

EUTIMIZANTES: CONTROL RÁPIDO DE SÍNTOMAS AGUDOS Y MANTENIMIENTO DE LA EUTIMIA

El Rol de la Monoterapia en el Trastorno Bipolar

Jorge M Tamayo, MD, BMSS

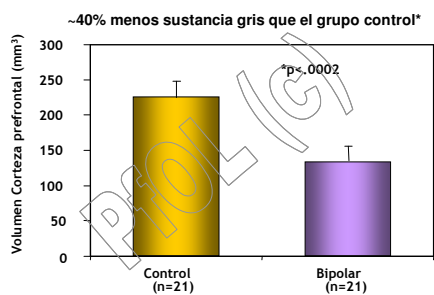
Morbilidad del Trastorno Bipolar

- Enfermedad recurrente en >90% de los pacientes
- Recuperación funcional usualmente incompleta a pesar de la recuperación sintomática
- Episodios recurrentes que llevan a un deterioro progresivo en estructuras cerebrales

1. Dixon G et al. Hosp and Community Psych 1988;39(6):652-657; 2. Goodwin FK, Jamison KR. Manic Depressive Illness 1990; 3. Keck PE Jr, et al. Am J Psych 1988; 155(5):646-652.

PFOL02007

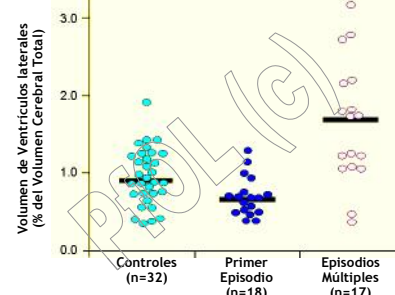
Pérdida Permanente de la Sustancia Gris en Pacientes Bipolares



Drevets WC, et al. Nature. 1997;389(6627):824-827.

PFOL02007

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



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

PFOL02007

Objetivos del Tratamiento en Manía

- Control de síntomas de riesgo para la vida
 - ◆ Suicidio, agitación, psicosis
 - ◆ Reducir el riesgo de sobredosis, toxicidad severa y teratogenicidad
- Estabilización del ánimo
 - ◆ Control de la manía sin provocar depresión
 - ◆ Tratamiento de todas las facetas de la manía (incluyendo elementos depresivos, ansiosos y psicóticos)
- Compatibilidad con la rutina diaria del paciente
 - ◆ Esquemas de dosificación simplificados
 - ◆ Evitar efectos secundarios asociados a disfunción cognoscitiva
 - ◆ Reducir la frecuencia de controles médicos y de laboratorio
- Restauración del funcionamiento premórbido

PFOL02007

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

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

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

PFOL02007

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

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

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

PF01620027

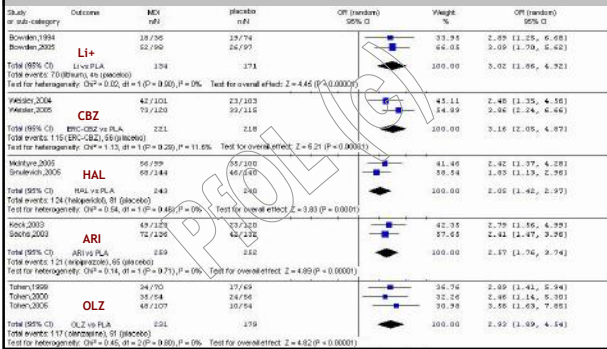
Guías de la Federación de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP) para el Tratamiento de la Manía Aguda - 2003

- Primera Línea (monoterapia)
 - Litio
 - Valproato
 - Antipsicóticos de Segunda Generación (ASG)
 - Carbamazepina (información limitada)
- Segunda Línea
 - Combinar un estabilizador del ánimo con otro o con un ASG o cambiar de estabilizador del ánimo
 - Tratamiento adicional con benzodiacepinas y antipsicóticos convencionales de baja potencia si está indicado

Grunze H, Kasper S, Goodwin G et al. World J Biol Psychiatry. 2003;4:5-13.

PF01620027

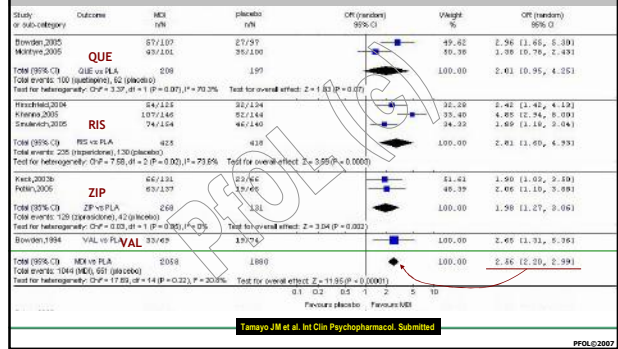
Meta-análisis sobre el Uso de la Monoterapia de Eutimizantes en Manía Aguda (1)



Swann JC et al. Am J Psychiatry. 1989;146:1266; Koukopoulos et al. J Affect Disorders. 2002;73:75-88

PF01620027

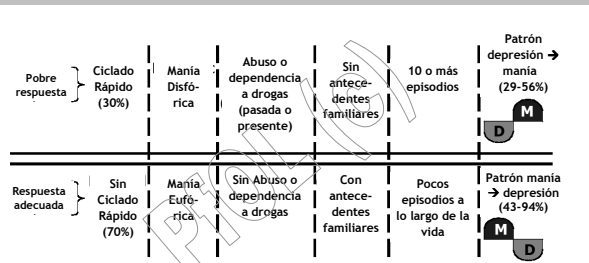
Meta-análisis sobre el Uso de la Monoterapia de Eutimizantes en Manía Aguda (2)



Tamayo JM et al. Int Clin Psychopharmacol. Submitted

PF01620027

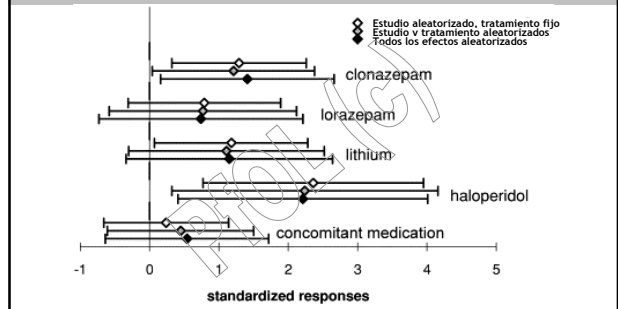
Respuesta al Litio Según las Características del Episodio Maníaco



Swann JC et al. Am J Psychiatry. 1989;146:1266; Koukopoulos et al. J Affect Disorders. 2002;73:75-88

PF01620027

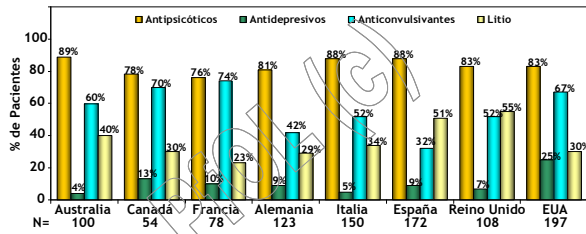
Comparación Meta-Analítica del Litio y Benzodiacepinas Vs. Haloperidol en Manía Aguda



Curtin & Schultz. J Affect Dis. 2004; 78:201-208

PF01620027

Tipo de Medicamentos Prescritos en Manía Aguda en Diferentes Países



Análisis de todos los pacientes que son tratados para un episodio maniaco durante el periodo de evaluación del estudio

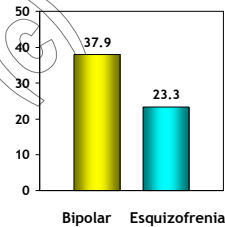
Adelphi Bipolar Program Research, 2002

PFOL02007

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

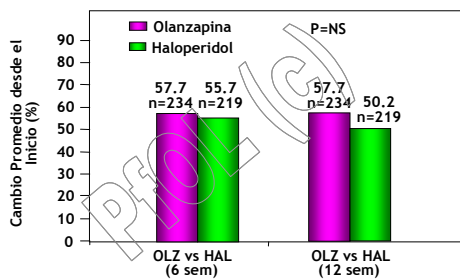
SEP inducidos por APG



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

PFOL02007

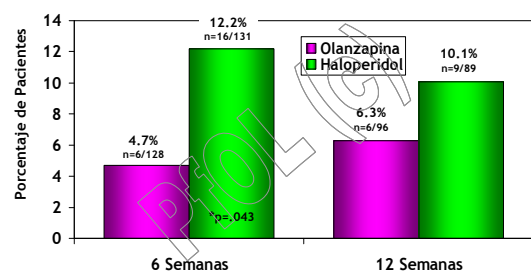
Olanzapina vs. Haloperidol. Tasas de Remisión (YMRS ≤12) a las 6 y 12 Semanas



Tohen M, et al. 2003

PFOL02007

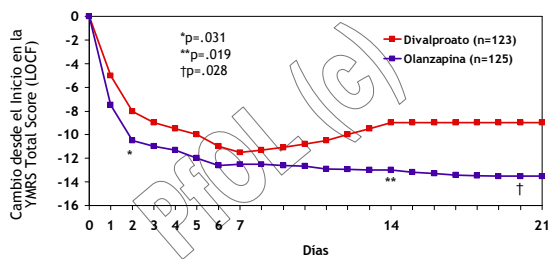
HAMD-21: Inducción de Depresión. Olanzapina vs. Haloperidol



Tohen M, et al. 2003

PFOL02007

Olanzapina vs. Divalproato en Manía Aguda

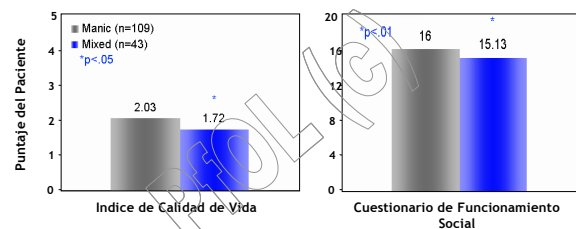


Dosis promedio: olanzapina = 17 mg/día; divalproato = 1400 mg/día

Tohen M, et al. Am J Psychiatry. 2002;159(6):1911-1917.

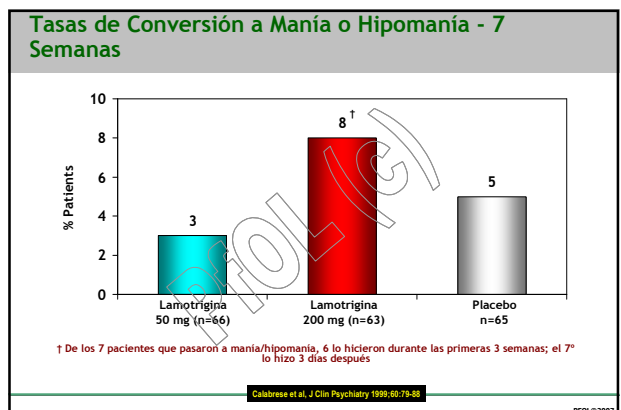
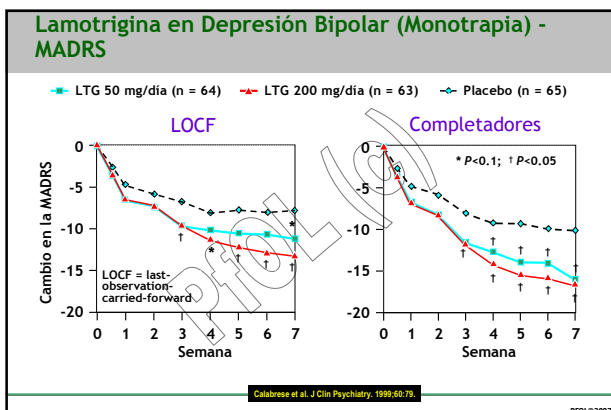
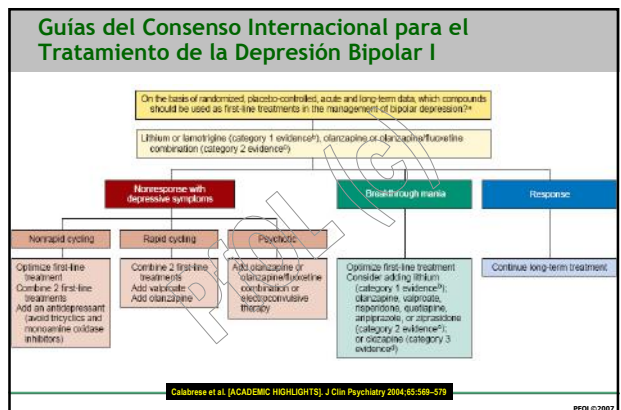
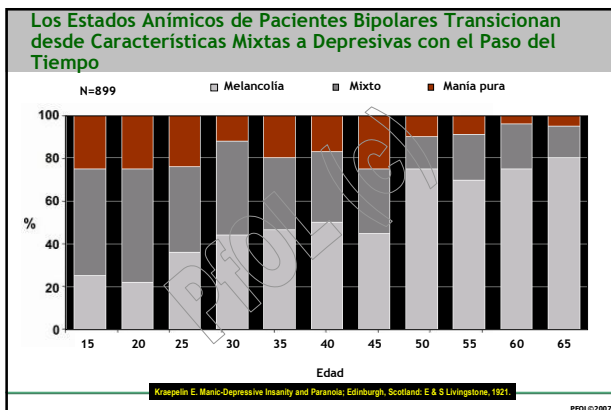
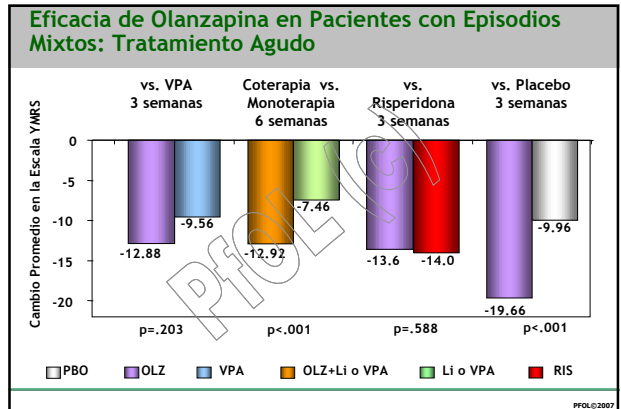
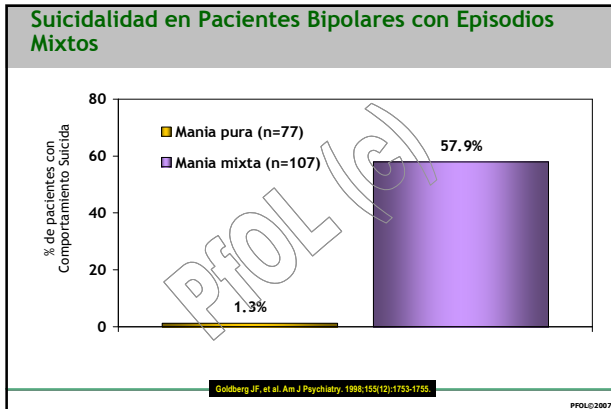
PFOL02007

Los Pacientes con Episodios Mixtos Informan Peor calidad de Vida que los Pacientes con Manía Pura

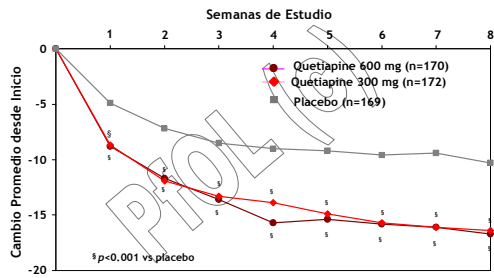


Shah NN, et al. Psychiatr Q 2004;75(2):183-196

PFOL02007



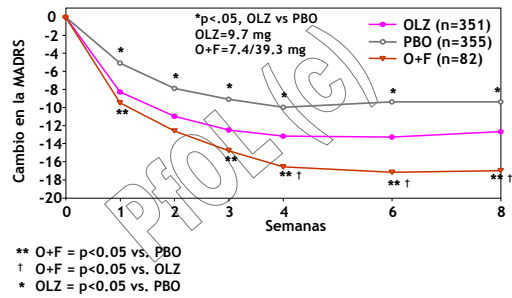
MADRS: Cambio Desde el Inicio



Calabrese et al. 2006

PFOL02007

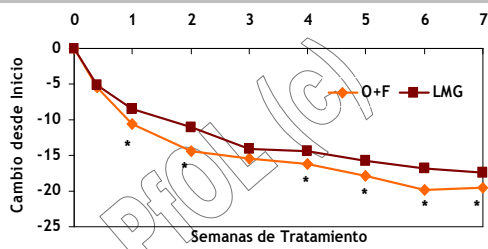
Olanzapina + Fluoxetina en el Tratamiento de la Depresión Bipolar I. Mejoría en la MADRS



Tohen et al. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:1079-1088

PFOL02007

Olanzapina + Floxetina Vs. Lamotrigina en Depresión Bipolar. Fase Aguda (8 Semanas)

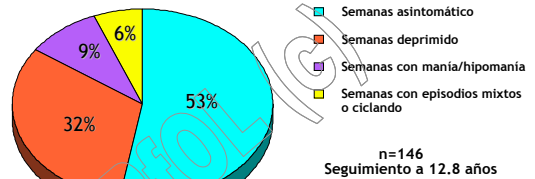


Reducción promedio: OFC -14.92; LMG -12.93; $p = .002$
7 semanas (LOCF): OFC -18.49; LMG -16.43; $p = .026$

Brown E et al. 2005

PFOL02007

Los Pacientes con Trastorno Bipolar Permanecen Sintomáticos Casi la Mitad de sus Vidas

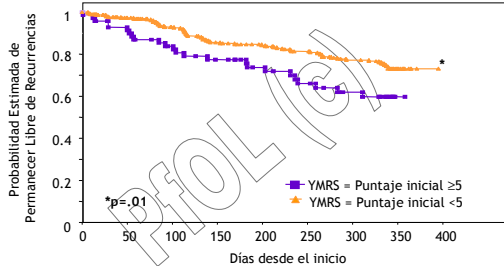


n=146
Seguimiento a 12.8 años

Judd LL, et al. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(6):535-537

PFOL02007

El Control Incompleto de Síntomas Maníacos Lleva a Mayor Riesgo de Recurrencias

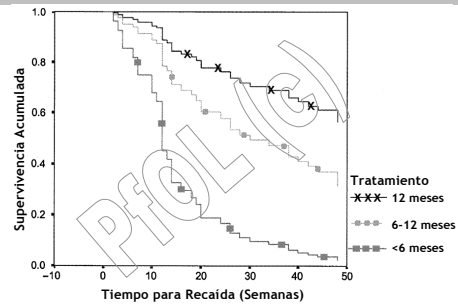


Recurrencia = puntaje total de la YMRS ≥ 15 u hospitalización por manía (n=31/401).

T. Houston JP, et al. J Psychiatr Res. In press.

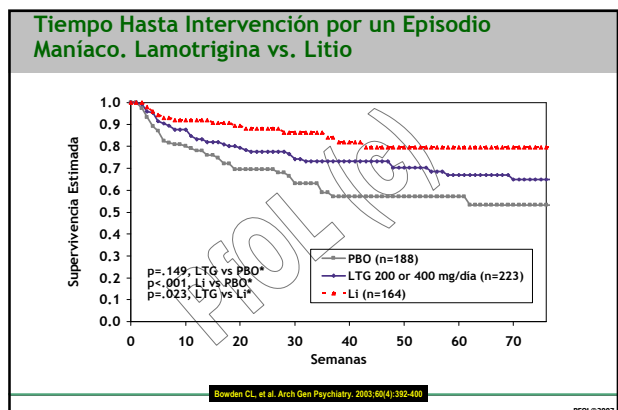
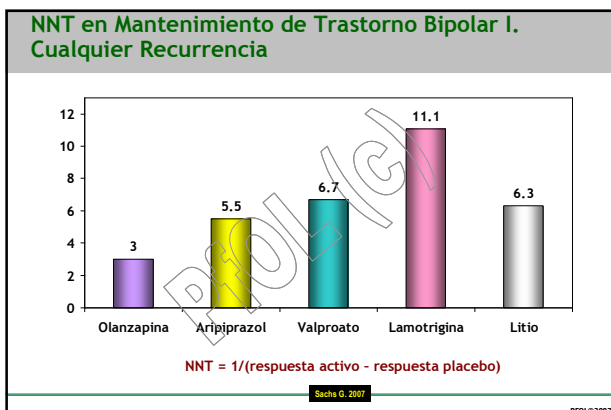
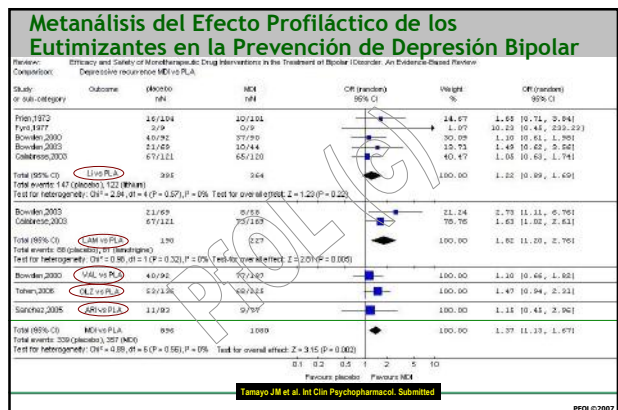
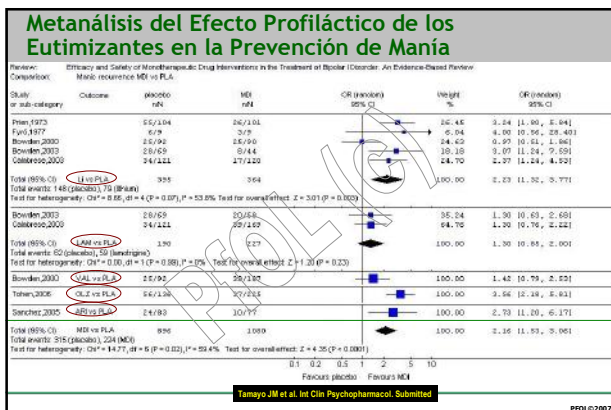
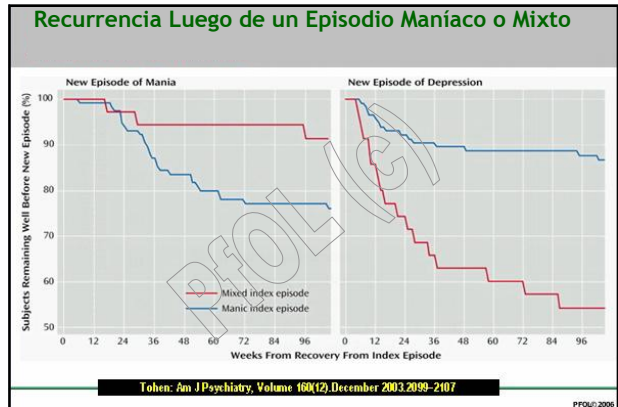
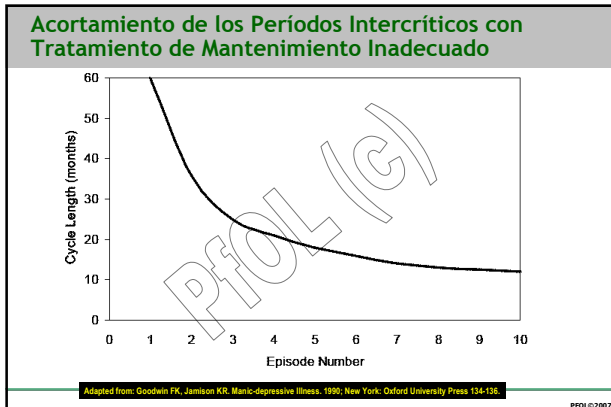
PFOL02007

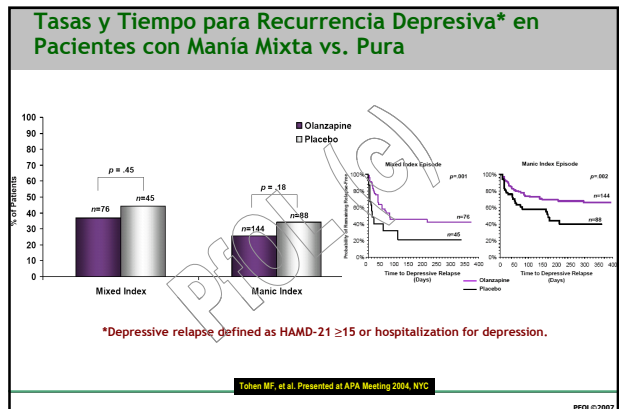
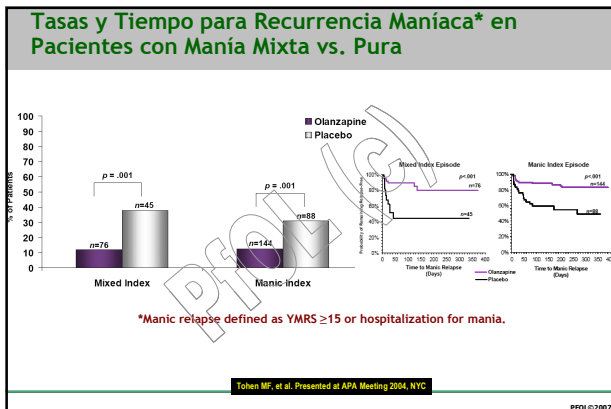
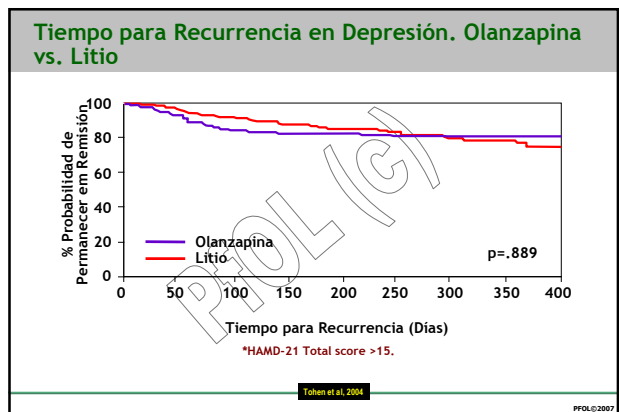
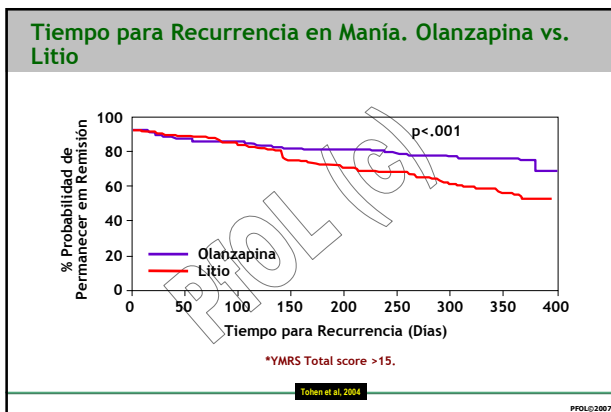
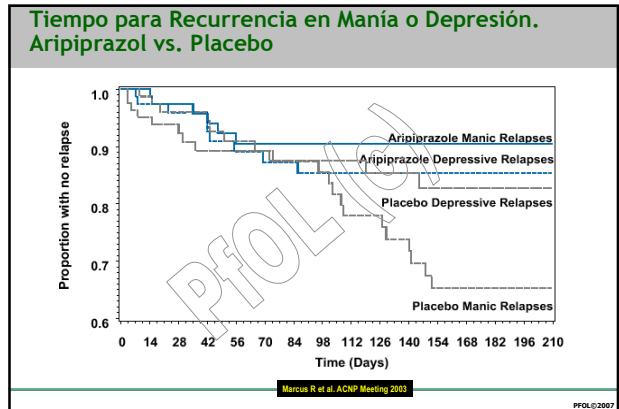
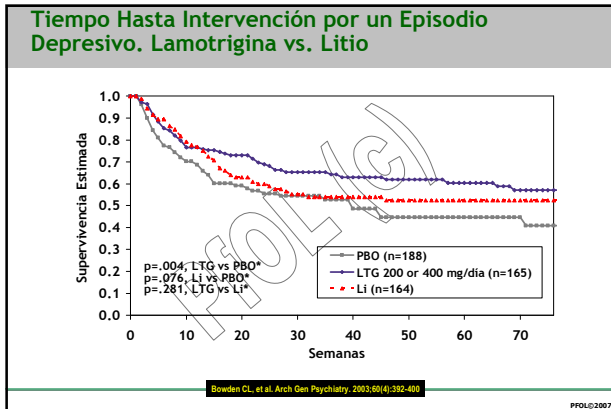
Supervivencia y Duración del Tratamiento en Pacientes con Depresión Bipolar



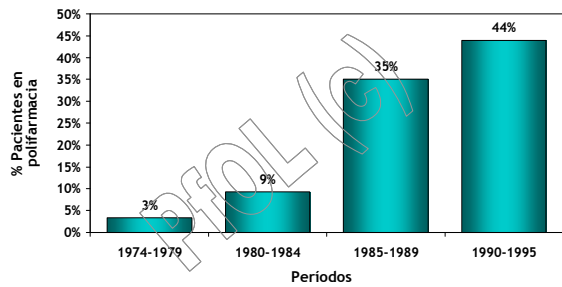
Jølle RT, et al. Acta Psychiatr Scand 2005;112:105-109

PFOL02007





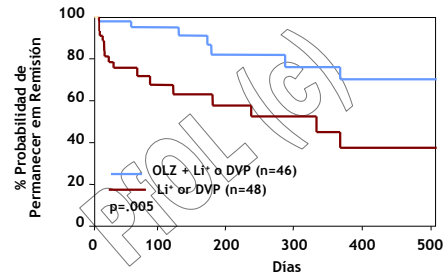
Polifarmacia en Pacientes Bipolares con Rasgos Psicóticos (Estudio del NIMH)



Frye et al. J Clin Psych 2000;61:3-15

PFOL02007

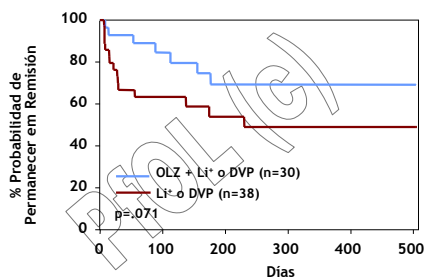
Tiempo para Recurrencia en Manía. Politerapia vs. Monoterapia (previa Manía)



Tohen MF, et al. 2004

PFOL02007

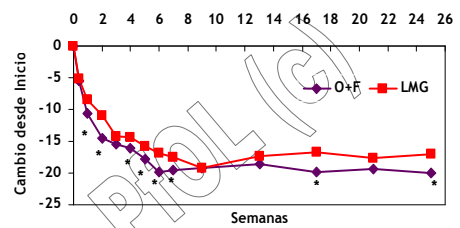
Tiempo para Recurrencia en Depresión. Politerapia vs. Monoterapia (previa Manía)



Tohen MF, et al. 2004

PFOL02007

Lamotrigina vs. Olanzapina + Fluoxetina. Respuesta Antidepresiva y Mantenimiento



LS means across 24 weeks : OFC -16.63; LMG -14.70; $p = .005$
 24 weeks (LOCF): OFC -17.85; LMG -15.73; $p = .029$

Brown E et al. APA, May 2005

PFOL02007

EUTIMIZANTES

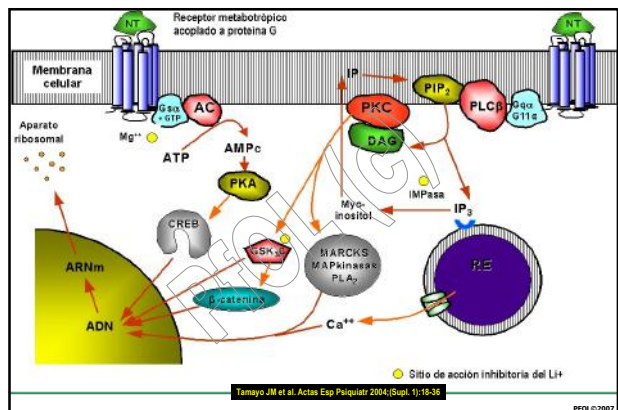
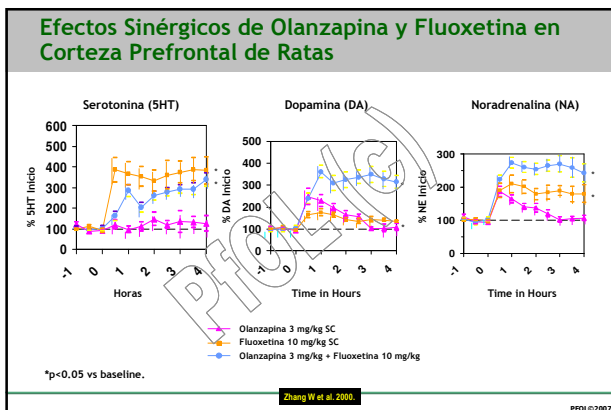
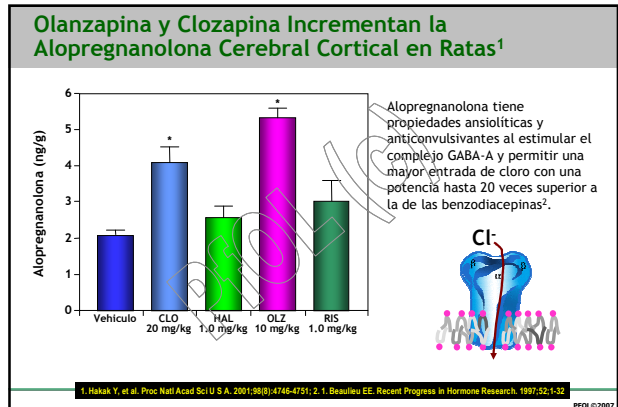
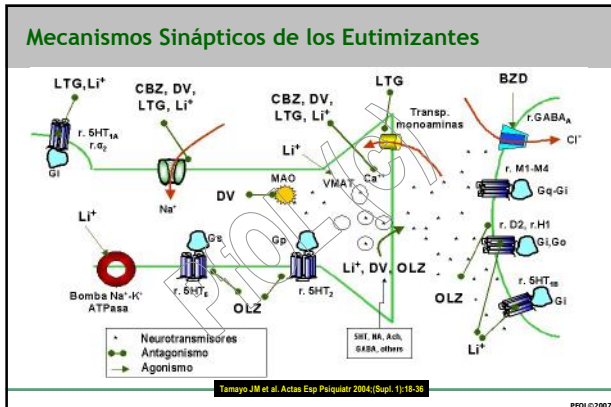
Mecanismos de Acción

PFOL02007

Excitabilidad en Manía Aguda. Posible Función de Neuroreceptores

- Hiperactividad:
 - ◆ Dopaminérgica
 - ◆ Noradrenérgica (alfa-1)
 - ◆ Glutamatérgica (NMDA)
- hipofunción:
 - ◆ Noradrenérgica presináptica (alfa-2)
 - ◆ GABAérgica
 - ◆ Serotoninérgica (impulsividad, regulación dopaminérgica)

PFOL02007

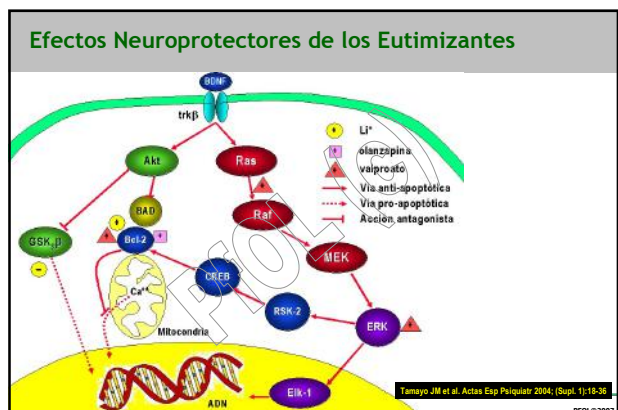


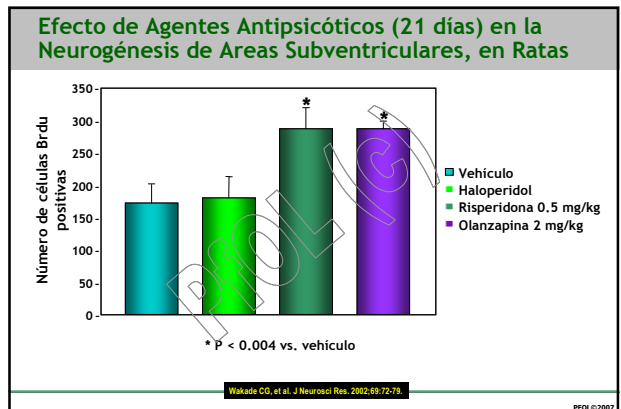
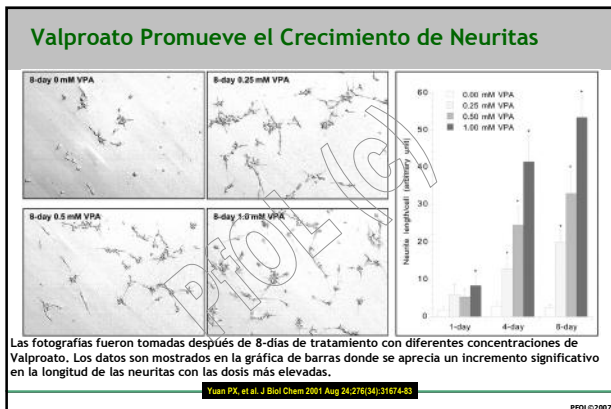
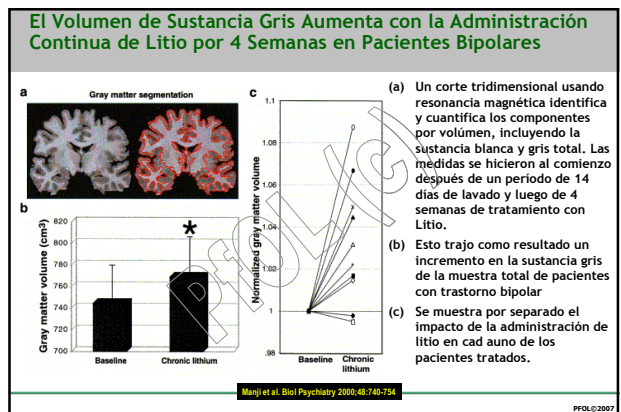
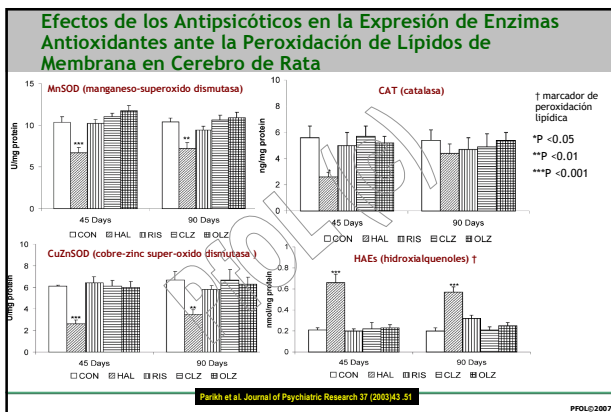
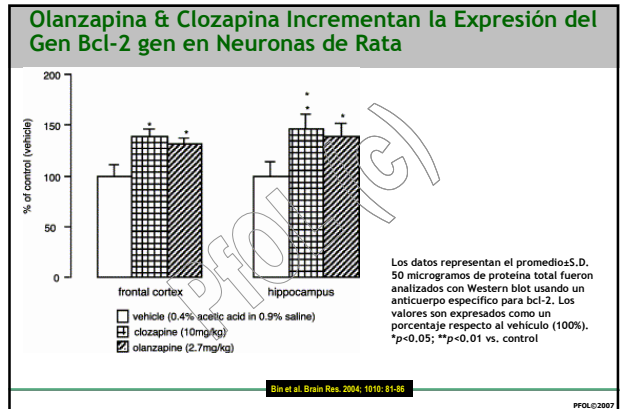
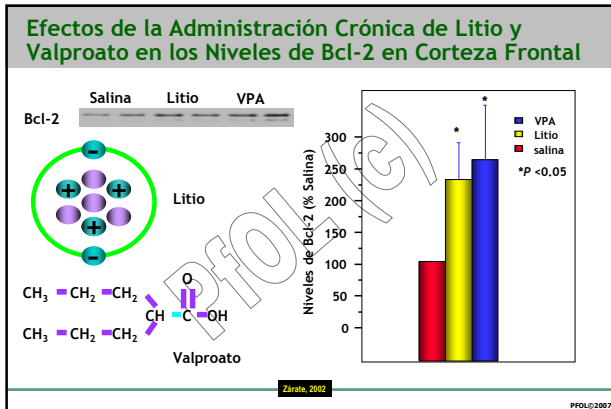
Efectos de los Eutimizantes en Vías de Señalización Intracelular

Blanco	PKA		PKB		PKC					
	Li+	DVP	OLZ	CBZ	Li+	DVP	Li+	DVP	OLZ	CBZ
Proteínas G	↓Gs, Go			↓Gs, Gi			↓Gq		↓Gq, Go	
Proteínas de Membrana	↓AC		↓PLA ₂	↓AC	↑PI ₃ K		↓IMP	↓IMP	↓PLCβ	↑IMP
Segundos Mensajeros		↓AMPc		↓AMPc			↑IP ₃ agudo		↓IP ₃	↓IP ₃
Protein-kinasas	↓PKA		↓PKA	↑AMPc crónico	↑PKB	↓GSK ₃ β	↓PKC		↓PKC*	↓PKC
Factores de Transcripción	↑CREB		↓CREB	↓CREB	TAP-1 basal	TAP-1	↓MARCK	↓MARCK	↓Egr-1	↓Egr-1

PKA, B, C = protein-kinasas A, B, C; Li⁺ = litio; DVP = divalproato; OLZ = olanzapina; CBZ = carbamazepina; PI₃K = fosfatidil inositol 3-kinasa; IMP = inositol monofosfato; GSK₃β = glicógeno-sintetasa-3 beta; MARCK = kinasas C ricas 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):18-38





Conclusiones (1)

- El tratamiento del trastorno bipolar va más allá del control de síntomas y la prevención de recurrencias. Se debe centrar en el restablecimiento de la funcionalidad del paciente
- Existen varias propuestas para definir los medicamentos usados en el trastorno bipolar. Se sugiere que un eutimizante ideal es aquél que permitan el manejo de síntomas agudos (manía y depresión) y la prevención de ambos episodios sin importar el episodio índice. Ningún eutimizante demuestra ser eficaz en todos estos periodos de tratamiento
- Los anticonvulsivantes (en dosis de carga) y los antipsicóticos de segunda generación son preferidos al litio en manía aguda por su amplio espectro de acción que incluye pacientes con episodios mixtos y cicladores rápidos

PFOL02007

Conclusiones (2)

- En depresión bipolar los datos apoyan el uso de lamotrigina, quetiapina monoterapia y la combinación de olanzapina y fluoxetina
- En cuanto a la fase de mantenimiento, prácticamente ningún medicamento es eficaz en la prevención tanto de episodios maníacos como depresivos cuando los episodios índice han sido manía y depresión respectivamente
- La mayoría de eutimizantes (litio, anticonvulsivantes y ASG) ha demostrado efectos neuroprotectores y neuroplásticos.

PFOL02007

EVENTOS ADVERSOS MÁS COMÚNMENTE OBSERVADOS CON LOS EUTIMIZANTES

Medicamento	Evento adverso	Frecuencia	Mecanismo	Tratamiento	Opciones terapéuticas	
Litio	polidipsia y poliuria	35.9%	diabetes insípida nefrogénica	reducir NP a la mitad + amilorida y suplementos de K+	carbamazepina, divalproato, ASG	
	disfunción cognoscitiva	28.2%	anticolinérgico	NP menores de 0,58 mEq/Lt	ASG	
	aumento de peso (2 a 12 kilos)	18.9%	retención de fluidos, aumento del apetito, hipotiroidismo	dieta y ejercicio, diuréticos no tiazídicos	adición de topiramato como segunda opción	
	temblor	15%	antidopaminérgico	β-bloqueadores	carbamazepina, divalproato, ASG	
	hipotiroidismo	5-35% M > H	Anticuerpos antireceptores tiroideos	suspensión y administración de tiroxina	carbamazepina, divalproato, ASG	
	malformaciones congénitas	4-12%*	organototoxicidad	prevenir administración (riesgo/beneficio)	APG x primer trimestre, ASG ?	
	* versus 2% a 4% en controles					
	Tamayo, Tohen, Vieta, Zarate. Actas Españolas de Psiquiatría. 2004;32:3-17					

PFOL02007

Medicamento	Evento adverso	Frecuencia	Mecanismo	Tratamiento	Opciones terapéuticas
Divalproato Carbamazepina	mareo, ataxia, diplopia, somnolencia	30-50%	enlentecimiento de la conducción neuronal	reducción de dosis	litio
	anemia aplásica	0.5/100 mil **	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	otro eutimizante
	aeranolocitosis		bloqueo canales rápidos de Na ⁺	suspensión inmediata	otro eutimizante
	bloqueo AV				
	erupción cutánea	10%	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	ASG, litio
	hepatotoxicidad	10-15%	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	litio, ASG?
	hiponatremia	23%	efecto antidiurético	reducción de dosis, corrección electrolítica	ASG, divalproato
	trombocitopenia	10%	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	ASG, litio
	retardo del crecimiento fetal	5.3%	deficiencia de la epóxido hidrolasa	prevenir administración	APG x primer trimestre, ASG?
	malformaciones congénitas (cardíacas, vertebrales, esofágicas...)	5.2-5.7%	defectos del tubo neural, carencia de ácido fólico	prevenir administración (riesgo/beneficio), ácido fólico??	APG x primer trimestre, ASG?
** versus 0.2/100mil en controles					
Tamayo, Tohen, Vieta, Zarate. Actas Españolas de Psiquiatría. 2004;32:3-17					

PFOL02007

Medicamento	Evento adverso	Frecuencia	Mecanismo	Tratamiento	Opciones terapéuticas
Divalproato	Nauseas	23%	?	reducción de dosis (titulación)	ASG
	Somnolencia	19%	efecto GABAérgico	reducción de dosis (titulación)	litio
	temblor, ataxia, vértigo	16%	efecto GABAérgico	reducción de dosis (titulación)	ASG
	incremento de peso	12-44%	aumento del apetito	dieta y ejercicio	topiramato como segunda opción
	alopecia	2.6-12%	reacción idiosincrásica	suplemento de zinc	otro eutimizante
	hepatopatía	1/600 en niños	necrosis y esteatosis idiosincrásica	suspensión inmediata	litio, ASG?
	síndrome de ovario poliquístico	0-11%	hiperandrogenismo?	controversial; podría requerir suspensión y tto	litio, ASG
	pancreatitis	raro	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	ASG, litio
	malformaciones congénitas (cardíacas, vertebrales) y retardo del crecimiento	7-11%	defectos del tubo neural por radicales libres	prevenir administración (riesgo/beneficio), ácido fólico?? selenio?	APG x primer trimestre, ASG?
	Tamayo, Tohen, Vieta, Zarate. Actas Españolas de Psiquiatría. 2004;32:3-17				

PFOL02007

Medicamento	Evento adverso	Frecuencia	Mecanismo	Tratamiento	Opciones terapéuticas
Lamotrigina	mareo, ataxia, diplopia, somnolencia	14-38%	enlentecimiento de la conducción neuronal	reducción de dosis	litio
	Insomnio, agitación, ansiedad, confusión, manía, psicosis	hasta 14%	bloqueo receptores NMDA	reducción de dosis	ASG
	malformaciones congénitas	1.8%	defectos del tubo neural	prevenir administración (riesgo/beneficio), ácido fólico??	
	erupción cutánea severa	10%	reacción idiosincrásica	suspensión inmediata	ASG, litio
	Tamayo, Tohen, Vieta, Zarate. Actas Españolas de Psiquiatría. 2004;32:3-17				

PFOL02007

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE MAYOR RIESGO OBSERVADAS CON LOS EUTIMIZANTES

Medicamento	Interacción	Mecanismo	Opciones terapéuticas
Litio	AINEs	disminución del aclaramiento renal	salicilatos
	diuréticos tiazidicos	disminución de la reabsorción de Na ⁺ en túbulos renales	espironolactona
	α-metildopa, β-bloqueadores, metronidazol, IECAs, baja ingesta de sodio	aumento de los niveles plasmáticos del litio por retención a nivel renal	bloqueadores de canales de calcio (pueden disminuir los niveles de litio)
	haloperidol (neurotoxicidad o extrapirámida-lismo)	efecto antidopaminérgico sumatorio con el haloperidol	antipsicóticos atípicos

Tamayo, Tohen, Vieta, Zarate. Actas Españolas de Psiquiatría. 2004;32:3-17
PFOL02007

Medicamento	Interacción	Mecanismo	Opciones terapéuticas
Oxcarbamazepina/ Carbamazepina	fenobarbital, fenitoína, teofilina	inducción metabólica de oxcarbamazepina	incrementar dosis de OxCBZ
	medicamentos metabolizados por CYP3A4	inhibición metabólica	reducir dosis (evitar prolongadores del QTc)
	anticonceptivos, haloperidol, anticonvulsivantes, AQT	inducción metabólica por OxCBZ	incrementar dosis de otros medicamentos
Divalproato	medicamentos metabolizados por CYP3A4	inducción o inhibición metabólica	incrementar o reducir dosis (evitar prolongadores del QTc)

Tamayo, Tohen, Vieta, Zarate. Actas Españolas de Psiquiatría. 2004;32:3-17
PFOL02007

Medicamento	Interacción	Mecanismo	Opciones terapéuticas
Lamotrigina	CBZ, fenobarbital, primidona	inducción metabólica de LTG	incrementar dosis de LTG
	divalproato	inhibición metabólica	reducir dosis
Olanzapina	cigarillo	inducción metabólica	incrementar dosis de OLZ especialmente en mujeres fumadoras
	carbamazepina	inducción metabólica	incrementar dosis de OLZ
	medicamentos metabolizados por CYP1A2	inhibición metabólica leve	inusual ajuste de dosis de los otros medicamentos

Tamayo, Tohen, Vieta, Zarate. Actas Españolas de Psiquiatría. 2004;32:3-17
PFOL02007