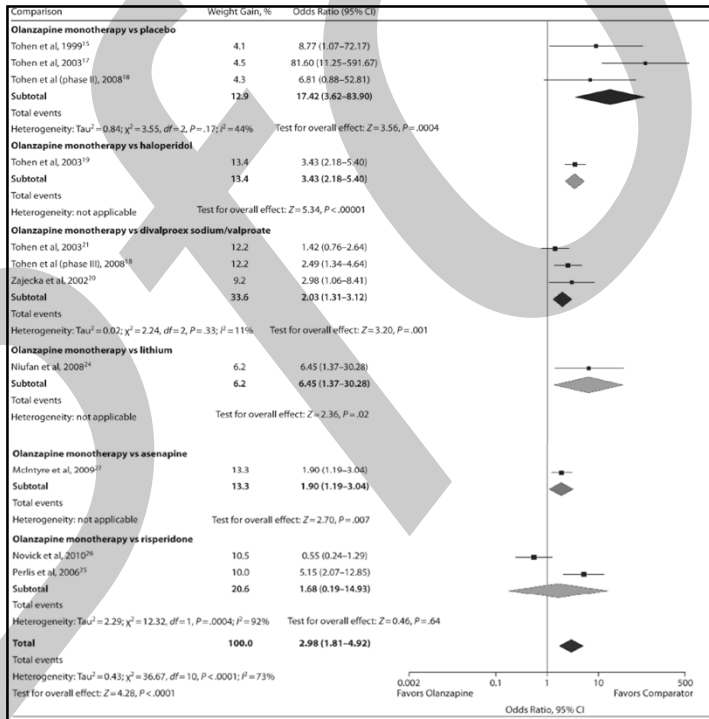


eGFRs < 60 ml/min fue más común en ptes tratados con Li+ (38/139 = 27.3%) vs. otros (4/70 = 5.7%) (P=0.0002).

Análisis de regresión muestran mayor impacto en la eGFR con la edad, el género femenino y la duración del tto

Bocchetta A et al. BMC Medicine 2013;11:33

PFOL©2016



## Aumento de Peso (Kg) con OLZ Vs. Otros Eutimizantes

OLZ vs. PLA (2.10 kg; 95%CI, 1.16-3.05)

OLZ vs otro eutimizante (1.34 kg; 95%CI, 0.95-1.72)

Nashed MG et al. Prim Care Companion CNS Disord 2011;13(6)

PFOL©2016

## Parkinsonismo con Antipsicóticos: Esquizo. Vs. TB

Antipsicótico	n (mg/d)		ARR o ARI, %	SEP NNH
<b>Esquizofrenia</b>				
Haloperidol	HAL 8-12 (n = 222)	PBO (n = 228)	-21.3 (-29.3 a -13.0)	-5 (-8 a -3)*
Aripiprazol	ARIP 15-20 (n = 203)	PBO (n = 207)	-1.2 (-7.4 a 5.0)	-84 (20 a -13)
Quetiapina	QTP 600 (n = 51)	PBO (n = 51)	9.8 (-3.6 a 23.3)	10 (4 a -28)
Risperidona	RIS 6 (n = 185)	PBO (n = 191)	-0.7 (-5.9 a 4.3)	-137 (23 a -17)
Ziprasidona	ZIP 120-160 (n = 151)	PBO (n = 140)	-5.2 (-10.4 a -0.5)	-19 (-203 a -10)*
<b>Bipolar</b>				
Haloperidol	HAL 2-8 (n = 243)	PBO (n = 241)	-30.8 (-37.6 a -23.8)	-3 (-4 a -3)*
Quetiapina	QTP , 600 (n = 209)	PBO (n = 198)	0.2 (-6.4 a 6.9)	470 (15 a -16)
Risperidona	RIS 4.1-5.6 (n = 300)	PBO (n = 284)	-18.3 (-24.1 a -12.4)	-5 (-8 a -4)*
Ziprasidona	ZIP 112-147 (n = 139)	PBO (n = 66)	-9.3 (-15.7 a -1.5)	-11 (-67 a -6)*
Quetiapina (Dep)	QTP 600 (n = 348)	PBO (n = 347)	-5.2 (-9.1 a -1.4)	-19 (-72 a -11)*

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

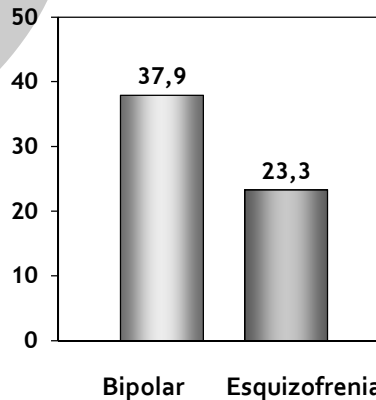
Gao K et al. J Clin Psychopharmacol 2008;28:203-209

PFOL©2016

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

- **Eventos adversos**
  - ◆ **Distonia 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**

SEP inducidos por APG



Kane 1988, Kane & Smith 1982; Mukherjee et al. 1986; Ahlfors UG, et al. Acta Psychiatr Scand 1981;64:226-237.

PFOL©2016

## Eventos Adversos de los Estabilizadores del Ánimo

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

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

PROL©2016