



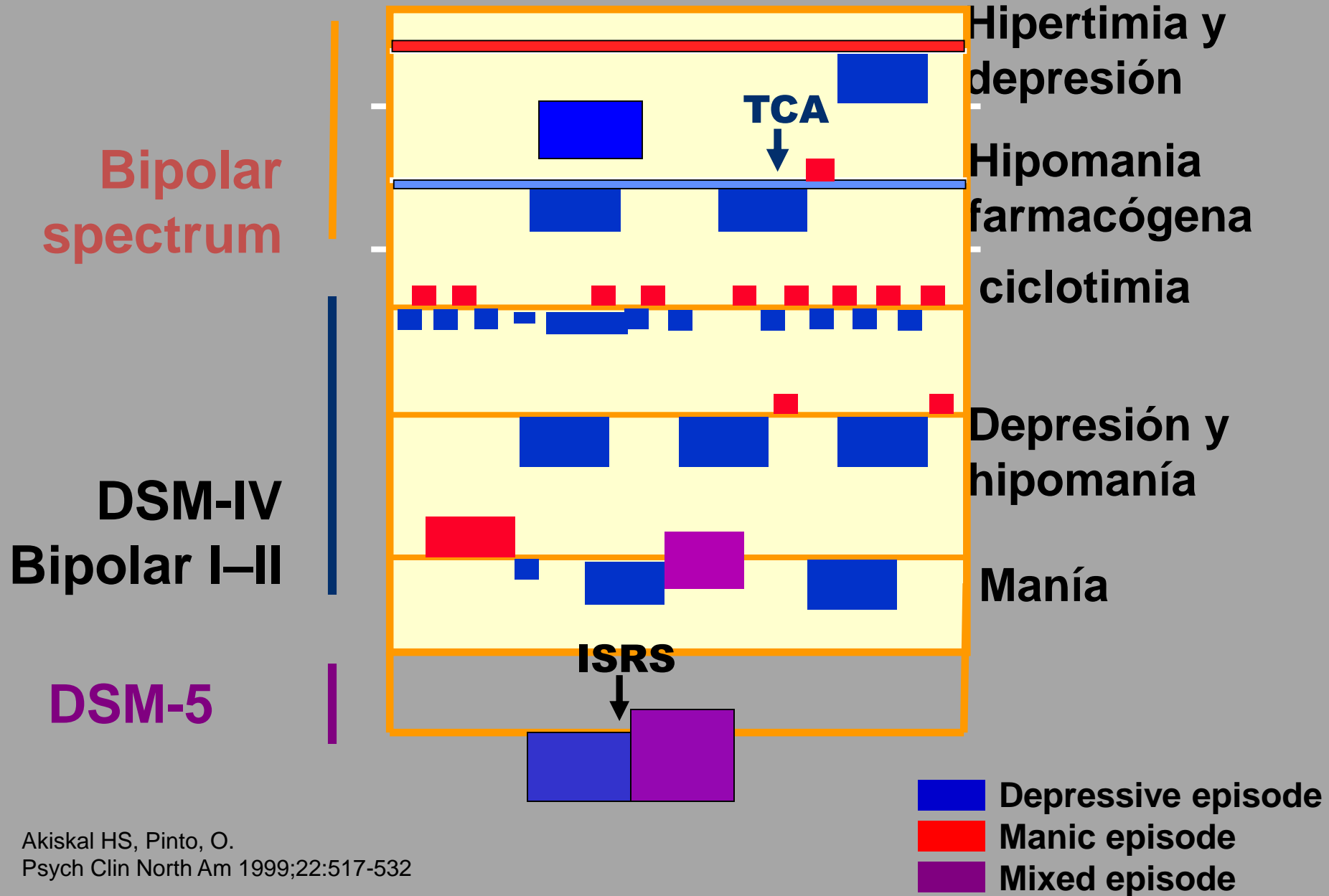
# La falta de respuesta al tratamiento en los Trastornos Bipolares

**Jose M. Montes**  
**Jefe de Sección Psiquiatría**

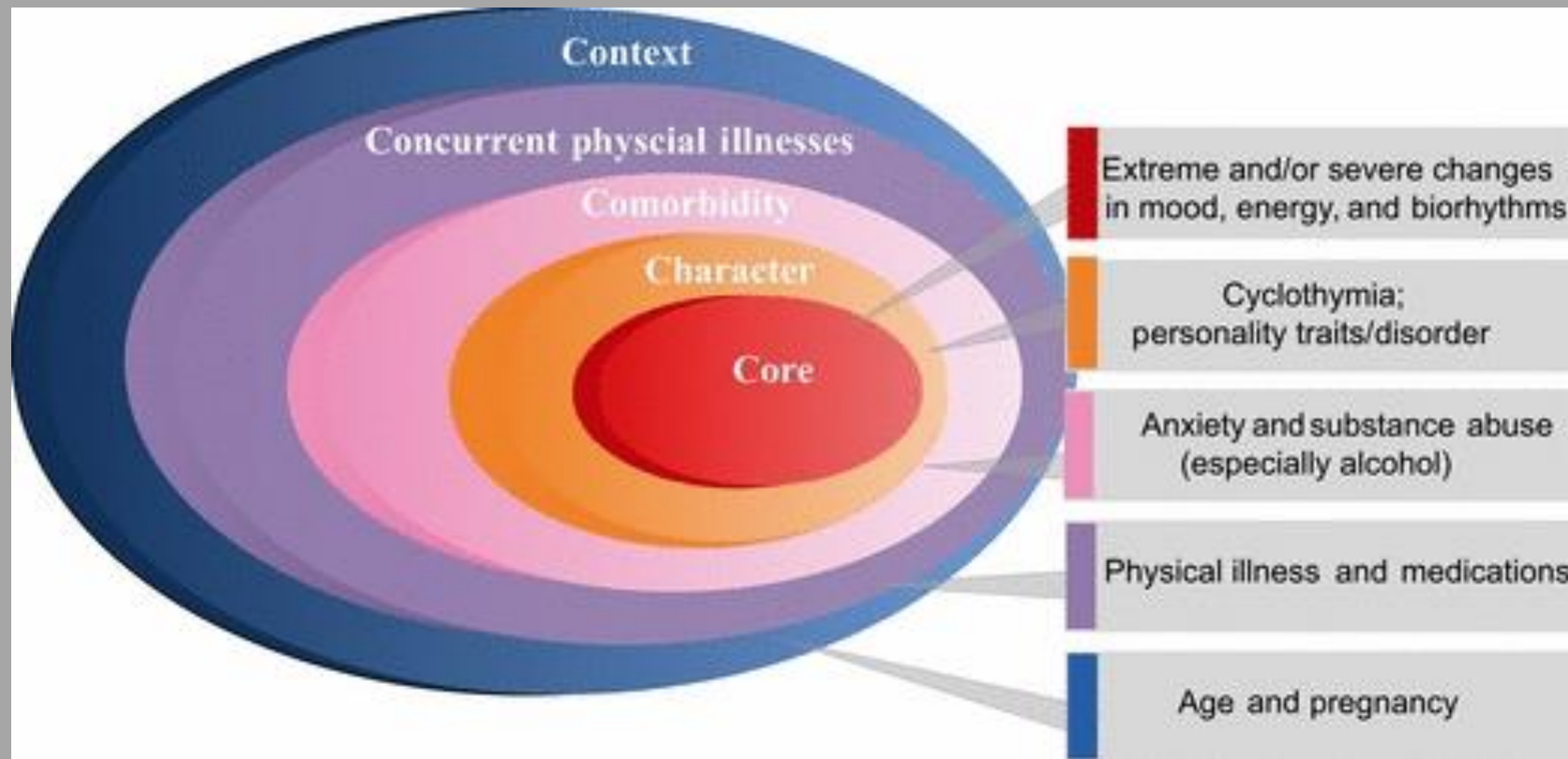


## Prevalencia vida del T. bipolar y su espectro

- Regier et al 1988.....**1.2 %**
- Kessler et al. 1994.....1.6 %
- Lewinsohn et al. 1995.....5.7 %
- Weissman et al 1996.....0.3-1.5%
- Szadoszky et al 1998.....5.0%
- Angst et al 1998.....**8.3 %**
- Judd y Akiskal 2002.....6.3 %
- Merikangas et al. 2011.....**2.4 %**



# The clinical management of bipolar disorder complexity using a stratified model



## Bipolar Disorders

pages 66-89, 17 APR 2012 DOI: 10.1111/j.1399-5618.2012.00993.x

# Refractariedad al tratamiento

- Reconsiderar diagnóstico
- Excluir enfermedad física como causa principal o contribuyente.
- Excluir comorbilidades
- Excluir sustancias
- Excluir interacciones (bajos niveles)
- Asegurar adherencia adecuada (baja o alta)
- Identificar factores desencadenantes (estrés/distrés, AV, etc).

# Refractariedad al tratamiento

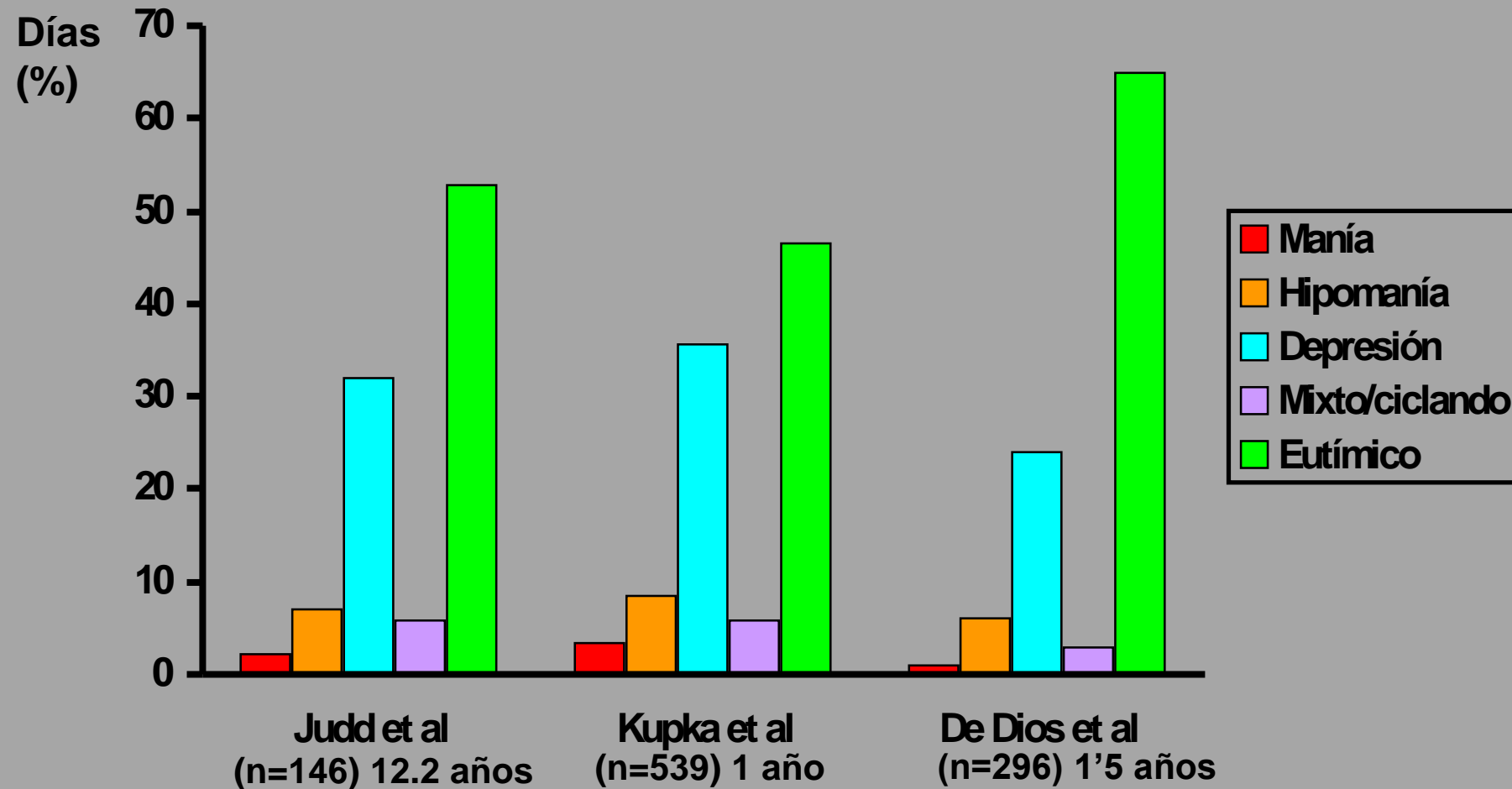
- Ausencia de respuesta de un episodio agudo al tratamiento establecido
- Persistencia de alteraciones del estado de ánimo pese a un tratamiento establecido
- Aparición de manía, síntomas mixtos o CR durante un tratamiento adecuado

Gitlin : **Treatment-resistant bipolar disorder** Bull. Menn. Clin., 65 (1) (2001), pp. 26-40

Poon et al. **Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients**

Bipolar Disord., 14 (6) (2012), pp. 573-584,

# Proporción de tiempo con síntomas en el seguimiento en el trastorno bipolar

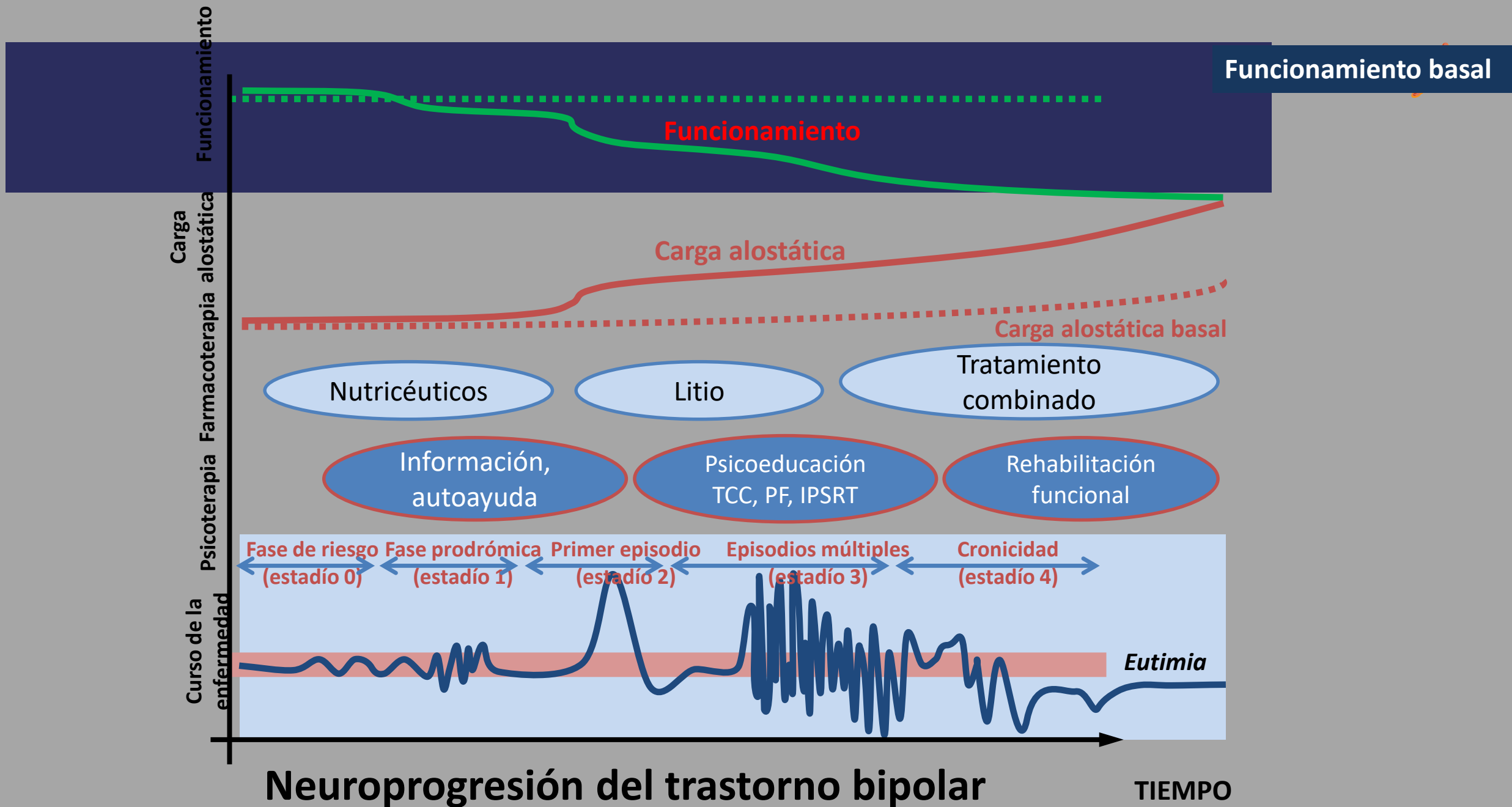


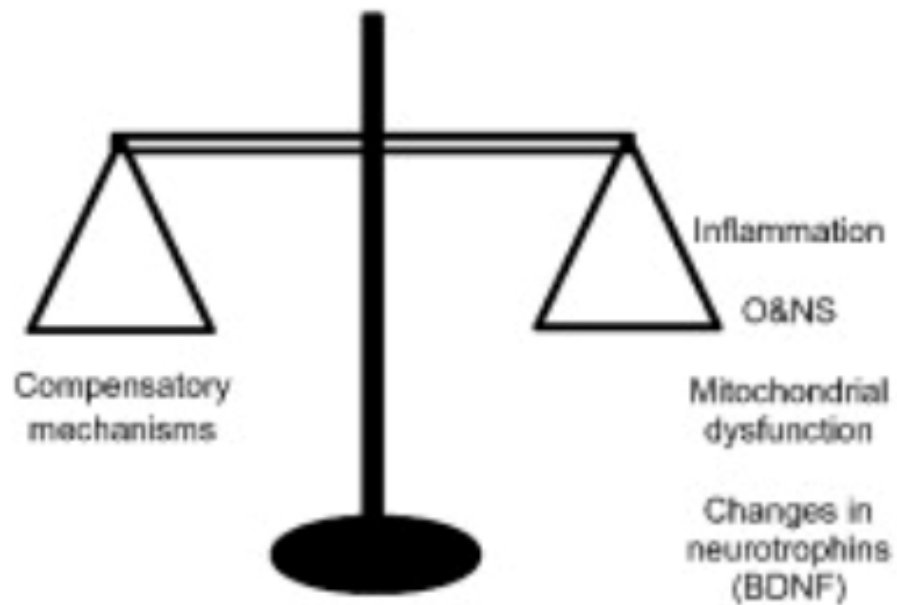
Judd et al 2002; Kupka et al, 2007; De Dios et al, 2009

# Asociado con la refractariedad

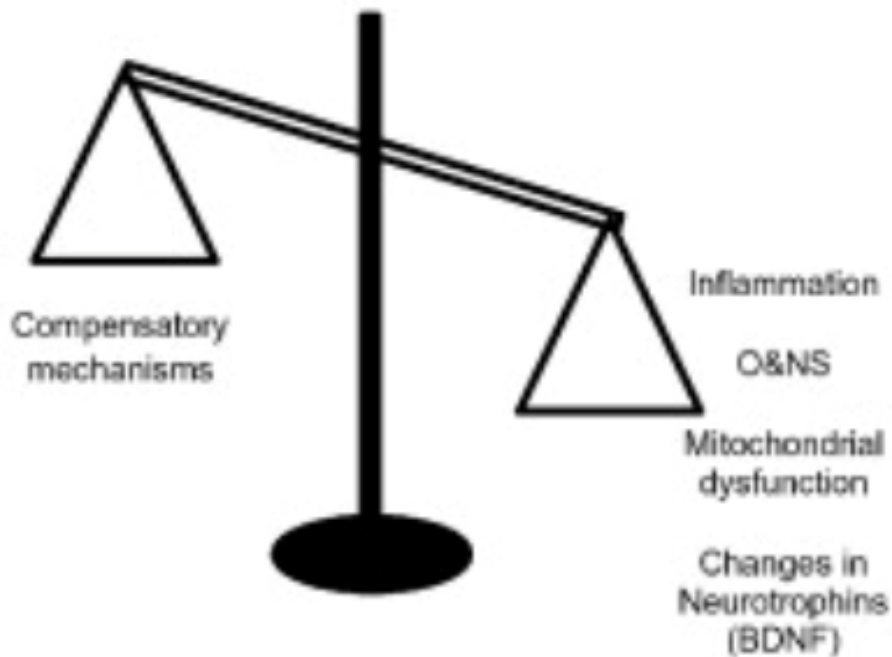
- **Múltiples episodios**: Casi el 50% de los pacientes presenta recurrencias a pesar del tratamiento
- **Retraso** en el diagnóstico
- Pocos pacientes libres de síntomas (26%) Los **síntomas residuales** aumentan el riesgo de recurrencia: la remisión debe ser el objetivo del tratamiento
- Los pacientes que han mejorado de los síntomas mantienen **deterioro psicosocial** que afecta a su vida diaria: Sólo un 24% de los pacientes tienen recuperación funcional tras un año de evolución
- **Comorbilidad** es un efecto negativo en la respuesta al tratamiento
- El cumplimiento a largo plazo del tratamiento es muy pobre







**First episode**



**Multiple episodes**



**Neuroprogression**  
**Refractoriness**

# Refractariedad al tratamiento

- Primer escalón: Monoterapia de un agente
- Segundo escalón: Combinación de dos estabilizadores o 1 EH + AP
- Tercer escalón: Tres combinaciones

Gitlin : **Treatment-resistant bipolar disorder** Bull. Menn. Clin., 65 (1) (2001), pp. 26-40

Poon et al. **Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients**

Bipolar Disord., 14 (6) (2012), pp. 573-584,

## Necesidad de tratamientos complejos en la práctica habitual

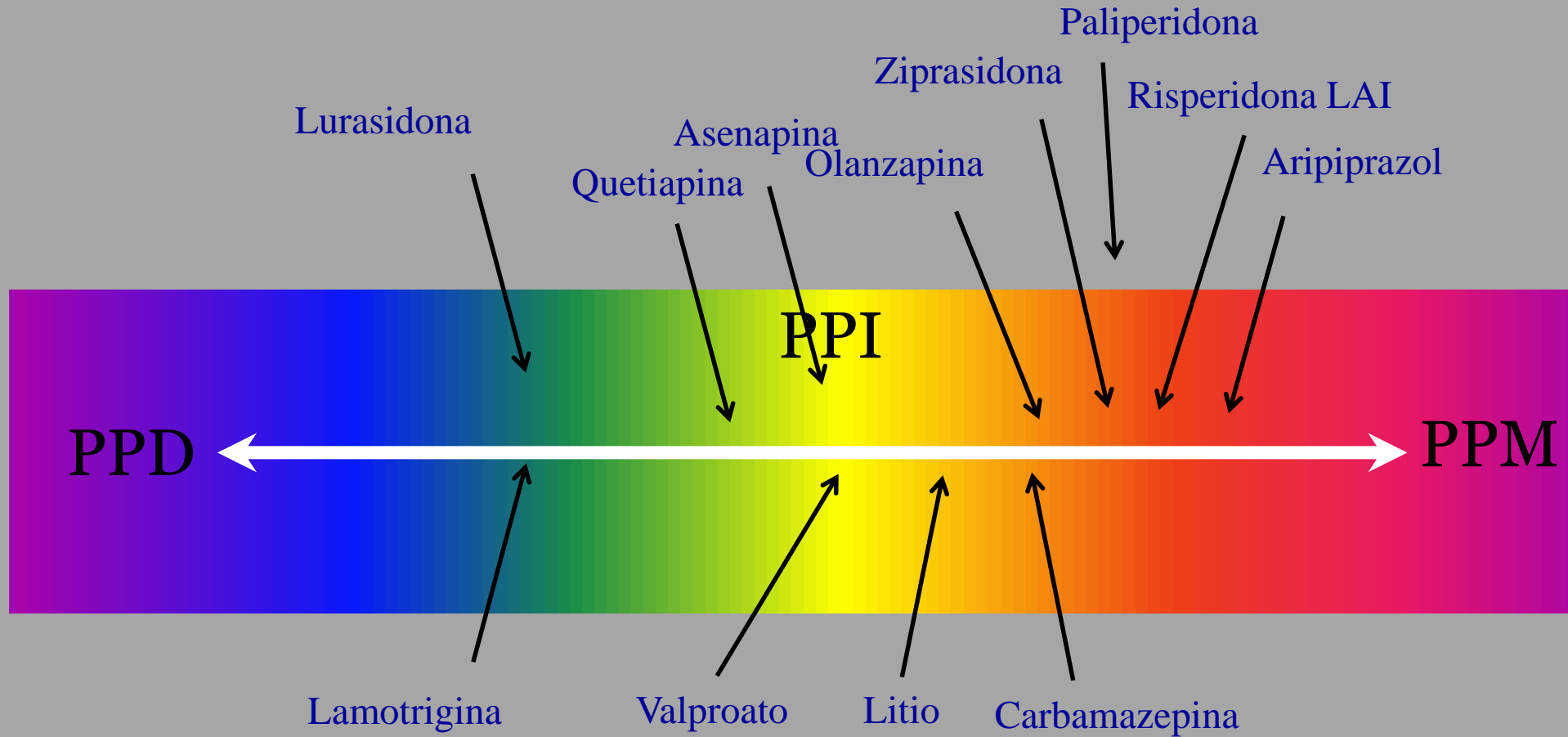
- Los pacientes en su conjunto necesitaban una media de **2,9** fármacos para iniciar una mejoría estable
  - El 31,8% de los pacientes, 4 ó más fármacos
  - El 13,8%, 5 ó más
  - C. Rápidos: 4,6 fármacos de media
- En los no respondedores, de media se utilizaron casi **7,2** fármacos en el período analizado (cambios añadidos a 1,8 fármacos basales)

Post RM, Altshuler LL, Frye MA, et al. Complexity of pharmacologic treatment required for sustained improvement in outpatients with bipolar disorder. The Journal of clinical psychiatry 2010;71:1176-86.

# NNT in Bipolar Disorder

NNT	Advantage	Clinical Implications
1	100%	Unattained goals
2	50%	<b>FDA-Approved Bipolar Treatments</b>
3	33%	
4	25%	
5	20%	
6	17 %	
7	14%	
8	13%	
9	11%	
10	10%	
15	7%	
>20	<5%	Unlikely to help

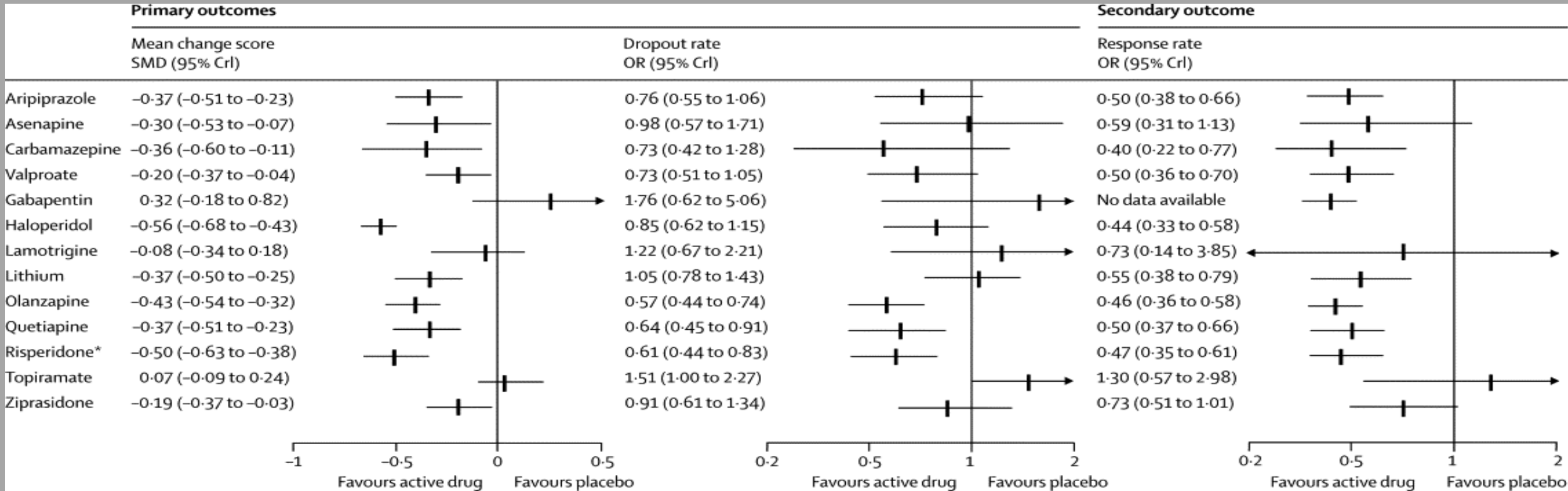
# Eficacia a largo plazo según la polaridad predominante



Modificado de Vieta, 2009

# Meta-análisis de tratamientos antimaniacos.

## Cipriani et al. 2011



THE LANCET

[Alerts](#) | [About](#) | [Author Instructions](#) | [Submit](#)

# IJNP

International Journal of Neuropsychopharmacology

[Int J Neuropsychopharmacol.](#) 2020 Apr; 23(4): 230–256.

PMCID: PMC7177170

Published online 2019 Dec 5. doi: [10.1093/ijnp/pyz064](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz064)

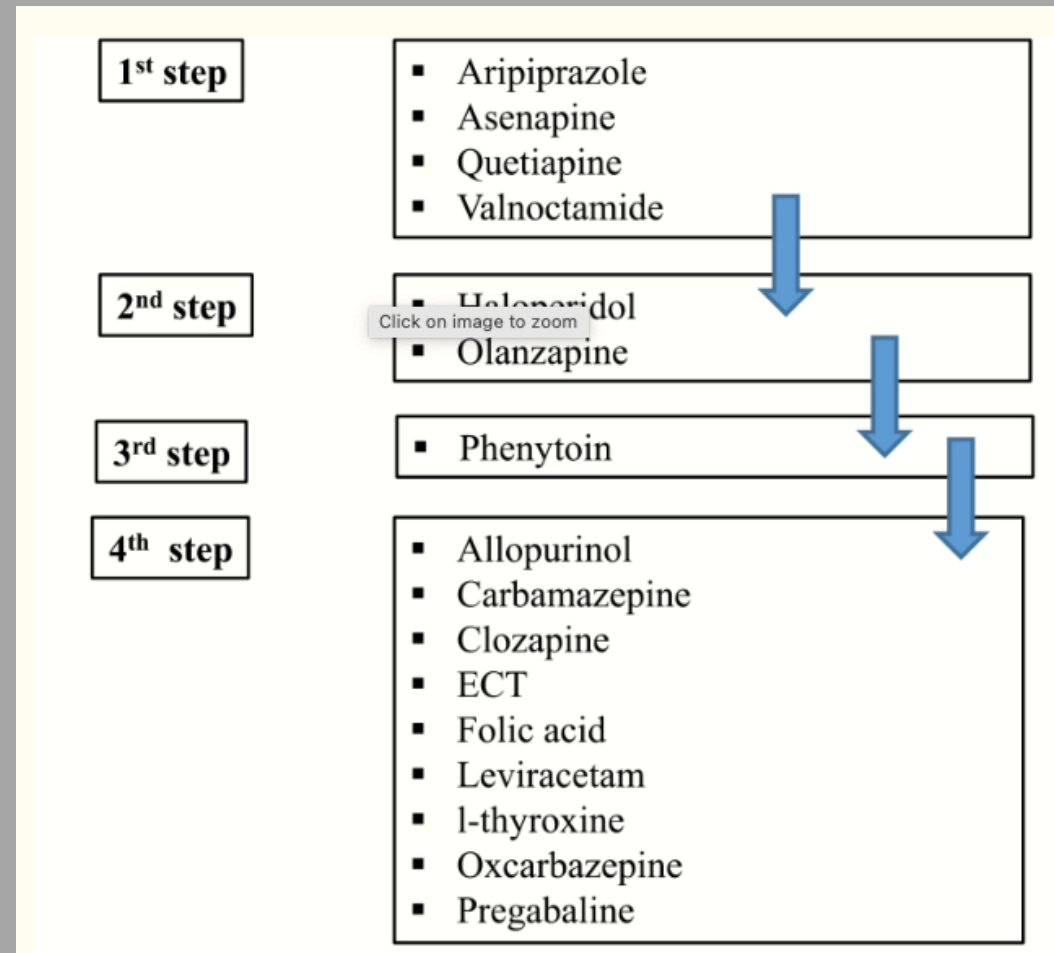
PMID: [31802122](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802122/)

## **The CINP Guidelines on the Definition and Evidence-Based Interventions for Treatment-Resistant Bipolar Disorder**

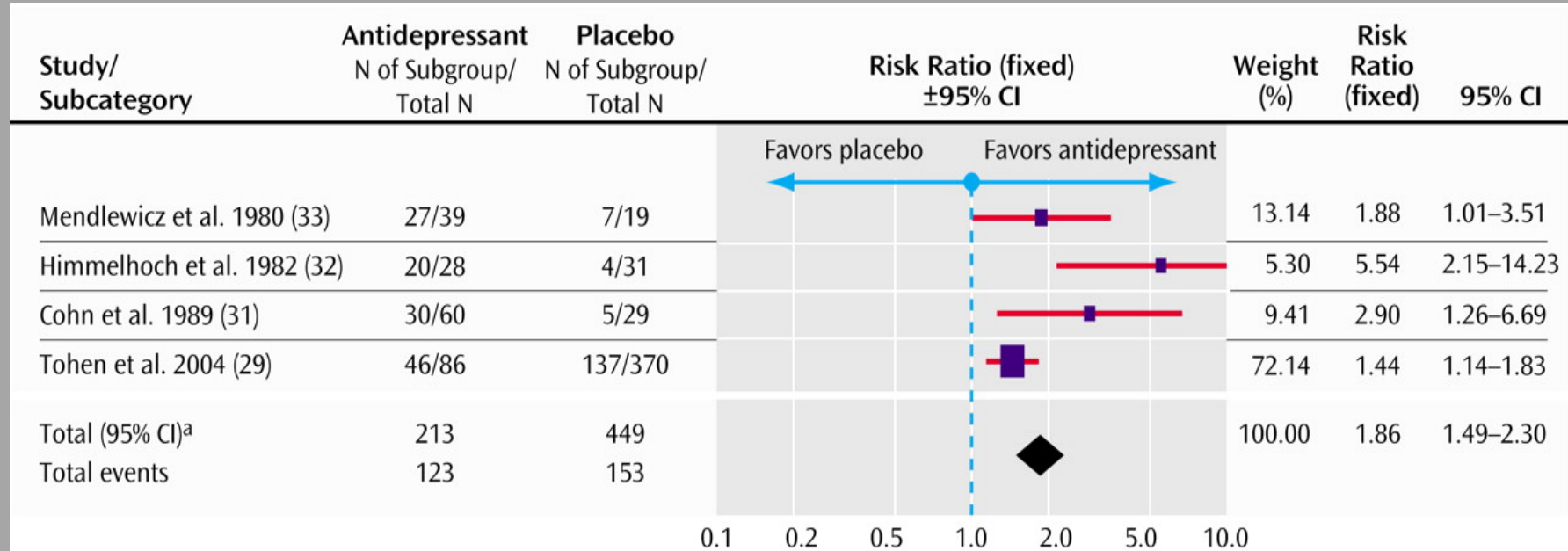
[Konstantinos N Fountoulakis](#),<sup>1</sup> [Lakshmi N Yatham](#),<sup>2</sup> [Heinz Grunze](#),<sup>3</sup> [Eduard Vieta](#),<sup>4</sup> [Allan H Young](#),<sup>5</sup> [Pierre Blier](#),<sup>6</sup>  
[Mauricio Tohen](#),<sup>7</sup> [Siegfried Kasper](#),<sup>8,8a</sup> and [Hans Jurgen Moeller](#)<sup>9</sup>



# Algoritmo para Manía resistente

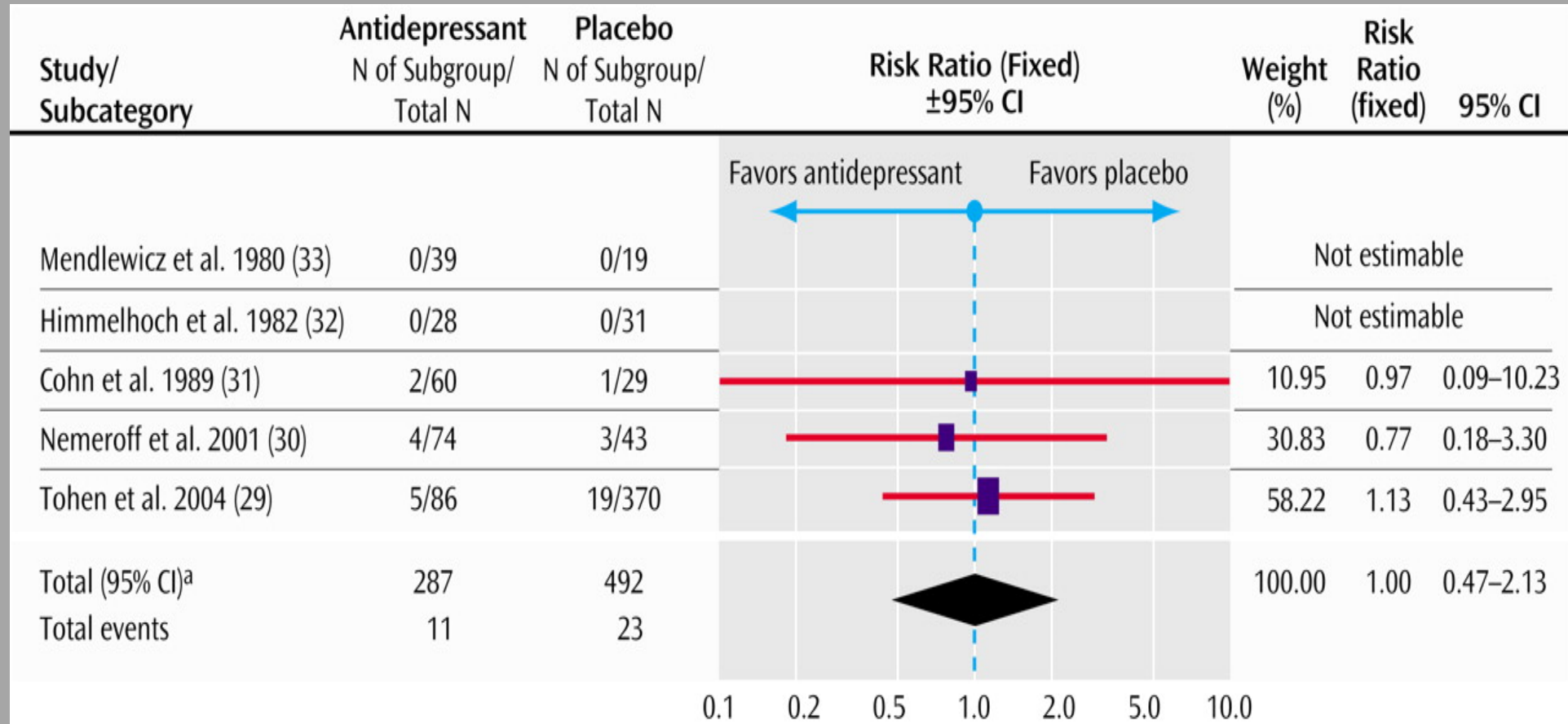


# Eficacia de los antidepresivos

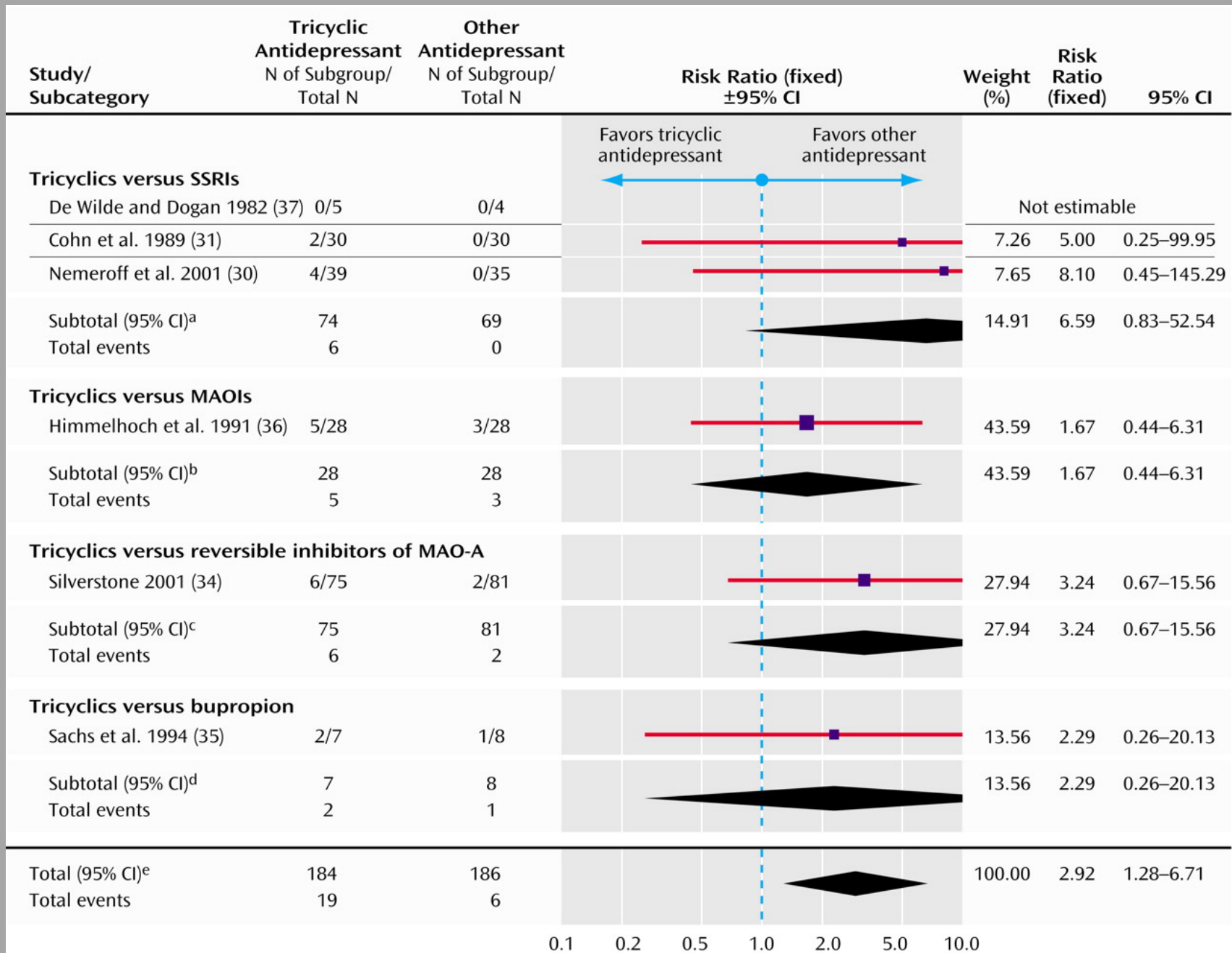


Gijsman et al. Antidepressants for Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 161:1537-1547, September 2004

# Riesgo viraje de los antidepresivos

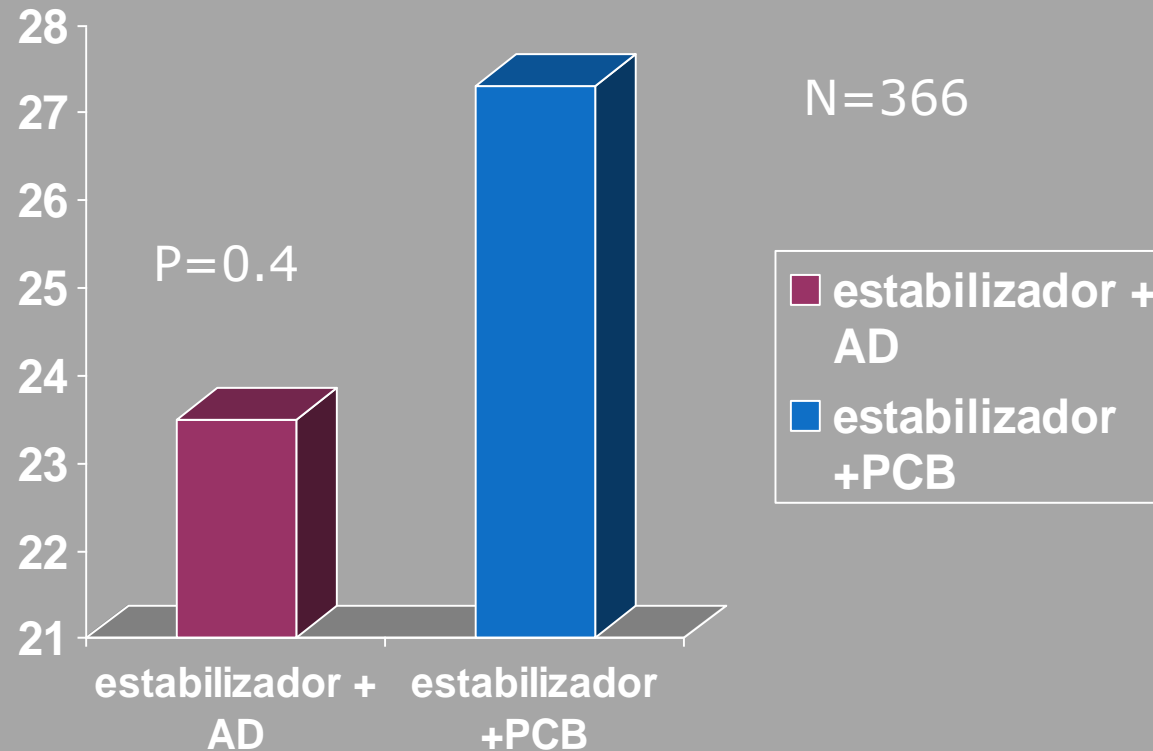


Gijsman et al. Antidepressants for Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 161:1537-1547, September 2004



# Efectividad de los antidepresivos: STEP-BD

- Bp I (68 %) y BP II (32 %) con estabilizador y depresión.
- Aleatorizados a bupropion, paroxetina o PCB
- Variable principal: Porcentaje de pacientes con recuperación mantenida: al menos 8 semanas eutímicos.



Sachs et al. N Engl J Med 2007

# Algoritmo para Depresión resistente

## 1<sup>st</sup> step

- Lithium plus lamotrigine
- ECT
- Light therapy
- Modafinil
- Pramipexole
- TMS

*Add CBT or psychoeducation if possible to the above*

## 2<sup>nd</sup> step

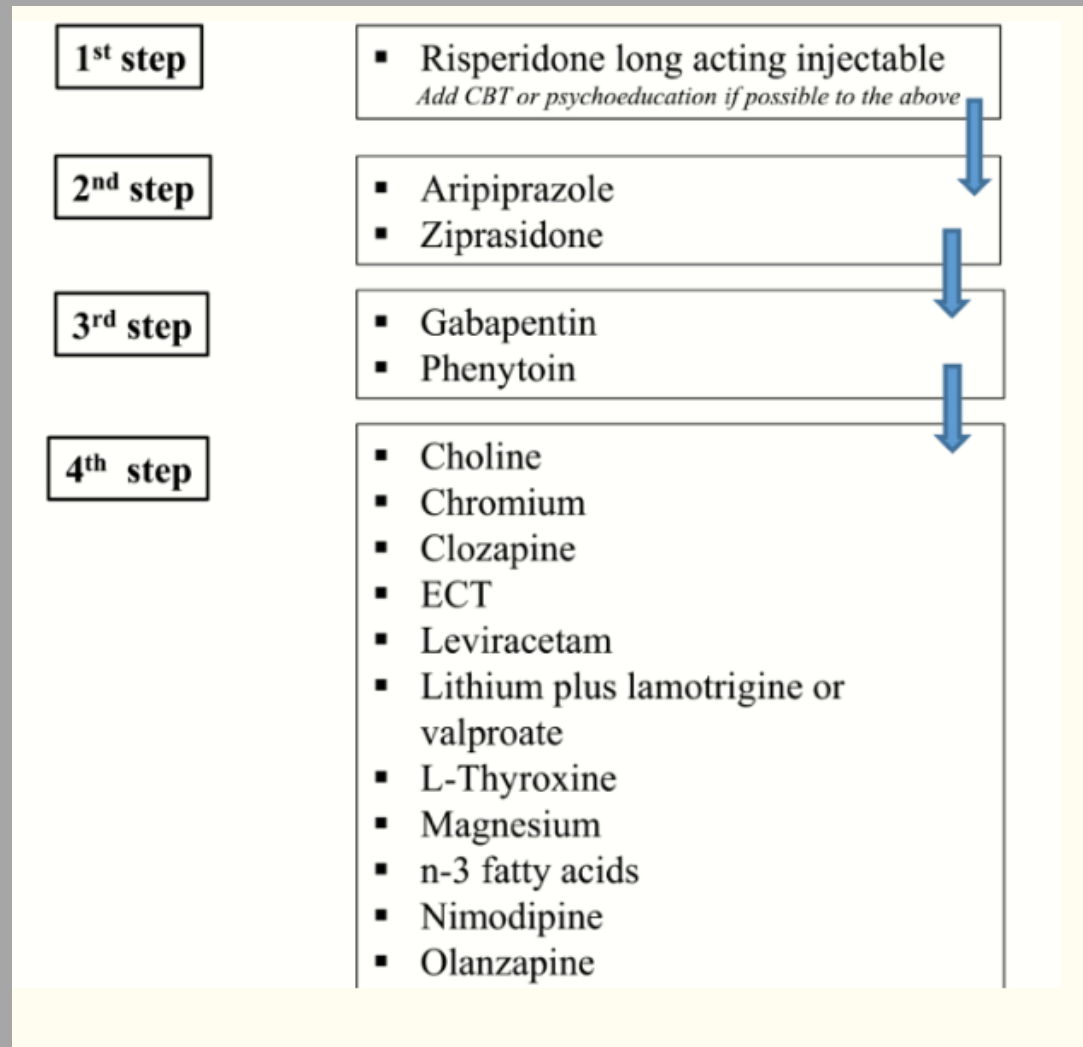
- Pioglitazone

## 3<sup>rd</sup> step

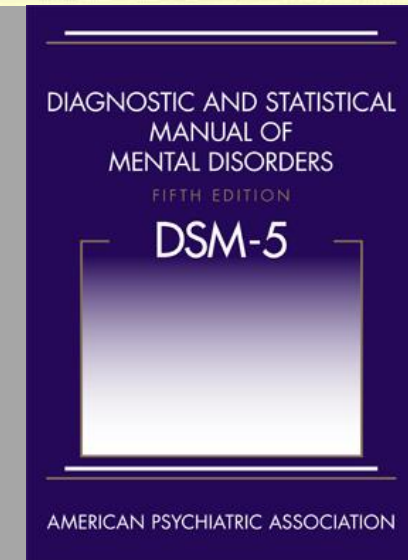
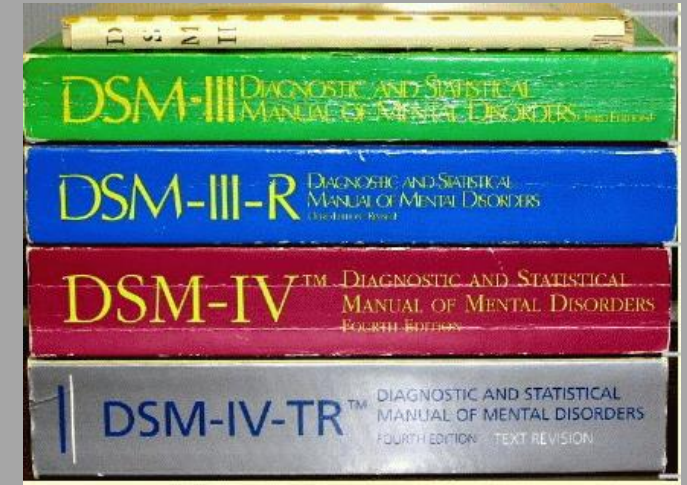
- Amitriptyline
- Bupropion
- Clozapine
- Diltiazem
- Gabapentin
- L-sulpiride
- N-acetyl cysteine
- Ketamine
- l-thyroxine
- Lurasidone
- Omega-3 fatty acids
- Oxcarbazepine
- Paroxetine
- Pramipexole
- Sleep deprivation
- Tranylcypromine
- Venlafaxine

Click on image to zoom

# Algoritmo para tratamiento de mantenimiento



- En la primera edición DSM, reacción maniaco-depresiva del tipo mixto
- Segunda edición necesidad de que los síntomas maniacos y depresivos aparecieran casi de forma simultánea
- DSM-III y DSM-III-R requería la presencia simultánea, entremezclada o rápidamente alternante del cuadro clínico completo
- DSM-IV y DSM-IV-TR término de *episodio mixto con* criterios para ambos de forma simultánea durante al menos una semana.
- DSM-5: pasan a ser especificadores que puedan ser aplicados a todos los episodios afectivos y considerados desde un punto de vista dimensional





# Estados Mixtos en depresión

- La utilización indiscriminada de antidepresivos en estos pacientes con formas más sutiles de estados mixtos que pueden pasar desapercibidas puede producir un aumento de la agitación y ensombrecer el pronóstico.
- Los pacientes se pueden quejar de intranquilidad y ansiedad, o bien aparecer pensamientos acelerados reiterativos que les generan inquietud interna, aunque externamente no aparezca excitación motriz o lenguaje acelerado (Koukopoulos y Koukopoulos 1999).
- Los pensamientos pueden ser atormentantes y tristes, pero también triviales y sin significado.
- Cuando se utilizan antidepresivos, típicamente se produce un aumento de su intensidad y aceleración que puede conllevar incluso la aparición de impulsos suicidas.

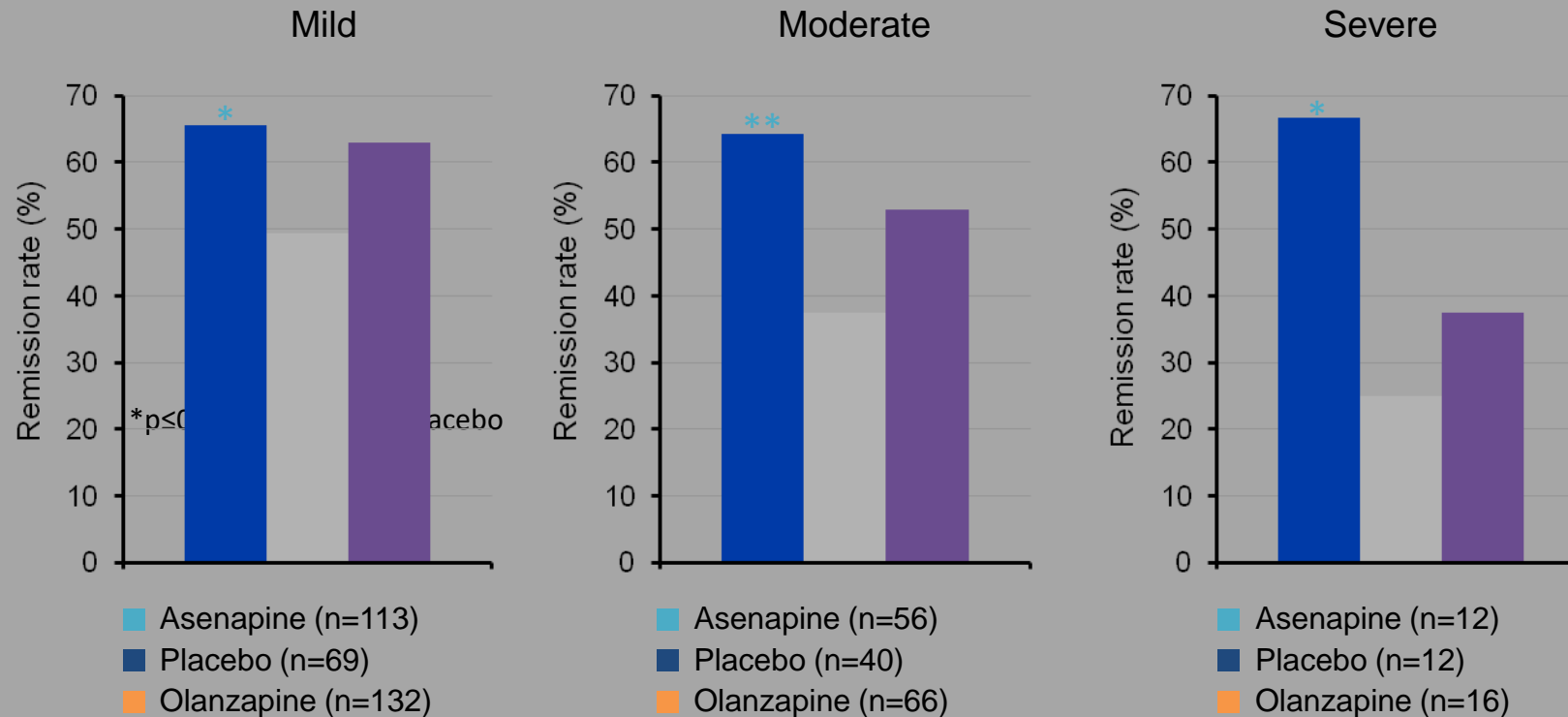
## Características asociadas a los estados mixtos.

- Sexo femenino
- Edad de inicio de la enfermedad más temprana
- Ciclación rápida
- Subtipo I
- Historia de intentos de suicidio
- Mayor número de días sintomático (sobre todo irritabilidad o elevación del humor) en la evolución.
- Mayor número de episodios tanto depresivo como maníacos en los meses previos
- Mayor tiempo de evolución de la enfermedad
- Mayor prevalencia de utilización de sustancias
- Mayor presencia de comorbilidades
- Menor probabilidad de recuperación en el largo plazo

## Tratamiento Manía Mixta

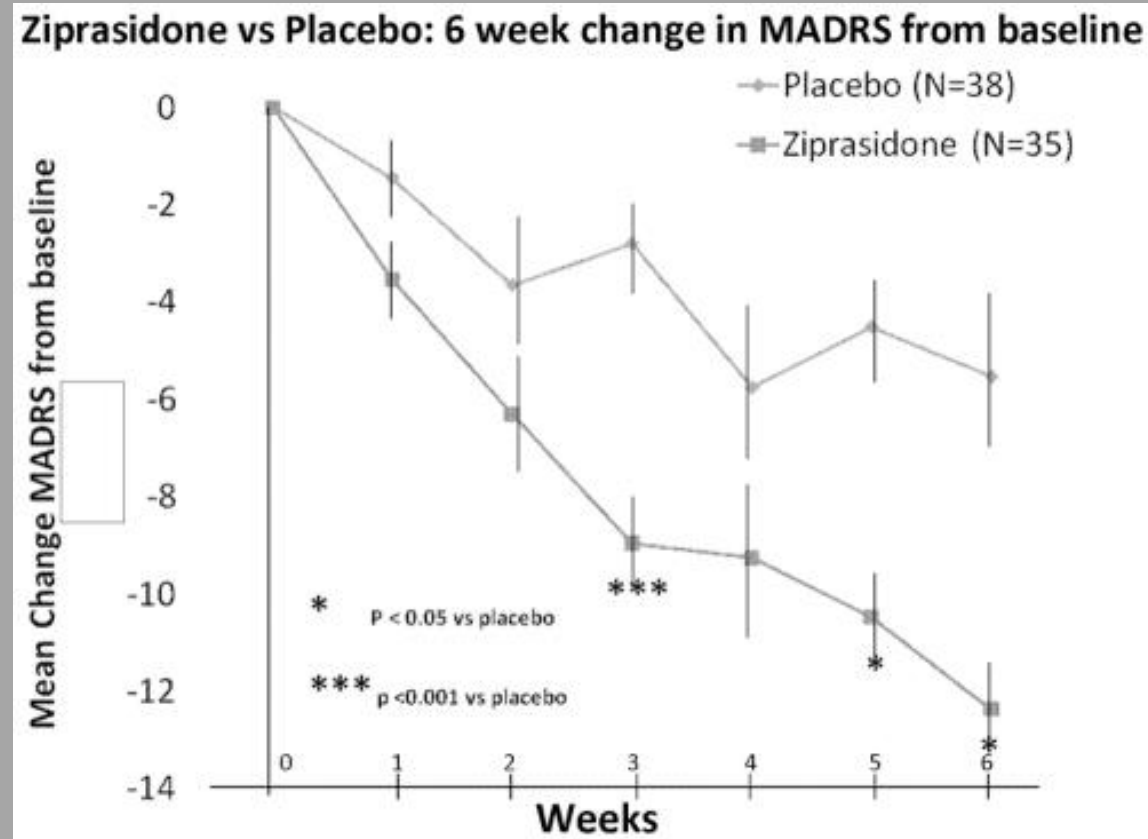
- La mayoría extrapolado de los ensayos en los que se incluyen pacientes con manía.
- En 179 pacientes hospitalizados por un episodio maniaco, la existencia de síntomas depresivos concomitantes se asoció con una escasa respuesta al litio y con mejor respuesta al valproato.
- Necesidad de mayores dosis de AP y tratamientos combinados.
- FDA: asenapina, aripiprazol, olanzapina, quetiapina XR y risperidona tanto en monoterapia como combinación, ziprasidona en monoterapia.

# MADRS remission rates at study endpoint in patients with $\geq 3$ depressive symptoms according to severity and treatment



Mild depressive symptoms: MADRS items  $\geq 1$  and PANSS item  $\geq 2$ ;  
 Moderate depressive symptoms: MADRS items  $\geq 2$  and PANSS item  $\geq 3$ ;  
 Severe depressive symptoms: MADRS items  $\geq 3$  and PANSS item  $\geq 4$ ;  
 Remission defined as MADRS  $\leq 12$

# Eficacia de ziprasidona en depresión con síntomas mixtos

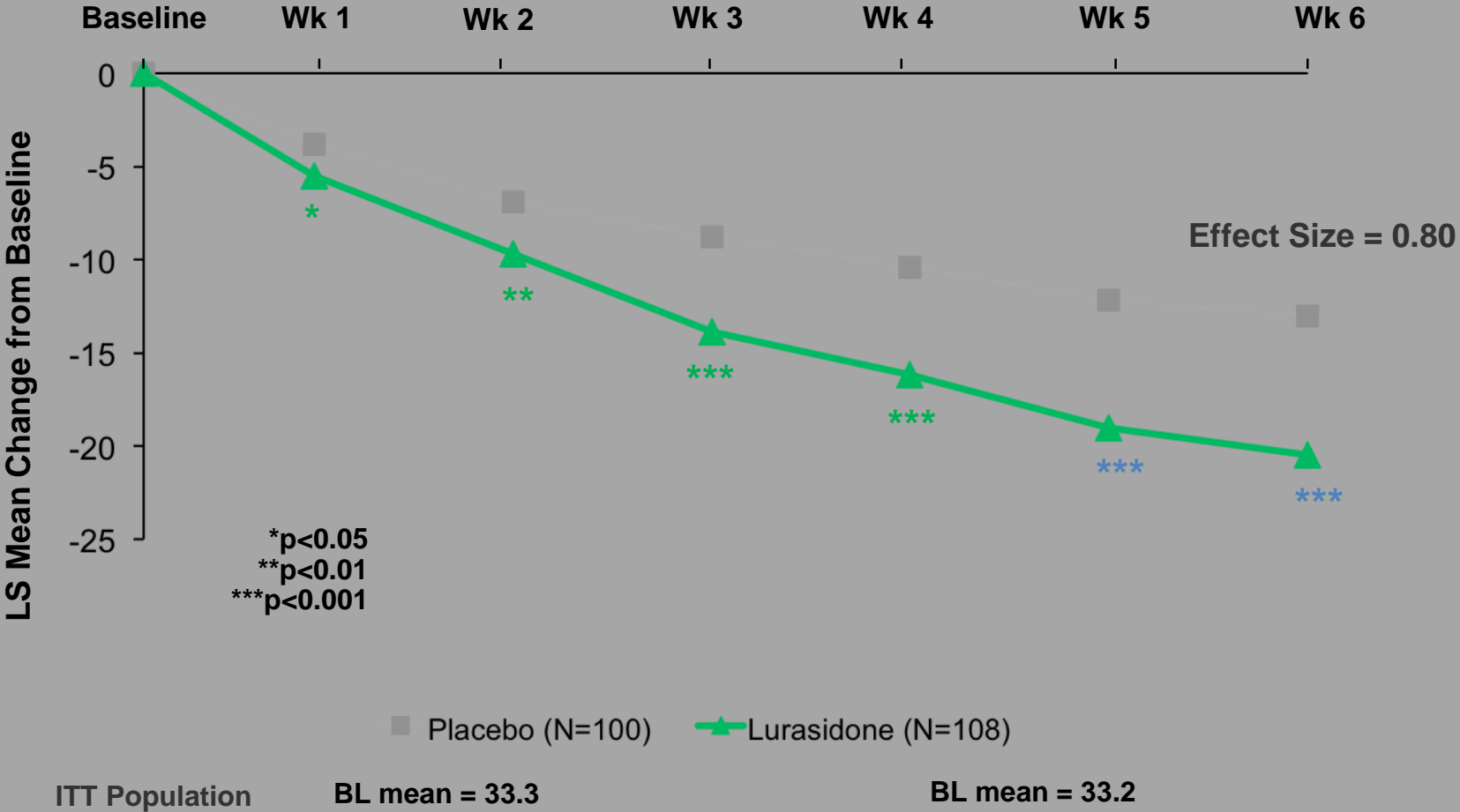


# Lurasidone for Mixed Depression

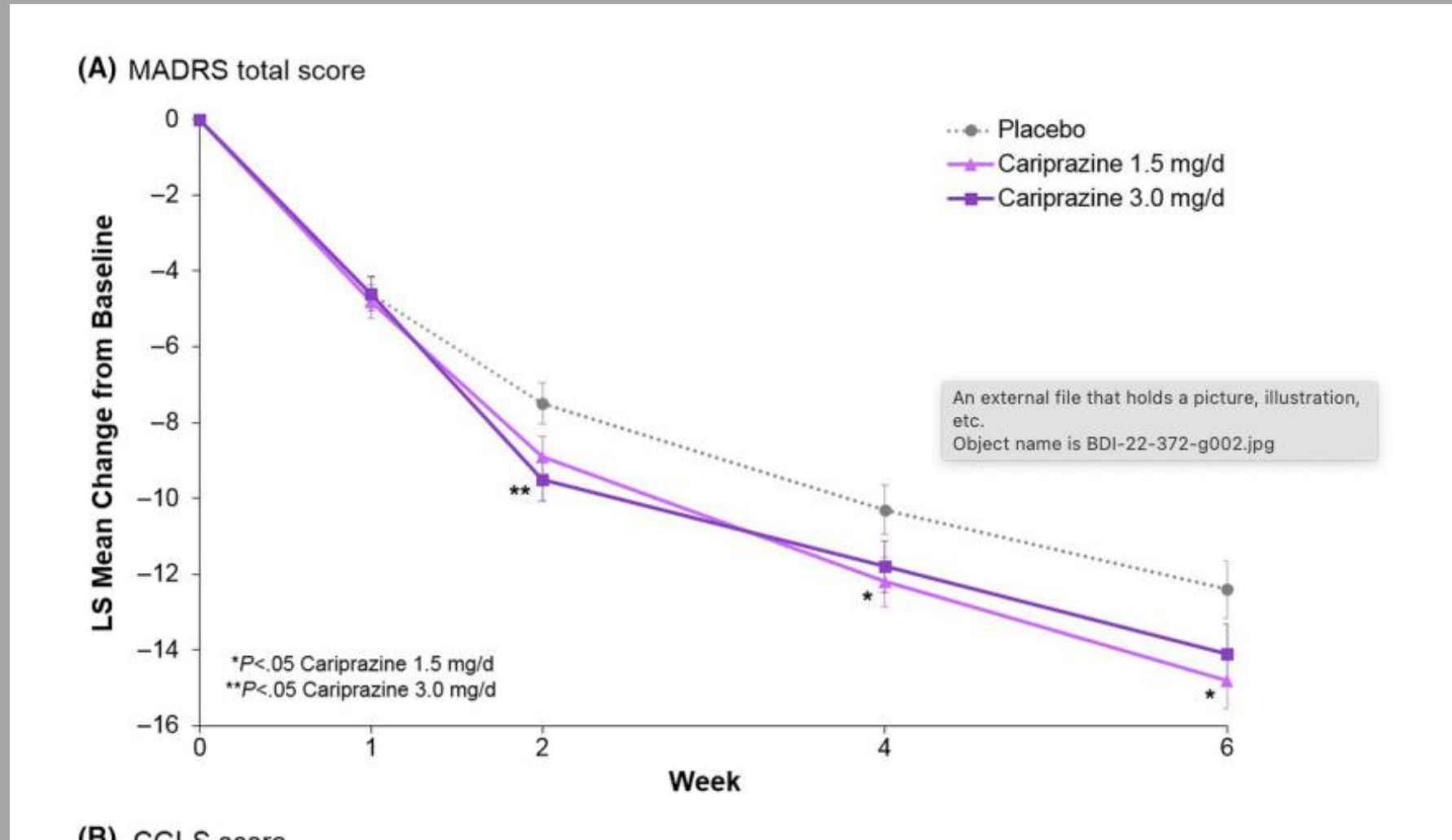
## RESOLVE Study

- 211 MDD patients with 2 or 3 manic symptoms
- Lurasidone 20-60mg/day or placebo (mean 36.2 mg/day)
- MADRS primary efficacy measure
- CGI-S, YMRS, HAM-A secondary efficacy measures
- NNT was 3 and 4 for response and remission resp.
- Lurasidone better than placebo on all measures
- Nausea, insomnia, headache commonest SE

# RESOLVE Study MADRS (MMRM) – Primary Endpoint



# Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study

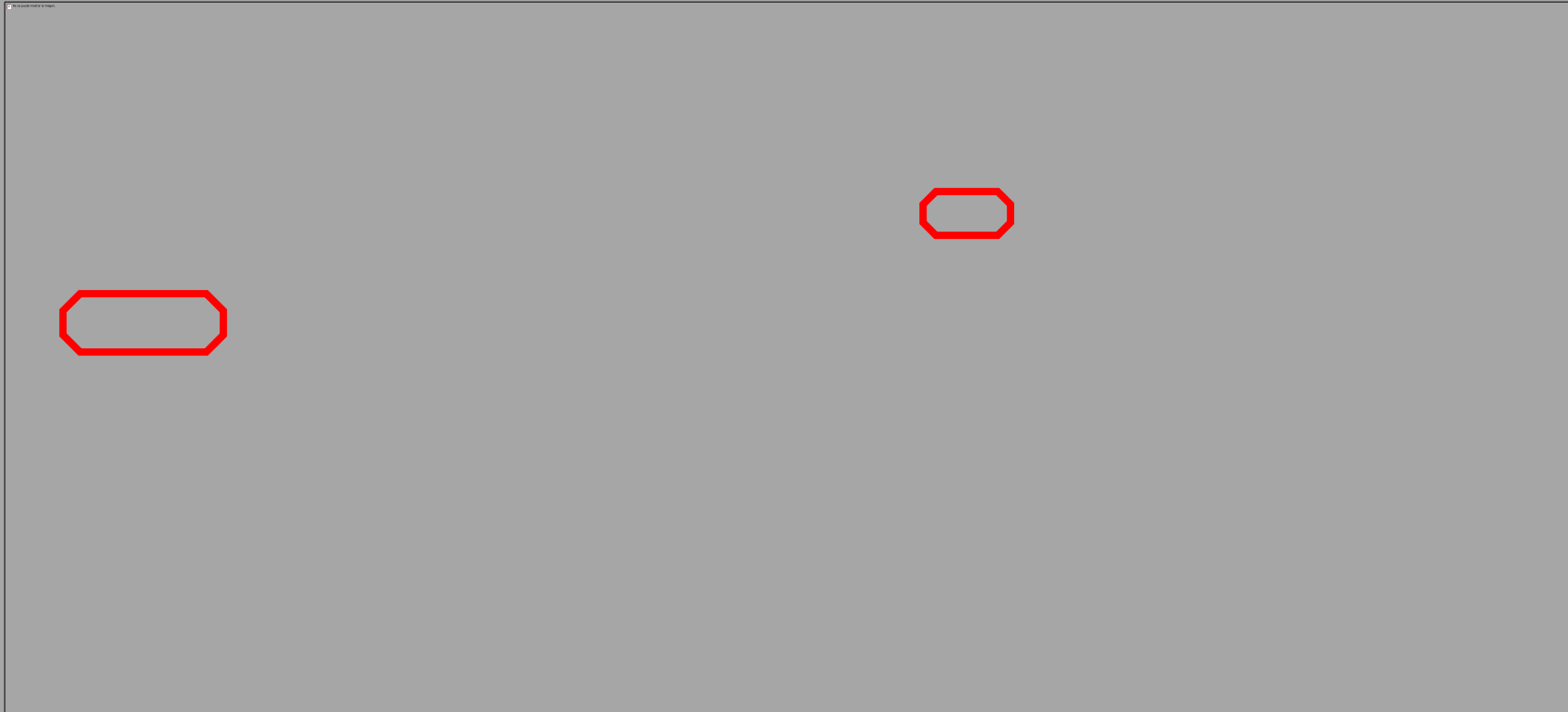




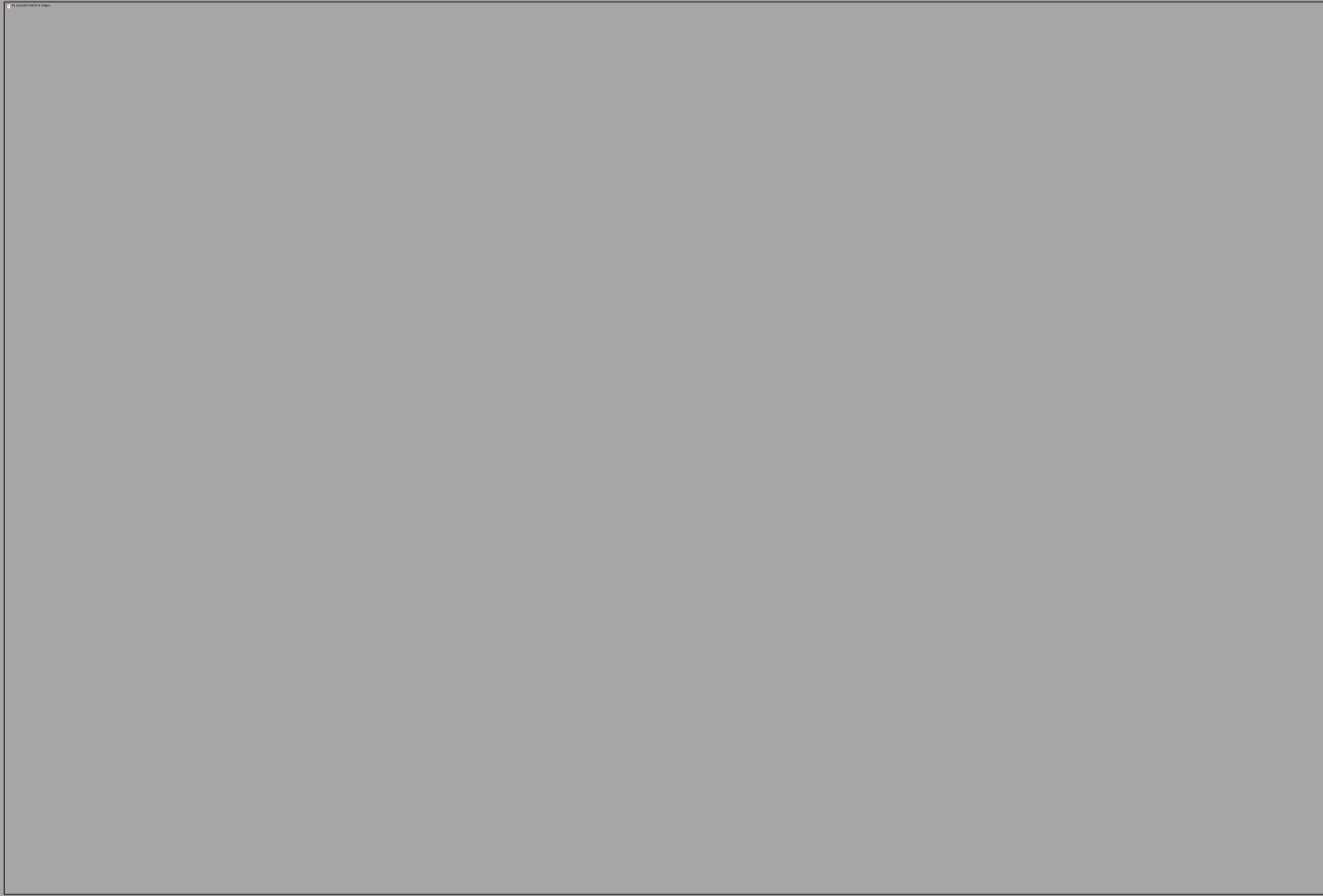
# Características CR

- Mujer
- TIPO II
- Iniciada tras episodio depresivo
- Elevada frecuencia de comorbilidad.
- Inicio más temprano
- Temperamento hipertímico o ciclotímico.
- ESTADO TRANSITORIO (MEDIA DE 2-3 AÑOS)

# Tratamiento CR



Calabrese et al. 2005. A 20-Month, Double-Blind, Maintenance Trial of Lithium Versus Divalproex in Rapid-Cycling Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2152–2161)



# CLOZAPINA: revisión eficacia en BP resistente:

## Litio, VAL, CBZ +AP

- 15 EC (n:1,044)
- Monoterapia o combinada
- Mejoría en: síntomas M, D, CR,
- Disminución ingresos, Meds, ideación suicida y agresiva y funcionamiento.
- EA: Sedacion (12%), estreñimiento (5.0%), sialorrea (5.2%), aumento peso (4%),
- Leucopenia (2%), agranulocitosis (0.3%), crisis epiléptica (0.5%)

# Tratamiento farmacológico

## Avances

Fármacos	Mecanismo de acción	Evidencia de eficacia.
Ketamina/Esketamina	Modulador glutamatérgico	+++ (Antagonista NMDA) Eficacia antidepresiva muy rápida.
Modafinilo	Psicoestimulante (Varios)	++. No riesgo significativo de viraje a manía.
Pramiprexol	Agonista dopaminérgico	+ (TB tipo II)
N-Acetyl-cisteína	Modulador glutamatérgico	+
Tamoxifeno	Regulador de PCK-3	Manía

# Tratamiento no farmacológico

## Tratamientos biofísicos.

- **Terapia electroconvulsiva:**

- Depresión bipolar, manía aguda, episodios mixtos, CR

- **Terapia lumínica: Fototerapia.**

- **Estimulación del Nervio vago.**

- **Estimulación magnética transcraneal repetitiva.**

- **Estimulación cerebral profunda: Córtex cingulado subgenual.**

# Tratamiento no farmacológico

## Intervenciones psicosociales.

### Principios fundamentales para el tratamiento psiquiátrico del TB.

Establecimiento y mantenimiento de una alianza terapéutica.

Educación sanitaria del paciente respecto al TB (psicoeducación).

Potenciación del cumplimiento del tratamiento.

Fomento de patrones regulares de actividad y vigilancia.

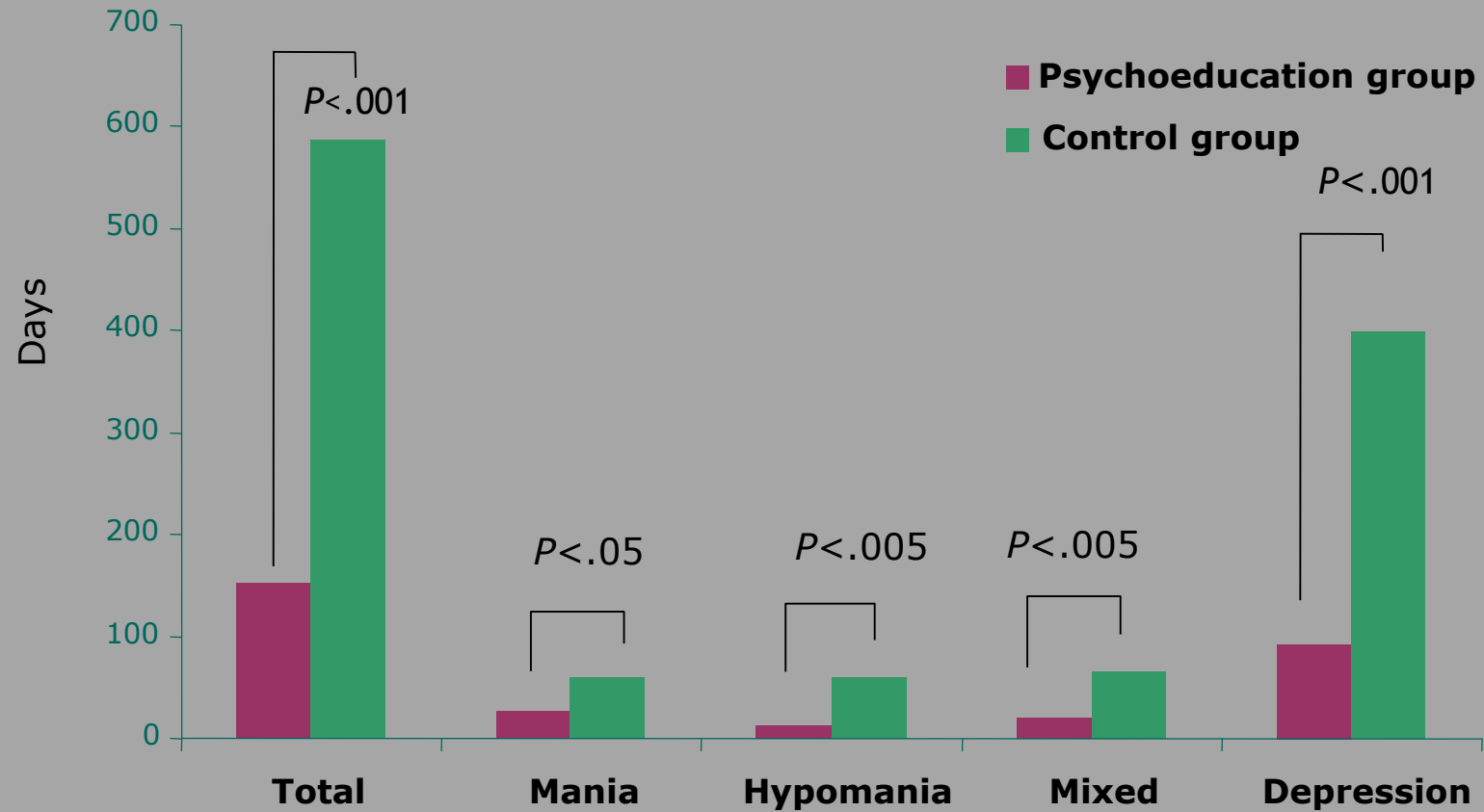
Conocimiento de los efectos psicosociales del TB.

Identificación temprana de nuevos episodios.

Reducir secuelas y morbilidad del TB.

Remediación cognitiva

# Psicoeducación mejora evolución







-NO GANAR LA BATALLA, SINO LA GUERRA.

-EXCLUIR COMORBILIDADES

-EVITAR SÍNTOMAS RESIDUALES

-USO RACIONAL AD

-NUEVOS ANTIPSICÓTICOS

-TEC

-PSICOEDUCACIÓN



**Gracias**