

PSICOFARMACOLOGÍA TRASTORNO BIPOLAR



Laura Gallardo Borge
L.E. Psiquiatría
Complejo Hospitalario de Segovia

ÍNDICE

- ¿Qué es el trastorno bipolar?
- Tratamiento
 - Generalidades
 - Tratamiento de episodio maniaco / hipomaniaco
 - Tratamiento de episodio depresivo
 - Tratamiento de mantenimiento
- Principales estabilizadores
 - Litio
 - Ácido valproico
 - Lamotrigina
 - Carbamazepina
 - Oxcarbazepina



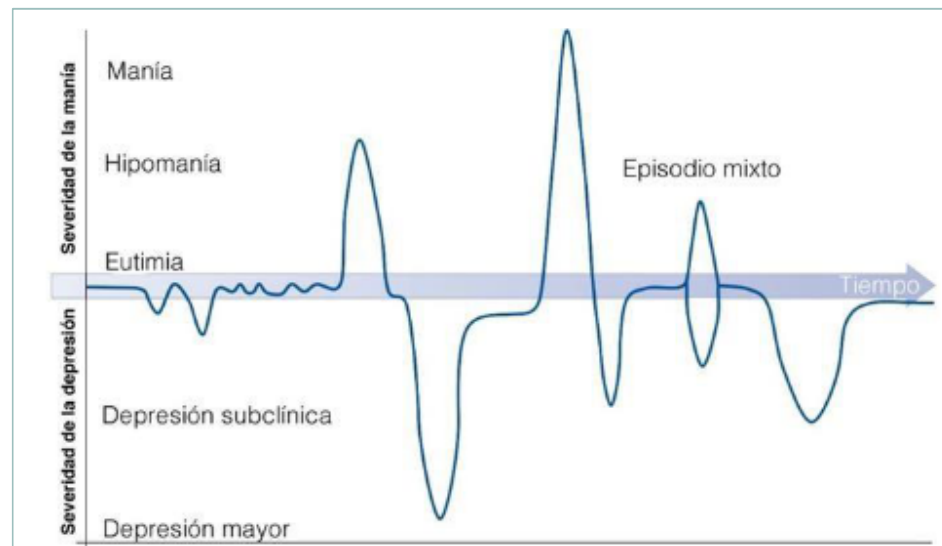
ÍNDICE

- **¿Qué es el trastorno bipolar?**
- Tratamiento
 - Generalidades
 - Tratamiento de episodio maniaco / hipomaniaco
 - Tratamiento de episodio depresivo
 - Tratamiento de mantenimiento
- Principales estabilizadores
 - Litio
 - Ácido valproico
 - Lamotrigina
 - Carbamazepina
 - Oxcarbazepina



TRASTORNO BIPOLAR

- Trastorno mental grave
- Psicosis maniaco-depresiva
- Estado de ánimo cambiante que fluctúa entre 2 polos opuestos
- Crónico. Curso fásico y recurrente (7-22 recaídas)
- Limita la funcionalidad → 5º causa médica de discapacidad (tras esquizofrenia)



EPIISODIO MANIACO / HIPOMANIACO

- Euforia
- Irritabilidad
- Verborrea
- Fuga de ideas
- Desinhibición
- Distractibilidad
- ↑↑ autoestima
- ↑↑ actividad
- Búsqueda de riesgo
- Inquietud- agitación

MANÍA



HIPOMANÍA

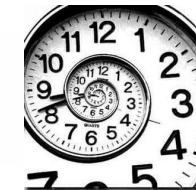
- Síntomas psicóticos
- Dificultad socio-laboral
- Ingreso hospitalario

- Ausencia de síntomas psicóticos
- Menor dificultad socio-laboral

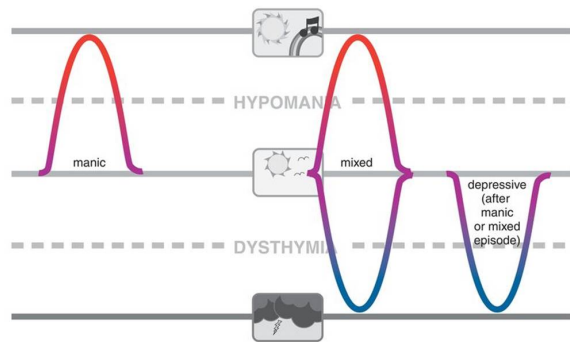


EPISODIO DEPRESIVO

- Tristeza
- Anhedonia
- Desesperanza
- Vacío interno
- Disforia
- Angustia
- Bradipsiquia
- ↓↓ autoestima
- ↓↓ ritmos vitales
- Síntomas psicóticos
- Dificultad socio-laboral



Trastorno bipolar: tipos

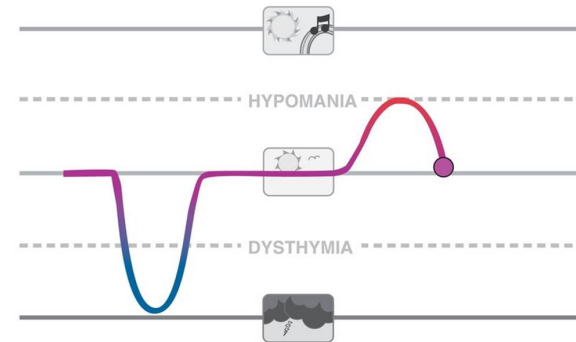


TIPO I

- Episodio(s) maniaco(s) o mixto + episodios depresivos

EPISODIO MIXTO

Combinación de Sx maníacos + Sx depresivos

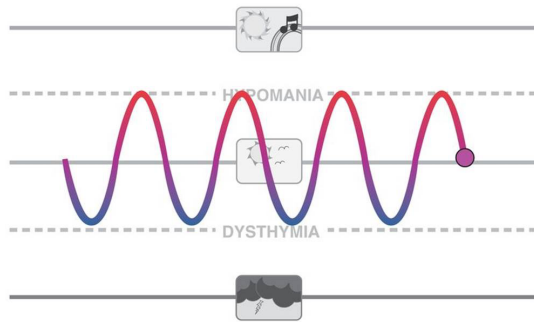


TIPO II

- Episodios depresivos + episodio(s) hipomaniaco(s)

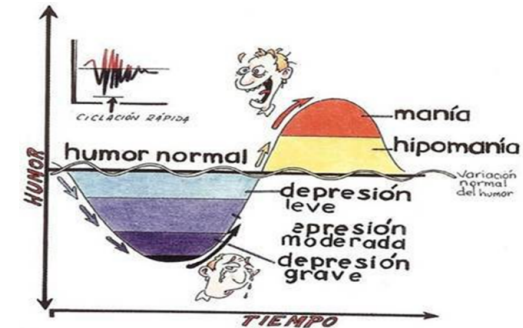


Trastorno bipolar: tipos



CICLOTIMIA

- Crónico
- ≥ 2 años
- Fluctuación entre Sx hipomaniacos y Sx depresivos (no TDM)

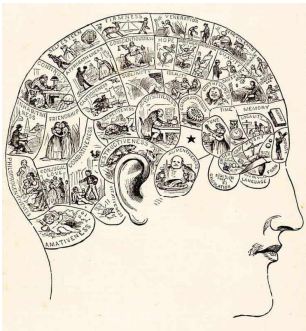


CICLACIÓN RÁPIDA

- Crónico
- ≥ 4 descompensaciones en un año
- 5-15%



Historia



- Hipócrates: manía y melancolía (del griego bilis negra).
- Falret (1854): folie circulaire (alternancia de estados depresivos y manía).
- Kahlbaum (1882): ciclotimia (manía y depresión como estadios de la misma enfermedad).
- Kraepelin (1988):
 - psicosis maníaco-depresiva que incluía también la depresión endógena.
 - carece del deterioro de la demencia precoz.
- Leonhard: diferenció trastornos bipolares de unipolares en función de la presencia o no de manía.



Epidemiología

- Prevalencia-vida:
 - TB tipo I: 0.4-1.6% ($\approx 1\%$)
 - TB tipo II: 0.5-1.9% ($\approx 1\%$)
 - Ciclotimia: 0,5-6%
 - Espectro bipolar: 5 %
- Aumento de casos en los últimos años
 - ¿anticipación génica? ¿viraje AD o tóxicos? ¿Cambios Dº?
- Inicio bimodal: 28-44 años (30 años)
 - > 65 años: 0.1% → descartar causa orgánica
- Nivel socioeconómico alto (≠ DP indiferente / distimia – nivel bajo)
- Solteros y divorciados
- 5º causa de discapacidad (4º esquizofrenia)
- Trastorno mental con > agregación familiar



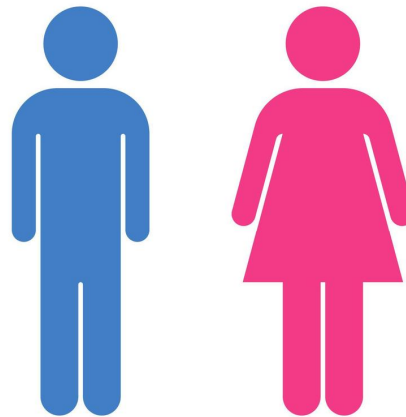
Inicio más precoz

*1º episodio manía y
+ episodios maniacos*

*+ alteraciones
conductuales*

Dº más precoz

Comorbilidad: TUS



TB tipo I

*TB tipo II (2:1)
Ciclotimia
Ciclación rápida
Episodios mixtos*

Puerperio: >> riesgo

Dº más tardío (3.2 años)

*1º episodio depresivo y
+ episodios depresivos*

Comorbilidad: ansiedad y TCA



Etioopatogenia

Factores genéticos:

Explican 50-70% de la etiología.

- Se hereda la vulnerabilidad
- AF de TB (x3 TB) y (x2 DP)
- Concordancia en gemelos MZ 70-90%.
- Riesgo en hijos:
 - 10-25% si un progenitor afectado
 - 25-50% si ambos
- Cromosomas 18q, 21q y 22q.
- Existen diferencias genéticas entre el TB tipo I y tipo II.

Factores ambientales:

- Estrés → primer episodio afectivo
- Cambios biológicos cerebrales
 - alteraciones funcionales
 - pérdida de neuronas
 - reducción de sinapsis
- Predisposición



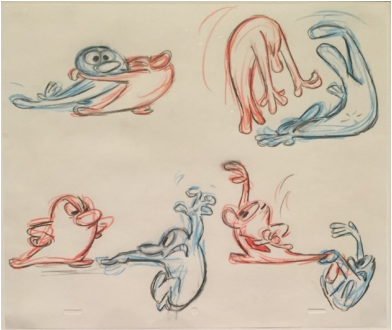
Evolución



- Heterogénea
 - 40% Dº erróneo
- Comorbilidades:
 - Trastornos de ansiedad (>90%)
 - Trastornos por consumo de sustancias (>70%): alcohol (>50%), tabaquismo
 - Trastornos de personalidad (24%)
 - Trastornos de la conducta alimentaria y TOC
- 1º episodio → eutimia larga (4-5 años) → ↓↓ intervalo interepisódico → estabilización tras 4º o 5º episodio.
- Nº recaídas/vida: 7-22
- < 15% sólo episodios de manía
- Recuperación sindrómica / sintomática / funcional (40% eutimia)
- > morbimortalidad: HTA, obesidad, enferm pulmonar, migraña, VIH



Clínica



- Niños: presentaciones atípicas.
- Adolescencia: muchos síntomas psicóticos (DD con esquizofrenia) y trastornos de conducta (DD con TP antisocial).
- Los jóvenes suelen empezar con síntomas psicóticos y episodios maníacos.
- >50 años: episodios depresivos graves con síntomas psicóticos.
- El 1º episodio es ++ frecuente depresivo.
- 10-20% TB sólo tienen episodios de manía.
- Tras 4-5 episodios afectivos el intervalo interepisódico se estabiliza en 6-9 meses.



Depresión bipolar

- Inicio precoz
- Depresión psicótica en < 25 años
- Depresión postparto, sobretodo si síntomas psicóticos
- Episodios depresivos cortos y rápidos (<3 meses)
- Depresión recidivante (>5 episodios)
- Depresión con gran retraso psicomotor
- Síntomas atípicos
- Estacionalidad
- AF de TB
- Árbol genealógico denso de 3 generaciones
- Ciclotimia
- Temperamento hipertímico
- Hipomanía secundaria a AD
- Pérdida de eficacia reiterada (al menos 3 veces) de los AD tras respuesta inicial
- Estado depresivo mixto (excitación psicomotora, sexual, hostilidad y pensamiento acelerado).



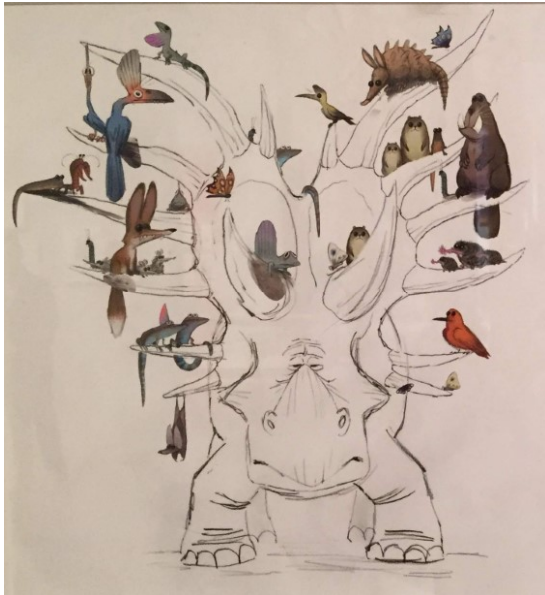
Suicidio y trastorno bipolar



- Aumento riesgo de suicidio (x15)
- TB tipo II > TB tipo I
- Tasa de suicidio: 10-20% (7-15% según GPC SNS, 10-15% TB-I según APA)
- >los primeros 5-10 años de evolución
- >en los episodios mixtos y depresivos.
- Factores de riesgo suicidio:
 - Subtipo diagnóstico: > manías mixtas y tipo II
 - Fase depresiva > mixta > maníaca
 - Existencia de episodios depresivos graves
 - Síntomas psicóticos
 - Tóxicos
 - AF de suicidio
 - Edad de inicio (>riesgo en < 18 años)
 - Comorbilidad: tr ansiedad, TP, insomnio pertinaz
 - AP de conducta suicida
 - Acceso a medios letales



Diagnóstico



- Anamnesis completa
- Exploración psicopatológica y somática
- Diagnóstico longitudinal
- Información de familiares o convivientes
- Manejo clínico: 2 dimensiones
 - Estado afectivo actual – TRANSVERSAL
 - Evolución a largo plazo - LONGITUDINAL



Diagnóstico diferencial

PSIQUIÁTRICAS	SOMÁTICAS
Depresión mayor recurrente Esquizofrenia Trastorno esquizoafectivo Trastorno límite de personalidad Abuso de sustancias Trastorno mental orgánico	Hipertiroidismo Enfermedad Cushing LES Esclerosis múltiple Lesión o tumor cerebral (parietal derecha) Epilepsia VIH y otras encefalopatías Neurosífilis Enfermedad de FAHR, Wilson...



ÍNDICE

- ¿Qué es el trastorno bipolar?
- **Tratamiento**
 - Generalidades
 - Tratamiento de episodio maniaco / hipomaniaco
 - Tratamiento de episodio depresivo
 - Tratamiento de mantenimiento
- Principales estabilizadores
 - Litio
 - Ácido valproico
 - Lamotrigina
 - Carbamazepina
 - Oxcarbazepina

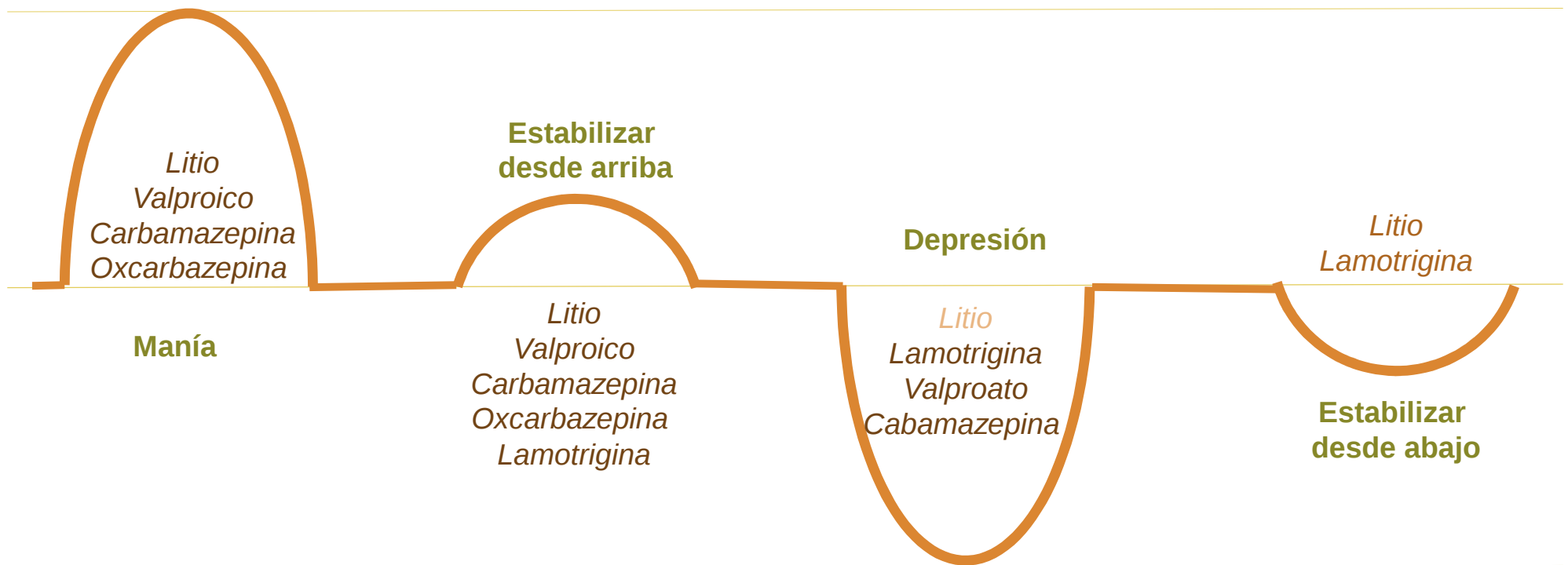


Tratamiento

- 3 estadíos
 - Fase aguda: 6-12 semanas
 - Fase de continuación: se inicia con respuesta clínica hasta remisión total
 - Fase de mantenimiento o prevención de recaídas
- Alianza terapéutica
- Estrategias reforzadoras de la adherencia terapéutica
- Psicoterapia
- **Psicoeducación**
 - Síntomas de alarma
 - Entorno sociofamiliar
- Tratamiento de las comorbilidades
- CSM eje asistencial



ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO



POLARIDAD

IP > 1

*Eficacia relativa
antimaniaca*

IP = 1

*Equivalencia
AD/antimaniaca*

IP < 1

*Eficacia relativa
depresiva*

Risperidona 12.09

Aripiprazol 4.38
Ziprasidona 3.91

Olanzapina 2.98

Litio 1.39
Quetiapina 1.14

Lamotrigina 0.40

Índice de polaridad:
NNT Prevención Depresión
NNT Prevención Manía



TRATAMIENTO EPISODIO DE TRASTORNO BIPOLAR

- Valorar ámbito más adecuado de intervención:
 - ambulatorio Vs hospital de día Vs hospitalización
- Valorar riesgo de suicidio.
- En un episodio maníaco o un cuadro depresivo grave, las consultas deberían ser frecuentes dentro del episodios (semanal o cada 2 semanas los tres primeros meses).



TRATAMIENTO EPISODIO MANIACO / HIPOMANIACO

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Evitar la excesiva estimulación
- Participar en actividades relajantes
- Retrasar las decisiones importantes
- Establecer una rutina estructurada (incluyendo un patrón regular de sueño) con el fin de reducir el nivel de actividad



MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

- Suspender tratamiento antidepresivo (abrupta o gradual)



TRATAMIENTO EPISODIO MANIACO / HIPOMANIACO

SIN TRATAMIENTO PREVIO

- Iniciar tratamiento con APS, litio o valproico
 - APS: si síntomas maníacos graves o alteración conductual marcada
 - Litio o valproico: si buena adherencia previa
 - Litio en episodios menos graves (acción demorada)

1ª elección: risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y litio

2º elección : haloperidol, ziprasidona, asenapina y paliperidona

Casos resistentes: clozapina

- Utilizar benzodiacepinas si alteraciones conductuales y/o agitación.
- No utilizar: carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina o topiramato
- *NO valproico en mujeres en edad fértil*



TRATAMIENTO EPISODIO MANIACO / HIPOMANIACO

CON TRATAMIENTO PREVIO



- Revisar
 - Adherencia terapéutica
 - Dosis de APS e incrementarla
 - Niveles plasmáticos de litio (ajustar $\approx 1 \text{ mmol/l}$)
 - Niveles plasmáticos de valproato (50-120 mcg/ml)
- Si está en tto con litio o valproato, considerar añadir un APS
- Si tto con carbamazepina, no incrementar la dosis → añadir APS. *¡¡ Interacciones!!*
- No utilizar: carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, lamotrigina o topiramato
- Refractarios: valorar TEC



TRATAMIENTO EPISODIO MANIACO / HIPOMANIACO

- **Litio:** 400mg/día, ↑cada 5-7 días según niveles de plasma.
- **Valproico:**
 - Semi-sodium: 250mg/8h, ↑sg. niveles de plasma
 - Sodium valproato: 500mg/día
- **Risperidona:** 2mg/día → 6 mg/día
- **Aripiprazol:** 15mg/día → 30mg/día
- **Olanzapina:** 10mg/día → 20mg/día
- **Asenapina:** 5mg/día → 20mg/día
- **Quetiapina:**
 - IR: 100mg/día → 800mg/día
 - XL: 300mg/día → 600mg/día
- **Haloperidol:** 5-10mg/día → 15mg/día.



TRATAMIENTO EPISODIO MIXTO

- Tratar como si de un episodio agudo maniaco se tratase
- *EVITAR ANTIDEPRESIVOS*
- Monitorizar con mucha frecuencia (mínimo 1 vez a la semana) por el elevado riesgo suicida.

- **APS**
- **EUTIMIZANTES: combinación:**
 - Litio
 - Valproico y carbamazepina
- **TEC**



TRATAMIENTO EPISODIO DEPRESIVO AGUDO



- Revisar adherencia terapéutica de estabilizador y optimizar dosis
- Episodio depresivo
 - Leve: evaluación en 2 semanas y psicoterapia
 - Moderado: tratamiento farmacológico
 - Grave con síntomas psicóticos: APS o TEC
 - Resistente: reevaluar → optimizar tto + psicoterapia → TEC
- **NO** utilizar **antidepresivos** en monoterapia → riesgo de viraje
- Fármacos:
 - QUETIAPINA (Prolong)
 - Si AD, ISRS
 - Lamotrigina en monoterapia o con litio
- NO utilizar aripiprazol ni ziprasidona



TRATAMIENTO DEL EPISODIO DEPRESIVO AGUDO

- **ESTABILIZADORES: LITIO**
- **Quetiapina (primera linea)**
- **Neurolépticos: olanzapina.**
- **Lamotrigina**
- **Antidepresivos ISRS**



NO ANTIDEPRESIVOS



- Cicladores rápidos
- Episodio reciente de hipomanía
- Fluctuaciones recientes del estado de ánimo
- Sintomatología mixta



TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Psicoeducación para el paciente y familia.
- Valorar situaciones de consumo de sustancias.
- En mujeres en edad fértil, abordar el deseo de embarazo y el uso de tratamiento anticonceptivo.



TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

- Iniciar tras confirmación diagnóstica
- Elección de tto:
 - Respuesta a tto previos
 - Polaridad predominante
 - Factores de riesgo y comorbilidades
- Si recaídas frecuentes o permanencia de síntomas tras episodios agudo con alteraciones de la funcionalidad diaria, considerar cambiar o añadir otro fármaco.
- Monitorización de fármacos y efectos secundario.
- Mantenerse al menos 5 años (generalmente indefinido).
- Mantener seguimiento en Salud Mental (incluso si rechaza tto farmacológico).



TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

- **EUTIMIZANTES: combinación:**
 - Litio
 - Valproico, lamotrigina y carbamazepina
- **Antipsicóticos:** olanzapina, quetiapina, aripiprazol, risperidona IM y ziprasidona (según polaridad)
- **TEC**



ANTIDEPRESIVOS



TRATAMIENTO CICLACIÓN RÁPIDA

- **ANTICONVULSIONANTES**
 - Valproato, lamotrigina, levotiroxina
- **ANTIPSICÓTICOS**



ANTIDEPRESIVOS



TRATAMIENTO DE AGITACIÓN

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

- Trasladar al paciente a un lugar seguro con menor estimulación y mayor apoyo.
- Revisar seguridad y estado físico del paciente.
- Revisar seguridad del personal sanitario.
- Contención verbal.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

- Antipsicóticos o benzodiazepinas orales o intramusculares

¿Contención mecánica?



ÍNDICE

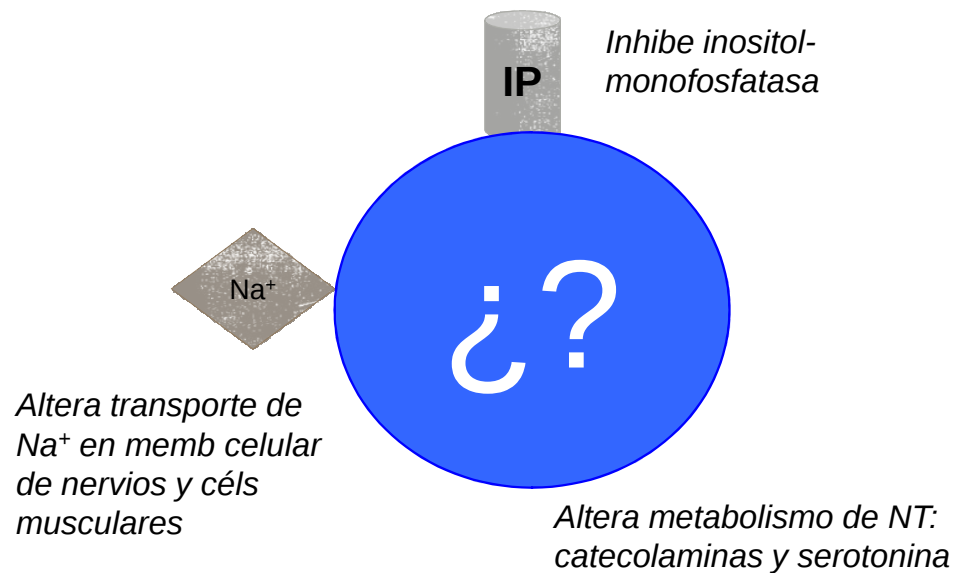
- ¿Qué es el trastorno bipolar?
- Tratamiento
 - Generalidades
 - Tratamiento de episodio maniaco / hipomaniaco
 - Tratamiento de episodio depresivo
 - Tratamiento de mantenimiento
- **Principales estabilizadores**
 - Litio
 - Ácido valproico
 - Lamotrigina
 - Carbamazepina
 - Oxcarbazepina



LITIO *Plenur*

¿? Mecanismo de acción desconocido

 400mg



- Altera la transducción de señales intracelular (2º mensajero)
- ↓ actividad de la proteinquinasa C
- ↑ proteínas citoprotectoras
- Activa cascadas de transducción de señales
- ↑ sustancia gris (neurogénesis, potenciación de acciones neurotróficas ¿?)

INDICACIONES:

- Trastorno bipolar
 - Episodios maníacos
 - Mantenimiento
- Depresión bipolar
- Coadyuvante trastorno depresivo mayor recurrente
- Trastorno esquizoafectivo
- Riesgo suicida
- Agresividad

NO TAN EFICAZ:

- Ciclación rápida
- Fase mixta del TB
- Episodios depresivo de TB





Tiempo que tarda en actuar: 1-3 semanas.
En 5-7 días, concentraciones se estabilizan.



Farmacocinética:

- Buena absorción oral
- Concentraciones séricas máximas: 1-1.5h (4-4.5 en liberación lenta)
- No unión a proteínas plasmáticas. No metabolización hepática.
- Excreción renal. T $\frac{1}{2}$ de eliminación: 18-30h (menor en niños y ancianos).
- Atraviesa lentamente la BHE.



Interacciones:

- ↑ concentraciones de Li: AINES, diuréticos (tiazidas), IECAS, metronidazol
- ↓ concentraciones de Li: acetazolamida, urea, preparados de xantina
- ↑ riesgo de toxicidad Li: metildopa, carbamazepina, fenitoína, antagonistas canales Ca⁺
- Haloperidol + Litio → sd encefalítico (similar a SNM)
- Prolonga efectos de bloqueantes musculares



Efectos secundarios



- **Molestias G-I:** *dispepsia, vómitos, náuseas, diarrea*
- Sistema central: **temblor**, pérdida de memoria, dificultad de concentración, sedación, incoordinación, ataxia, disartria, irritabilidad neuromuscular
- ↑ peso, acné, rash, alopecia, sedación, psoriasis
- Cardiovasculares: *trastornos de conducción (disfunción del nódulo sinusal), bradicardia, alteraciones ECG (aplanamiento benigno onda T), miocarditis, hipotensión*
- Hematológicos: *Leucocitosis, neutrofilia, linfopenia*
- Tiroides (Li x I):
 - **Hipotiroidismo clínico o subclínico**
 - Bocio eutiroideo o hipotiroideo. Raro hipertiroidismo.
- **Renales** (Li x Na⁺):
 - ↓ *leve filtrado glomerular, fibrosis intersticial, atrofia tubular, esclerosis glomerular*
 - *Insuficiencia renal irreversible (1%)*
 - *Diabetes insípida nefrogénica (interferencia de Li con ADH): **poliuria, polidipsia***
- Puede agravar síntomas del Parkinson
- Hiperparatiroidismo
- Psuedotumor cerebri (hipertensión cerebral idiopática)
- Teratogenicidad: **Síndrome de Ebstein** (malformación de la válvula tricúspide), polidramnios, prematuridad, prob. tiroideos, diabetes insípida, “floppy baby síndrome”, hipotonía



Intoxicación



LEVE-MODERADA (1.5-2mEq/L)	MODERADA-GRAVE (2-2.5mEq/l)	GRAVE (>2.5mEq/L)
Vómitos Dolor abdominal Diarrea Sequedad bucal Ataxia Mareos Temblor grosero Disartria, balbuceo Nistagmo Excitación, letargia	Náuseas Vómitos persistentes Visión borrosa Fasciculaciones musculares Movimientos clónicos EE Hiperreflexia tendinosa Convulsiones, delirium Cambios ECG Insuficiencia circulatoria Estupor, coma	Convulsiones generalizadas Oliguria Insuficiencia renal Muerte

TRATAMIENTO:

Lavado y aspiración gástrica (si <3-4 horas)
Hidratación y corrección de alteraciones electrolíticas
Diuresis forzadas (casos leves <2 mEq/l)
Hemodiálisis (> 2 mEq/l)





Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardiaca grave
- Deshidratación grave, depleción de Na



Poblaciones especiales:

- Ancianos: dosis menores, más susceptibles a E2.
- Niños: no eficacia ni seguridad probada en <12 años.
- Embarazo: riesgo categoría C → anomalía Ebstein, hipotonía del RN...
- Lactancia: se excreta por leche materna



OJO!! Dietas hiposódicas, deshidratación, sudoración, tto con diuréticos tiazídicos, alteraciones de la función renal !!

NO TOMAR AINES!!



Combinaciones: valproato, APS atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol), lamotrigina, AD ¿?



Ventajas	Desventajas
• Mejor estabilizador (mejor desde arriba-manía) y pacientes con periodos de eutimia largos. • Eficaz en prevención de episodios maniacos. • Prevención de suicidio (TB I y II, DP unipolar) y de autoagresiones. • Neuroprotección y plasticidad. • Potenciación antidepresiva. • Es el mejor en mujeres que toman anticonceptivos orales.	• Monitorización ▪ niveles plasmáticos ▪ función renal (tmb previo al tto) ▪ función tiroidea ▪ alteraciones metabólicas • Niveles en sangre: 5-7 días (12h después de la última toma) • Atraviesa BHE y placenta. • Se secreta en leche materna (letargia, cianosis, hepatomegalia) • Reabsorción competitiva con Na⁺: intoxicación en hiponatremia. • Retirada lenta y progresiva en 3 meses. • Suspensión brusca: aumenta riesgo de recaída y suicidio.

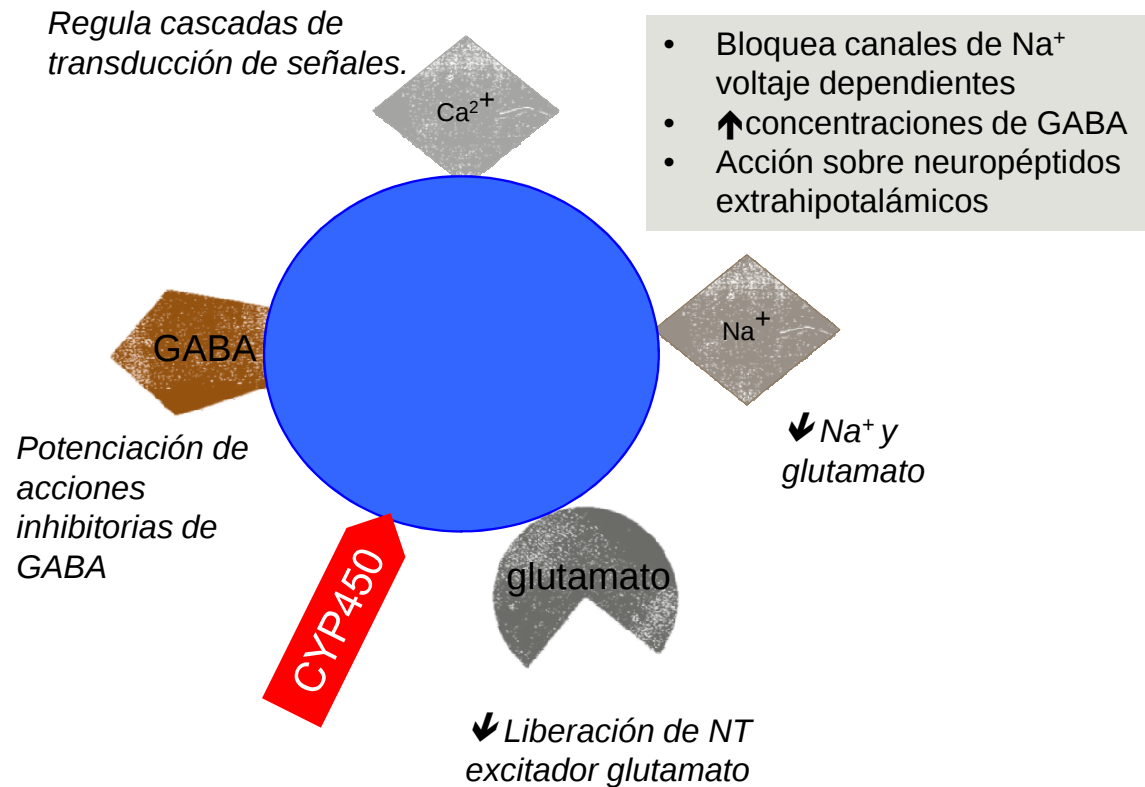


LITIO: RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

- Pauta inicial: 400mg (0-0-1)
- Pauta ordinaria: (1-0-1) y (2-0-2) 800-2400mg/dl
- Rango terapéutico: **0.6 -1.2 mEq/l** (tto agudo: 1-1.5)
- **Litemias periódicas:** (12 horas después de última dosis)
 - semanales, 1º mes
 - mensuales, 6 meses
 - cada 3 meses, resto
- Control de perfil tiroideo y función renal cada 12 meses (mín).
- Se recomienda tomar después de comer con agua (evitar acción laxante, ↓náuseas y temblores y mejorar absorción)
- Cumplimiento errático o abandono, incrementa el riesgo de recaída.



VALPROATO *Depakine (crono)*



INDICACIONES:

- Trastorno bipolar (1200-1500mg/día)
 - o Episodios maníacos
 - o Episodios mixtos
 - o Mantenimiento
 - o Ciclación rápida
 - o Depresión bipolar
- Epilepsia (10-60mg/día)
- Profilaxis migraña (500-1000mg/día)

NO MUY EFICAZ:

- Episodios depresivos





Tiempo que tarda en actuar: días (manía) o semanas (estabilización del humor)



Farmacocinética:

- Absorción oral rápida. Concentraciones séricas máximas: 4-5h.
- Buena unión a proteínas plasmáticas (valproato libre → activo)
- Metabolización hepática: CYP450 en un 25%
- T $\frac{1}{2}$: 10-16h.
- Atraviesa la BHE.



Interacciones:

- Lamotrigina: es un inhibidor del metab de la lamotrigina (↓50% D de lamot)
- ↓niveles de valproato: **carbamazepina**, fenitoína, etosuximida, fenobarbital, rifampicina
- ↑niveles de valproato: aspirina, clorpormacina, fluoxetina, fluvoxamina, amitriptilina, topiramato, eritromicina, ibuprofeno
- Litio: ↑temblor (tto propanolol)





Efectos secundarios

- G-I: náuseas, vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, dispepsia, $\uparrow$ o $\downarrow$ peso
- *Somnolencia-sedación, temblor*, mareo, cefalea, convulsión, ataxia, fatiga, disartria
- *Trombocitopenia*, aplasia medular, alteraciones de la coagulación
- *Hepatitis, fallo hepático, pancreatitis*
- *Hiperamonemia con o sin encefalopatía*
- Alopecia
- $\uparrow$ peso, hiperinsulinemia, hiponatremia (SIADH¿?)
- $\downarrow$ densidad mineral ósea ¿?
- Mujeres: amenorrea, ovario poliquístico ¿?, hiperandrogenismo, obesidad y resistencia a la insulina
- Sobredosis: coma, inquietud, alucinaciones, sedación y bloqueo cardíaco
- Teratogenicidad: anomalías del tubo neural
- Activación de ideación suicida





Contraindicaciones:

- Hepatitis, enferm. hepática grave, porfiria hepática, pancreatitis
- Disfunción pancreática
- Embarazo
- Trombocitopenia
- Trast. ciclo de la urea



Poblaciones especiales:

- Ancianos: somnolencia más frecuente (deshidratación?) y mayor riesgo de trombocitopenia. Incrementos muy lentos de dosis y vigilancia de ingesta de líquidos.
- Niños: no recomendado en <10 años. En <2 años mayor riesgo de hepatotoxicidad.
- Embarazo: **categoría D - contraindicado!!!** Efectos teratógenos en el tubo neural y retraso del desarrollo
- Lactancia: se excreta en leche materna. No contraindicación. Monitorizar al bebe (irritabilidad, sedación → suspender tto).



Valproato + clonazepam → riesgo de crisis de ausencias

Valproato + topiramato → hiperamonemia con/sin encefalopatía (letargia, vómitos, cambio del estado mental) → medir niveles de amonio!!

Hepatotoxicidad (MEG, cansancio, letargia, edema facial, anorexia, vómitos, ictericia)



Combinaciones: Litio, APS atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol), lamotrigina (↓50%), antidepresivos (bupropión, ISRS, ISRN)

*



Ventajas	Desventajas
• Episodios maníacos, episodios mixtos, ciclación rápida • Útil en tto de agresividad, agitación e impulsividad en demencia, trast personalidad, daño cerebral • Bien tolerado (mejor que el litio) • Crono: ↓ E2º G-I y alopecia • Monitorización (amplia ventana terapéutica) • No ajustar dosis en insuficiencia renal • No ajustar dosis en insuficiencia cardiaca • Buen funcionamiento asociado a litio o APS atípicos o lamotrigina* • No interacciona con metadona.	• Eficacia leve-moderada en fases depresivas del TB • Vigilar función hepática y recuento plaquetario • Controlar peso e IMC durante tratamiento • Estudio de coagulación previo a cirugía • No suspensión brusca: riesgo convulsiones • No beber alcohol. • Múltiples interacciones y E2º



ÁCIDO VALPROICO: RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

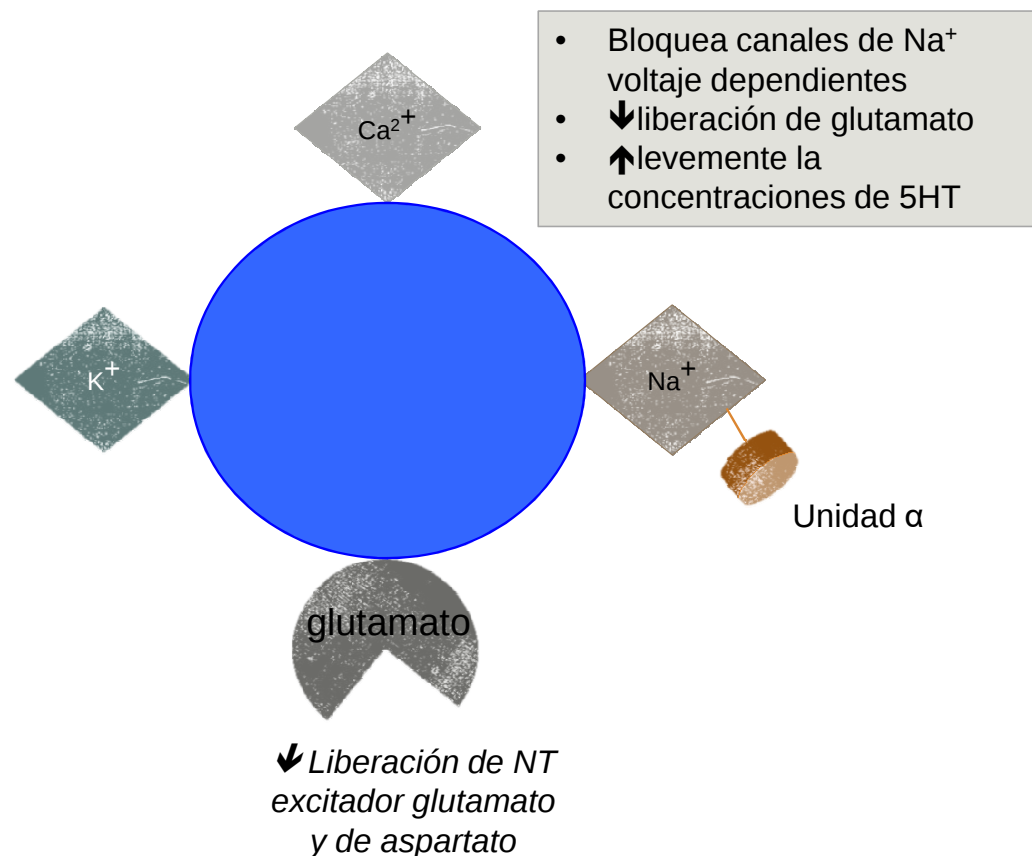
- Indicación principal: episodios maníacos en Trastorno bipolar.
- Pauta inicial: 300 mg (0-0-1)
- Pauta mantenimiento: 500mg (1-0-2) (1200-1500mg/día)
- Rango terapéutico: **500-1000mg/ml**
- Tomar con alimentos
- Controlar función hepática y recuento plaquetario (pre y durante cada 6-12m)
- Preguntar riesgo de embarazo
- Disminución progresiva: riesgo de convulsiones y recaída de TB



LAMOTRIGINA *Lamictal*



25-50
100-200mg



INDICACIONES:

- **Trastorno bipolar:**
 - o **Mantenimiento**
 - o Depresión bipolar
 - o Prevención de recurrencias
 - o Ciclación rápida
- Crisis parciales
- Sd. Lennox-Gastaut
- Coadyuvante en depresión mayor, manía y psicosis
- Dolor crónico/neuropático

NO MUY EFICAZ:

- Manía





Tiempo que tarda en actuar: semanas



Farmacocinética:

- Buena absorción oral.
- Biodisponibilidad (98%) no afectada por comida.
- Unión a proteínas plasmáticas 55%
- Unión a tejidos que contiene melanina → control oftalmológico
- Metabolización hepática: NO CYP450. Metabolito inactivo.
- T $\frac{1}{2}$: 25-33h (+ valproato: 59h; + inductor enz: 14h)
- Excreción renal.
- Puede reducir las concentraciones de ác.fólico (inhibe la dihidrofolato reductasa)



Interacciones:

- ↓niveles de lamotrigina: anticonceptivos orales, embarazo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína
- ↑niveles de lamotrigina: valproato, sertralina





Efectos secundarios:

- **Rash cutáneo:** (10%) erupción no dolorosa a la palpación, no fallo sistémico, pruebas de lab normales → ↓ D o retirar + antiHis o corticoides tópicos
- Rash grave (<1%) población pediátrica o en combinación con valproato
- **Sd. Stevens-Johnson** o necrólisis epidérmica tóxica (raro) → suspender tto + monitorización + hospitalización
- **Fotosensibilidad**
- Escasa sedación, visión borrosa, diplopia, mareo, ataxia, cefalea, temblor, insomnio, mala coordinación, fatiga
- Náuseas, vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento
- Rinitis
- **Escasa ganancia de peso**
- **Discrasias sanguíneas** (raro)
- Crisis de abstinencia
- Muerte súbita ¿?
- Activación de ideación suicida
- Sobredosis: ataxia, nistagmo, crisis epiléptica, coma, retraso conducción intraventricular





Contraindicaciones:

- Ácido valproico (↑ niveles lamotrigina): PRECAUCIÓN !!
- Insuficiencia renal: ↓dosis
- Insuficiencia hepática: ↓dosis 50-75%
- Insuficiencia cardíaca: precaución. Experiencia clínica limitada ¿?
- Embarazo: fisura palatina o labio leporino
- Lactancia



En pacientes con tto con hemodiálisis,
↑D.



Combinaciones: Litio, APS atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol), valproato* (↓50% D de lam), antidepresivo



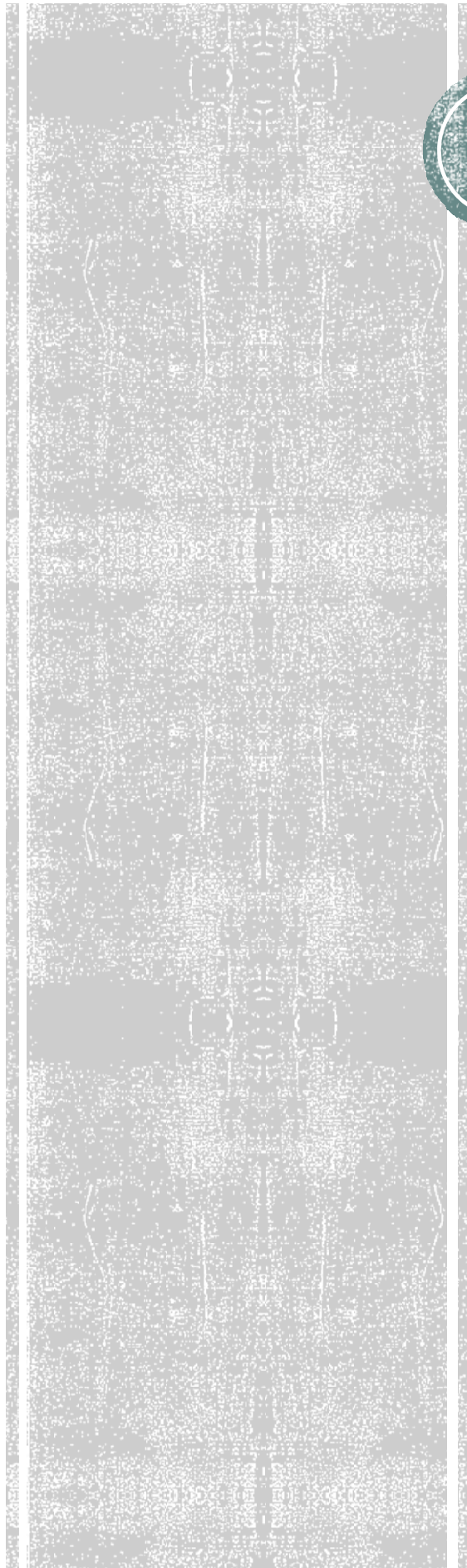
Poblaciones especiales:

- Ancianos: más susceptibles a E2. Dosis más bajas.
- Niños: mayor riesgo de rash grave. <16aa aprobado únicamente para Sd. Lennox-Gastaut y crisis parciales.
- Embarazo: categoría C.



Ventajas	Desventajas
• Eficaz en depresión bipolar y prevención de recurrencias • Bien tolerada • No pruebas clínicas previas	• No muy eficaz en fase maníaca • Dosificación lenta (↓E2º) • Tarda en tener efecto óptimo (sems) • No monitorización • Retirada progresiva: riesgo de convulsiones y recaída de TB • Interacciones • Inductores enzimáticos: ↓D Lam • Inhibidores enzimáticos: ↑D Lam • Controles oftalmológicos a largo plazo



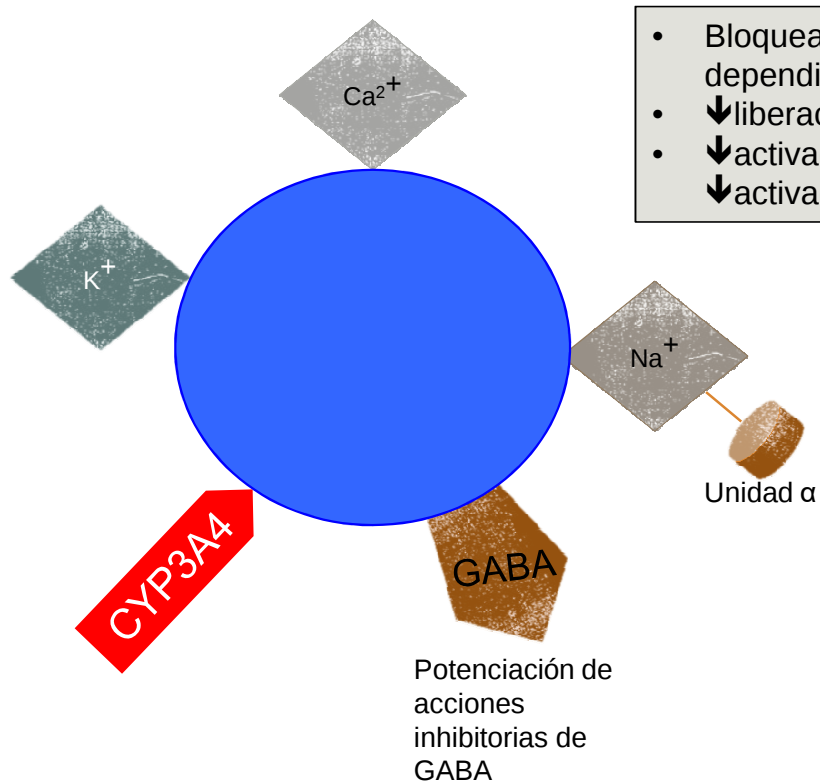


LAMOTRIGINA: RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

- Indicación principal: mantenimiento en TB.
- Pauta inicial: 25 mg (0-0-1)
- *Escalada lenta*
- Pauta mantenimiento: 100-200 mg/día (hasta 400mg/día si combinación con inductores enzimáticos)
- Si olvido de 5 días: volver a iniciar escalada lenta.
- Evitar combinación con nuevos medicamentos o productos durante los 3 primeros meses.
- *No iniciar tto durante 2 semanas tras infección viral, rash o vacuna*
- Disminución progresiva durante mínimo 2 semanas.

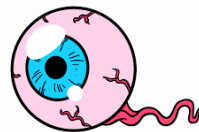


CARBAMAZEPINA *Tegretol*



INDICACIONES:

- Trastorno bipolar
 - o manía aguda/mixta
 - o ciclación rápida
 - o prevención de recurrencias
- Neuralgia del trigémino
- Epilepsia



Inductor CYP3A4





Tiempo que tarda en actuar: días en manía o semanas. Concentraciones estables: 2-4 días.



Farmacocinética:

- Absorción oral lenta (mejora con alimentos). Concentraciones plasmáticas máx: 2-8h.
- Unión a proteínas plasmáticas: 70-80%.
- Metabolización hepática: CYP450 3A4. Metabolito activo: 10,11 epóxido de carbamazepina
- T $\frac{1}{2}$: 25-65h (34h metabolito activo). 12h en administración crónica (autoinducción metab)
- Excreción renal.



Interacciones: **INDUCTOR CYP450 3A4**

- ↓niveles de carbamazepina: *inductores del CYP450*: carbamazepina (induce su propio metab), fenobarbital, fenitoína, primidona
- ↑niveles de carbamazepina: *inhibidores CYP450*: nefazodona, fluvoxamina, fluoxetina
- ↓niveles de acetaminofén, *clozapina*, *bzd*, dicumarol, doxiciclina, teofilina, warfarina, *haloperidol*, *anticonceptivos orales*, *topiramato*, *lamotrigina*, *valproato*
- ↑niveles de *clomipramina*, fenitoína, primidona





Efectos secundarios

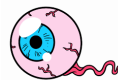
- **Sedación**, mareo, confusión, inestabilidad, cefaleas, visión borrosa (↑riesgo en combinación con litio), ataxia
- **G-I**: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, anorexia
- No aumento de peso
- Discrasias sanguíneas: leucopenia o neutropenia benigna (10%), **anemia aplásica**, **agranulocitosis** (*suspender tto*)
- Dermatológicas: rash benigno (10-15%), **Sd Stevens-Johnson** → suspender tto (o tto con prednisona ¿?)
- Problemas cardiacos: ↓conducción cardiaca, miocarditis mortal (muy raro)
- **Hepatitis**, elevación enz hepáticas (x3 → suspender tto), colestasis
- SIADH con hiponatremia
- Alteraciones tiroideas: ↑T3 y T4 (↑riesgo en combinación con anticonvulsivantes)
- Convulsiones generalizadas
- Inducción de psicosis o manía. Conducta suicida.
- ↓impulso sexual
- Sobredosis: náuseas, vómitos, mov. involuntarios, retención urinaria, arritmias, probl. respiratorios, sedación, coma. Mortal (<3.2 g / 4g adolescentes / 1.6g niños)





Contraindicaciones:

- Trastornos hematológicos
 - Glaucoma de ángulo estrecho, hipertrofia benigna de próstata, diabetes, abuso de alcohol
 - IMAO (estructura química tricíclica)
 - Embarazo (defectos del tubo neural)
 - Lactancia
 - Insuficiencia hepática
 - Insuficiencia renal (↓D)
 - Insuficiencia cardíaca
- Embarazo: **categoría D**. Defectos del tubo neural (→ tto ácido fólico), fisura palatina, hipoplasia ungueal, microcefalia
 - Lactancia: se excreta. Bebe: crisis epilépticas, irritabilidad, depresión respiratoria, vómitos, sedación



Fiebre, dolor garganta, petequias, hematomas, hemorragias → acudir a URGENCIAS!!



Poblaciones especiales:

- Ancianos: más sensibles a efectos adversos. Toleran mejor dosis bajas. Mayor riesgo de SIADH
- Niños: uso aprobado para epilepsia.



Combinaciones: Litio, APS atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol), valprotao, antidepresivos



<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
▪ Muy utilizado ▪ Bien tolerada ▪ Manía aguda y mixta. Prevención de TB II, trast esquizoafectivo, manía disfórica. Depresión resistente ▪ Otras indicaciones ¿?: Sd abstinencia del alcohol, TEPT ▪ No aumento de peso	▪ Controlar niveles plasmáticos. ▪ Recuento de células sanguíneas. ▪ Inducción CYP450 3A4 ▪ Vigilar transaminasas. ▪ Asiáticos con alelo HLA-B*1502 no tratar (riesgo de Sd. Stevens-Johnson) ▪ ↓eficacia anticonceptivos



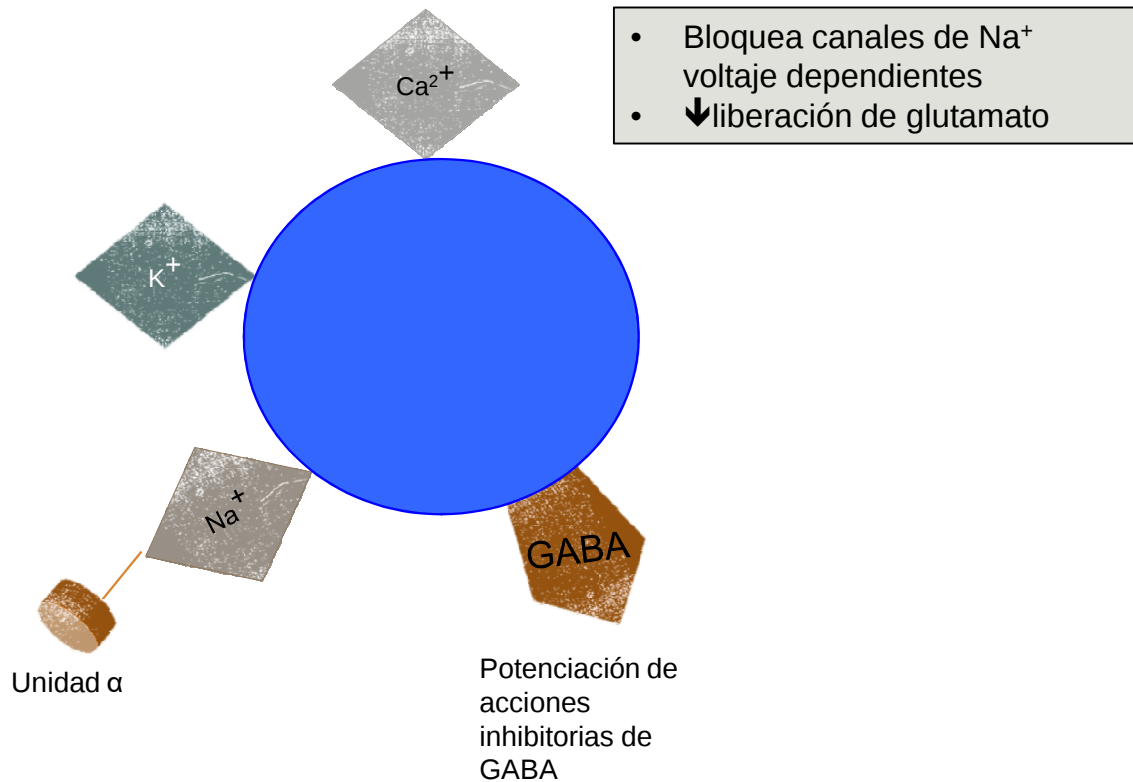
RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

- Indicación principal: trastornos bipolar.
- Pauta inicial: 200mg (0-0-1)
- Dosis recomendada: 400-1200mg/día
- Control de función hepática, renal y tiroidea, hemograma y sodio. (a criterio médico)
 - Hemograma: cada 2-4 sems durante 2 meses, después cada 3-6 meses
 - Función hepática y renal y horms tiroideas: cada 6-12 meses
- Ingerirla con comida (↓E2^a G-I)
- Escalada lenta (↓E2^a en médula ósea y tolera mejor sedación)
- Reducción lenta hasta supresión: riesgo de recaída de TB
- Restringir ingesta fluidos (riesgo de SIADH e hiponatremia)



OXCARBAZEPINA *Trileptal*

150-300-600mg
Sol. 300mg/5ml



INDICACIONES:

- Trastorno bipolar ¿? (No FDA, si APA)
 - o Manía aguda
 - o Prevención de recurrencias
 - o Coadyuvante
- Epilepsia
- Adyuvante es esquizofrenia y trast, esquizoafectivos





Tiempo que tarda en actuar: semanas



Farmacocinética:

- Absorción oral rápida. Concentraciones máx: 45 min.
- Metabolización hepática: **inhibidor CYP450 2D19 /leve inductor CYP450 3A4.**
- Metabolito activo: monohidroxi o licarbazepina o DMH
- T $\frac{1}{2}$: 2h (DMH: 9h)
- Excreción renal.



Interacciones:

- ↓niveles de oxcarbamazepina: inductores CYP450 (fenobarbital, carbamazepina, fenitoína), alcohol, verapamilo
- ↓niveles: anticonceptivos orales, antagonistas del Ca²⁺





Efectos secundarios

- **Sedación**, mareo, ataxia, cefalea, confusión, nerviosismo, fatiga, temblor
- G-I: **náuseas**, vómitos, dolor abdominal, dispepsia
- Diplopia, nistagmo, visión anormal, vértigo
- Rash benigno, exantemas graves (muy raro)
- **Hiponatremia** (+frec q con carbamaz)
- Confusión, convulsiones
- Activación de ideación y conducta suicida

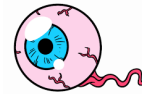




Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal (↓D 50%)
- IMAOS (x su estructura tricíclica)
- Glaucoma ángulo estrecho
- Embarazo y lactancia
- Riesgo de hiponatremia

➤ Lactancia: excreción.



25-30% ptes con reacciones cutáneas a carbamazepina tmb a la oxcarbazepina

Oxcarbazepina + ISRS → monitorización por riesgo de hiponatremia grave



Poblaciones especiales:

- Ancianos: disminuir dosis. Más susceptible a E2º.
- Niños: aprobada en epilepsia.
- Embarazo: **categoría C** - efectos del tubo neural.



Combinaciones: Litio, APS atípicos, anticonvulsivantes



Ventajas	Desventajas
▪ Menor efecto sedante ▪ Menores interacciones farmacológicas ▪ No ajustar dosis en insuf. hepática ni cardíaca ▪ No aumenta riesgo de discrasias sanguíneas → no controles hematológicos ▪ Menor riesgo de alteraciones cutáneas (No Stevens-Johnson)	▪ No mucha eficacia como estabilizador ▪ Monitorizar Na⁺ (riesgo hiponatremia, 3 primeros meses)

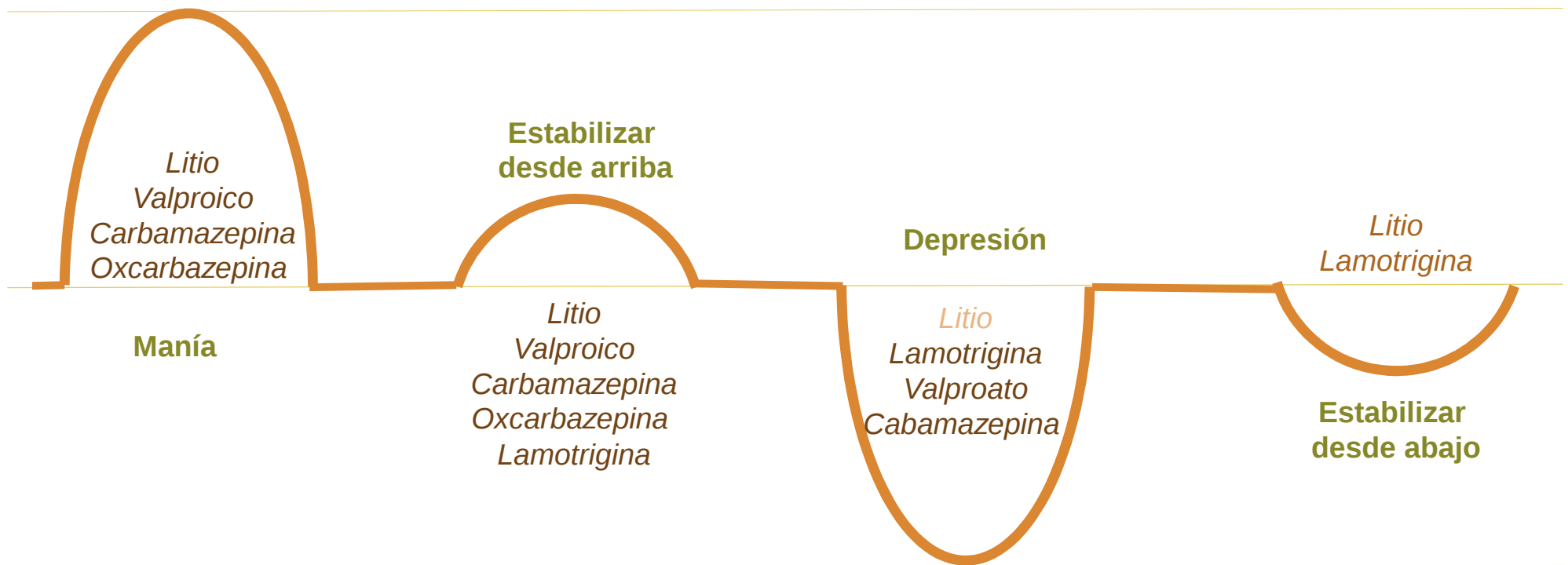


RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

- Indicación principal: manía en TB.
- Pauta inicial: 300mg (0-0-1) o (1-0-1)
- Dosis recomendada: 1.200-2.400mg/día. (aprox: carbamaz X3)
- Monitorización de Na⁺.
- Profármaco (inactivo) → licarbazepina con 2 enantiómeros:
 - S-eslicarbazepina: activo (80%)
 - R: inactivo (20%)
- En investigación eslicarbazepina como estabilizador.
- *Restringir ingesta fluidos* (riesgo de SIADH)
- Escalada lenta (↓ E2º)
- Retirada brusca → riesgo de recaída de TB



ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

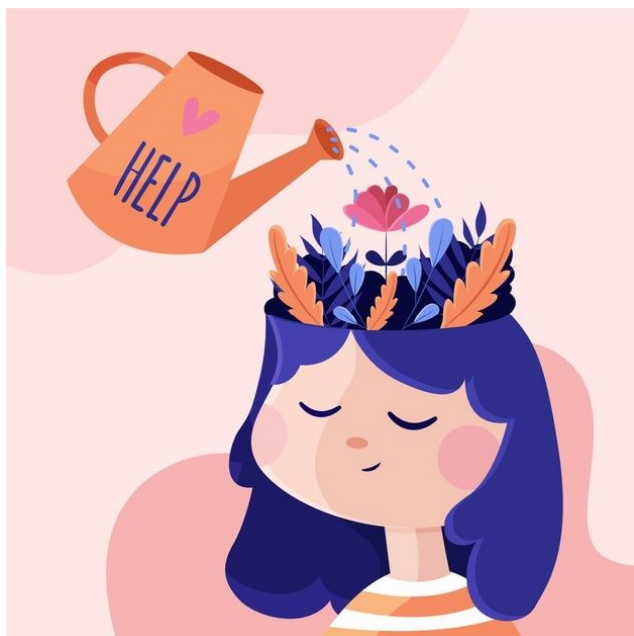




Sin olvidarnos de ...
PSICOEDUCACIÓN



MUCHAS GRACIAS



Igallardo@saludcastillayleon.es

