



CASO CLÍNICO

AMAYA ROJO GARCIA

Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP)

Centro Hospitalario Benito Menni. Elizondo

Octubre 2.019



- Mujer de 29 años que ingresa en el centro
- Orden médica de ingreso
 - Levotiroxina 100 mcg en el desayuno
 - Fluoxetina 80 mg en el desayuno
 - Levetiracetam 1.000 mg cada 12 h
 - Atorvastatina 10 mg en cena
 - Lorazepam 5 mg si ansiedad

¿Qué necesitamos para poder validar su tratamiento?

HISTORIA CLINICA

Diagnóstico principal

Otros diagnósticos

Otros datos de interés

F. Renal

F. Hepática

CONCILIACIÓN AL INGRESO

Medicación antes del ingreso

- **Diagnóstico : Depresión mayor**
- **Otros diagnósticos de interés (informe de hace 3 semanas)**
 - Epilepsia en tratamiento con Acido valproico 1.500 mg/día
 - Hipotiroidismo en tratamiento con Levotiroxina 100 mcg/dia
 - Hipercolesterolemia en tratamiento con Atorvastatina 10 mg a la noche
 - Hipertensión leve en tratamiento con dieta hiposódica
 - Tuvo un episodio depresivo en el que se inició tratamiento con Fluoxetina 40 mg
- **Antecedentes de interés:**
 - Rash cutáneo con lamotrigina
- **Motivo de ingreso:** ingreso tras intento autolítico por empeoramiento del cuadro depresivo

¿Qué hacemos tras conocer estos datos?

- Confirmar el tratamiento con el médico

Tratamiento último informe	Tratamiento al ingreso	Comentarios del médico
Acido valproico 500 mg/8h	Levetiracetam 1.000 mg/12h	Se sustituye al tratarse de una mujer en edad fértil
Fluoxetina 40 mg	Fluoxetina 80 mg	Se aumenta debido al empeoramiento del cuadro depresivo
Resto del tratamiento igual		

- Validamos el tratamiento
- Días después nos llama la enfermera para consultar si el Lorazepam 5 mg pautado si ansiedad se lo pueden dar diariamente ya que notan a la paciente con más inquietud y con problemas para dormir

1º Conseguir información más precisa, pedimos más detalles

- se encuentra más inquieta y agitada
- continuamente hablando y cambiando de un tema a otro
- más ansiosa incluso irritable y más expansiva
- duerme muy mal por la noche, está continuamente haciendo algo y dice que no necesita dormir.

2º Tras conocer la información decidimos que hay que hablar con el psiquiatra

Llamamos al psiquiatra para comentar los síntomas y pedirle que:

A- Paute el lorazepam 5 mg al acostarse en lugar de solo si ansiedad

B- Reduzca la dosis de fluoxetina ya que los efectos observados posiblemente sean debidos al incremento en la dosis de fluoxetina

C- Reintroduzca el ácido valproico junto con las medidas anticonceptivas apropiadas ya que los síntomas que está experimentando la paciente pueden deberse a un síndrome de retirada de valproico.

D- Sustituya la fluoxetina por otro estabilizador del ánimo

**Ansiedad e
insomnio**

- Inquietud y agitación
- Verborrea, fuga de ideas
 - Irritabilidad
- Ánimo elevado, expansivo
- Disminución de la necesidad de dormir

**Sint. Retirada
de ac.
valproico**

**Retirada brusca
de valproico
puede precipitar
crisis epilépticas**

**Ef. Adversos
fluoxetina**

Ansiedad e
insomnio

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			
Insomnio ²	Ansiedad Nerviosismo Inquietud Tensión Disminución de la libido ³ Trastornos del sueño Sueños anormales ⁴	Despersonalización Estado elevado del ánimo Estado eufórico del ánimo Pensamiento anormal Orgasmo anormal ⁵ Bruxismo Comportamiento y pensamientos suicidas ⁶	Hipomanía Manía Alucinaciones Agitación Ataques de pánico Confusión Disfemia Agresividad
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
Dolor de cabeza	Alteración de la atención Mareos Disgeusia Letargo Somnolencia ⁷ Temblor	Hiperactividad psicomotora Discinesia Ataxia Trastorno del equilibrio Mioclonía Alteraciones de la memoria	Convulsión Acatisia Síndrome bucogloso Síndrome serotoninérgico

Sint. Retirada
de ac.
valproico

Retirada brusca
de valproico
puede precipitar
crisis epilépticas

Ef. Adversos
fluoxetina

Hipomanía
o manía

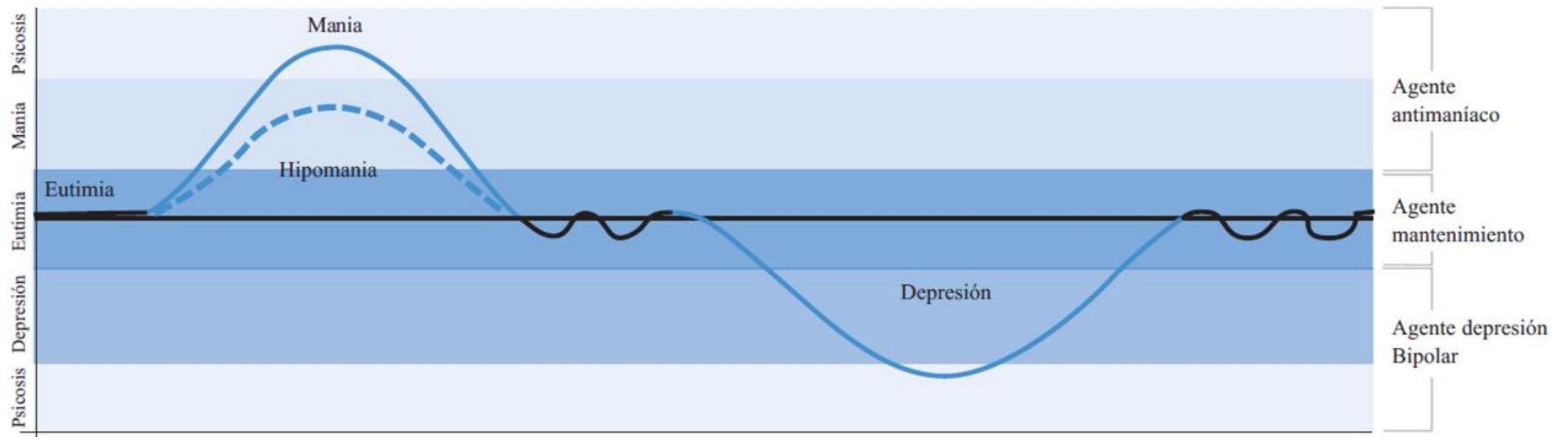
¿Por qué un episodio de manía en una paciente con diagnóstico de depresión mayor?

- **Trastorno bipolar sin diagnosticar** que debuta con episodio depresivo
 - 50 % de los casos de TB debutan con episodio depresivo (mujeres)
 - Retraso medio en el diagnóstico de 10 años
 - Elevado riesgo de suicidio
- **Retirada del ácido valproico** que tiene efecto estabilizador del ánimo
- **Aumento de la dosis de fluoxetina** que puede provocar viraje a mania

DIFERENCIAS ENTRE MANIA /HIPOMANIA (DSM-5)

MANIA	HIPOMANIA
Al menos 1 SEMANA de humor anormalmente elevado, expansivo o irritable	Al menos 4 DIAS de humor anormalmente elevado, expansivo o irritable
Durante el episodio han persistido 3 o más de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none">1. autoestima exagerada o grandiosidad2. disminución de la necesidad de dormir3. más hablador de lo habitual o verborreico4. fuga de ideas o experiencia subjetiva de que el pensamiento está acelerado5. distraibilidad6. aumento de la actividad o agitación psicomotora7. implicación excesiva en actividades placenteras que tienen un alto potencial para producir consecuencias graves	
Requiere HOSPITALIZACIÓN Pueden aparecer síntomas PSICÓTICOS	NO requiere HOSPITALIZACIÓN NO presenta síntomas PSICÓTICOS
Los síntomas NO son consecuencia de los efectos directos de una sustancia	

Fig.1. Fases de la enfermedad bipolar con la correspondiente terminología del tratamiento



TIPOS DE EPISODIOS EN TB

EPISODIO	CARACTERÍSTICAS
MANIACO	Periodo de estado de ánimo elevado, irritable o expansivo de al menos <u>1 semana</u> de duración con importante repercusión sobre la funcionalidad. Suele requerir <u>hospitalización</u> y pueden aparecer <u>síntomas psicóticos</u>
HIPOMANIACO	Periodo de estado de ánimo elevado, irritable o expansivo de al menos <u>4 días</u> de duración, no cursa una repercusión notable sobre la funcionalidad pero sí suficiente para ser percibida por los demás. No requiere hospitalización y no hay síntomas psicóticos
DEPRESIVO	Periodo en el que se experimentan al menos 5 síntomas depresivos con repercusión importante sobre la funcionalidad
MIXTO	Episodios de manía o hipomanía pero con síntomas depresivos o episodios depresivos pero con síntomas de manía
CICLADORES RÁPIDOS	Al menos 4 episodios en un año

SUBTIPOS DE TRASTORNO BIPOLAR (DSM-5)

T. BIPOLAR TIPO I

- EPISODIO MANIACO +/- EPISODIO DEPRESIVO

T. BIPOLAR TIPO II

- EPISODIO DEPRESIVO + EPISODIO HIPOMANIACO

TRASTORNO CICLOTIMICO

- 2 años de numerosos episodios DEPRESIVOS E HIPOMANIACOS sin cumplir criterios completos de depresión ni hipomanía

Utilización de antidepresivos en Depresión Bipolar

- **NO utilizar antidepresivos en monoterapia:**
- Antidepresivos en combinación **con estabilizadores de ánimo o antipsicóticos**
- Utilizarlos únicamente **durante el tiempo que dura el episodio** depresivo
- **Monitorizar signos de viraje.** Cambio a un estadio activado puede no aparecer hasta 10 semanas después del inicio del antidepresivos
- **No parece que aumenten la respuesta** respecto al estabilizador de ánimo en monoterapia
- Algunos antidepresivos tienen un riesgo de viraje mayor que otros.

Mayor riesgo: **Antidepresivos tricíclicos y venlafaxina**

	GPC Ministerio de Sanidad y Consumo	American Psychiatric Association	British Association of Psychopharmacology
Antidepresivos en manía aguda	Si un paciente está tomando un antidepresivo al inicio de un episodio maníaco, este debe ser suspendido . Puede suspenderse de forma abrupta o gradual.	Los antidepresivos deben ser reducidos gradualmente y suspendidos en episodios de manía aguda	Los antidepresivos deben suspenderse en episodios de manía aguda
Antidepresivos en depresión bipolar	Controversias en el uso de antidepresivos en depresión bipolar, no aumentan la eficacia antidepresiva respecto al estabilizador solo y aumentan el riesgo de viraje a manía . Utilizarse siempre combinados cuando hayan fracasado otras líneas.	Monoterapia con antidepresivos en Depresión bipolar no está recomendada debido al riesgo de viraje a manía . Siempre combinados con estabilizadores del ánimo	No está clara la eficacia de los antidepresivos en depresión bipolar. En caso de considerarse siempre asociados a un estabilizador del ánimo . Única combinación que ha mostrado eficacia Fluoxetina+olanzapina .

Llamamos al psiquiatra para comentar los síntomas y pedirle que:

A- Paute el lorazepam 5 mg al acostarse en lugar de solo si ansiedad

B- Reduzca la dosis de fluoxetina ya que los efectos observados posiblemente sean debidos al incremento en la dosis de fluoxetina

C- Reintroduzca el ácido valproico junto con las medidas anticonceptivas apropiadas ya que los síntomas que está experimentando la paciente pueden deberse a un síndrome de retirada de valproico.

D- Sustituya la fluoxetina por otro estabilizador del ánimo

¿Cuál sería el tratamiento más apropiado?

A- Litio

B- Risperidona

C- Clozapina

D- Lamotrigina

TRATAMIENTO AGUDO

Episode	Objective	First line	Not recommended	Resistant episode
Manic	<ul style="list-style-type: none"> ● Reduce agitation, aggression, impulsivity ● Sleep restoration ● Mood stabilization 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lithium (Li), Valproic (VPA) ● Second Generation Antipsychotics (SGA) ● Combination with SGA more effective than Li or VPA alone ● Benzodiazepine (BZD): short term adjunctive treatment, immediate relief of symptoms (response 3-5 days) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Antidepressants (AD): should be tapered and discontinued when possible ● Lamotrigine (LMG), topiramate, <u>gabapentine</u>, levetiracetam 	<ul style="list-style-type: none"> ● ECT ● Clozapine (CLZ)
Manic with mixed features	<ul style="list-style-type: none"> ● Reduce agitation, aggression, impulsivity ● Sleep restoration ● Mood stabilization 	<ul style="list-style-type: none"> ● VPA, CBZ ● SGA 	<ul style="list-style-type: none"> ● Li: non response ● AD 	<ul style="list-style-type: none"> ● ECT
Major Depressive episodes	<ul style="list-style-type: none"> ● Mood stabilization 	<ul style="list-style-type: none"> ● Li, LMG ● Quetiapine, <u>OLZ</u>-fluoxetine, lurasidone 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aripiprazole, ziprasidone ● VPA, Carbamazepine (CBZ) ● AD 	<ul style="list-style-type: none"> ● ECT
Depressive with mixed features	<ul style="list-style-type: none"> ● Mood stabilization 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lurasidone ● <u>OLZ</u>-fluoxetine 	<ul style="list-style-type: none"> ● 	<ul style="list-style-type: none"> ●
Manic or depressive with psychotic symptoms	<ul style="list-style-type: none"> ● Mood stabilization 	<ul style="list-style-type: none"> ● Li + SGA ● VPA + SGA 	<ul style="list-style-type: none"> ● 	<ul style="list-style-type: none"> ● ECT

	GPC Ministerio de Sanidad y Consumo	Canadian Network for mood and anxiety treatments (CANMAT)	British Association of Psychopharmacology
Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> - Valproico - Litio - SGA: Aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona 	<ul style="list-style-type: none"> - Litio - Valproico - SGA: aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, paliperidona, risperidona - Litio/valproico + SGA 	<ul style="list-style-type: none"> - SGA: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona - Litio + valproico - Litio/valproico + SGA
Segunda línea	<ul style="list-style-type: none"> - Cambiar a otro fármaco de primera línea - Añadir o cambiar a: carbamazepina, oxcarbazepina, haloperidol, ziprasidona, asenapina, paliperidona 	<ul style="list-style-type: none"> - Cambiar a otro fármaco de primera línea - Litio + valproico - Carbamazepina - Haloperidol - ECT 	<ul style="list-style-type: none"> - Otro fármaco de primera línea + SGA /haloperidol

Utilización de estabilizadores del ánimo

	LITIO	VALPROICO	LAMOTRIGINA	CARBAMAZEPINA
Indicación aprobada	Profilaxis y tratamiento de trastornos bipolares	Epilepsia FDA: episodios maniacos asociados a TB	Prevención episodios depresivos en TB tipo I	Mania aguda. Tratamiento y profilaxis de trastornos bipolares
Mayor utilidad	Historia familiar TB No comorbilidades Riesgo de suicidio No mania disfórica	Comorbilidades con: -Migraña -trastorno de pánico -abuso de sustancias	Comorbilidad con trastornos de ansiedad Profilaxis de episodios depresivos	No historia familiar de TB Falta de respuesta Manía disfórica, TB tipo II, delusiones no congruentes Comorbilidad con abuso de sustancias
No eficaz	Episodios mixtos Cicladores rápidos	Episodios depresivos	Episodios de mania o hipomanía	
Desventajas	Inicio acción lento Estrecho margen Monitorización continua de niveles y signos de toxicidad	Aumento de peso Teratógeno Monitorización continua	Tiempo hasta respuesta Rash cutáneo	Múltiples interacciones Necesidad de monitorización

Utilización de Antipsicóticos

- Los antipsicóticos han demostrado mayor eficacia que placebo en el tratamiento de los episodios de manía aguda.
- Algunos meta-análisis (1-Cipriani A, et.all. *Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet, 2011; 378 (9799): 1306-1315.* 2-Yildiz A, et all. *Efficacy of antimanic treatments: metaanalysis*) concluyen que los APS son más eficaces que los estabilizadores de ánimo en el tratamiento de la manía aguda.

Resumen de la evidencia

1+	Los antipsicóticos risperidona ²⁰¹⁻²⁰⁶ , olanzapina ¹⁹⁶⁻¹⁹⁷ , quetiapina ^{151, 206-209, 211} , aripiprazol ^{160, 188-191, 193} , ziprasidona ²¹²⁻²¹⁴ y asenapina ^{161, 162, 173, 185, 217} son más efectivos que el placebo en el tratamiento de la manía aguda tanto en monoterapia como en asociación con eutimizantes (excepto la ziprasidona) ¹⁶⁶ , siendo su perfil de tolerabilidad moderadamente aceptable.
1+	El antipsicótico haloperidol ^{153, 190, 203, 206} es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la manía aguda pero su perfil de tolerabilidad es menos aceptable, especialmente en cuanto al desarrollo de síntomas extrapiramidales y acatisia.
1+	Los antipsicóticos olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina han demostrado eficacia en el tratamiento de los episodios mixtos.
1-	La paliperidona es superior a placebo en el tratamiento de la manía aguda.

Indicaciones aprobadas Antipsicóticos Segunda Generación

	Tratamiento	Profilaxis
Aripiprazol	Episodios maniacos moderado-severo (>13)	Prevención de nuevos episodios maniacos
Asenapina	Episodios maniacos moderado-severo	
Clozapina	-	-
Olanzapina	Episodios maniacos moderado-severo	Prevención de nuevos episodios maniacos
Paliperidona	-	-
Quetiapina	Episodios maniacos moderado-severo Episodios depresivos en TB	Prevención de episodios maníacos o depresivos
Risperidona	Episodios maniacos moderado-severo	
Ziprasidona	Episodios maniacos moderado-severo (>10)	

- Se aconsejan en el tratamiento de episodios de gravedad moderada- severa
- Siempre que haya síntomas psicóticos y/o alteraciones conductuales

¿Cuál sería el tratamiento más apropiado?

A- Litio:

- previsible que pueda dar más complicaciones
- dieta hiposódica, hipotiroidismo...

B- Risperidona 

C- Clozapina 

- Solo en casos refractarios no como primera línea de tratamiento

D- Lamotrigina: 

- rash previo por lamotrigina
- lamotrigina no es eficaz en episodios de manía

- Se inicia Risperidona 3 mg/día y se incrementa la dosis hasta 6 mg /día

¿Qué parámetros hay que conocer antes de iniciar el tratamiento ?

	T. Bipolar	Tto con antipsicóticos
Cardiovascular	T. Arterial : c/3 meses: c/ 6meses F. Cardiaca ECG: si indicación	ECG ☐ si enf. Cardiovascular o fact. de riesgo
Endocrino - metabólico	Peso, talla, IMC P. Abdominal Glucosa, lípidos, colesterol anualmente Prolactina solo sí síntomas de niveles altos	Peso, talla, IMC c/3 meses P. Abdominal c/3 meses Glucosa, lípidos, colesterol a los 3 meses y después variable dependiendo el riesgo. Prolactina si síntomas en la exploración
Infeccioso	VIH, VHC, VHB	

- Tras varios meses en tratamiento comenta que lleva unos 2 meses sin menstruación
- Se realiza un test de embarazo que da negativo y se piden niveles de prolactina con valor de 120 ng/ml (niveles normales 0-25 ng/ml)
- El psiquiatra decide sustituir la risperidona por otro antipsicótico que no afecte a los niveles de prolactina.

¿Te pregunta cuál podría ser la mejor opción para tratar a esta paciente?

A. Aripiprazol

B. Ziprasidona

C. Paliperidona

D. Olanzapina

HIPERPOLACTINEMIA

- Efecto adverso asociado con frecuencia a la utilización de antipsicóticos típicos y algunos de los atípicos.
- Los APS bloquean receptores D2 impiden el freno natural de la prolactina y esta se eleva dependiendo de la intensidad del bloqueo D2
- Efecto dosis dependiente

Prolactina



PRL obtenida en relación al % de HPRL (> 25 ng/mL) obtenido para cada antipsicótico diferenciando entre leve (< 50), moderada (50-100) y severa (> 100) ng/mL.

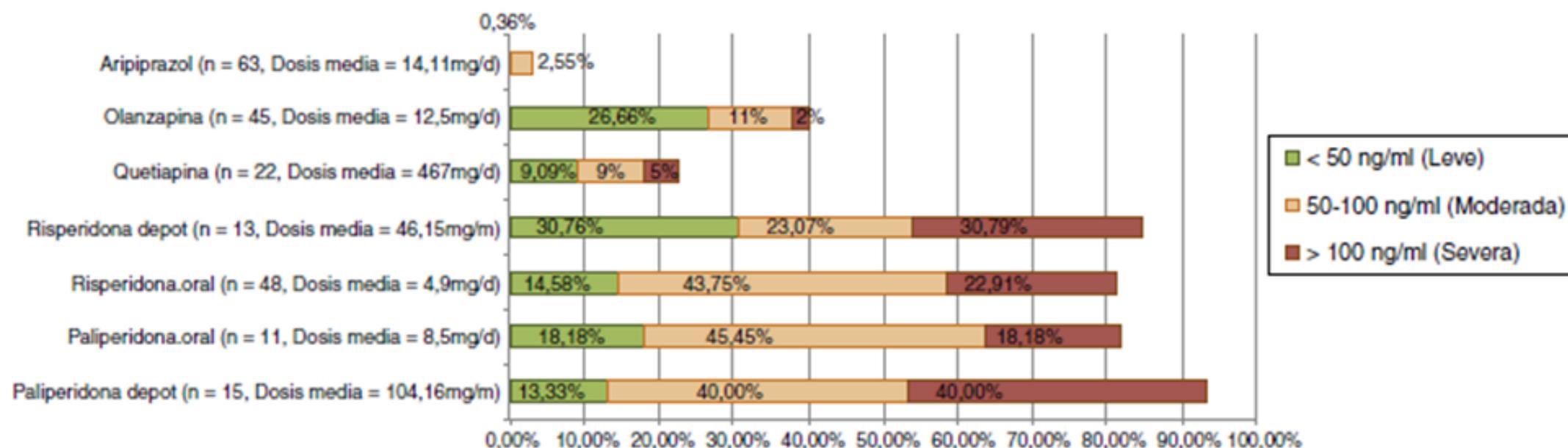


Figura 1 Frecuencia de hiperprolactinemia por niveles de gravedad. Estudio observacional y transversal. N = 217

Complicaciones de la hiperprolactinemia

- Las consecuencias clínicas pueden manifestarse a corto, medio y largo plazo

Corto plazo	Largo plazo
Irregularidades menstruales	Osteoporosis, riesgo de fractura
Disfunción sexual	Riesgo de ciertas neoplasias (mama, endometrio)
Ginecomastia, galactorrea	Disminución de la inmunidad
Infertilidad	Aumento agregación plaquetaria
	Mayor riesgo mortalidad cardiovascular

Recomendaciones GPC

- **Maudsley Prescribing guidelines**

Prolactin	Baseline, then at 6 months, then yearly	Switch drugs if hyperprolactinaemia confirmed and symptomatic	Aripiprazole, clozapine, quetiapine, olanzapine (<20mg), ziprasidone usually do not elevate prolactin, but worth measuring if symptoms arise
-----------	---	---	--

- **Consenso español sobre riesgos y detección de hiperprolactinemia**

- Si el nivel de prolactina es elevado ? seguimiento

PRL 25-50 ng/ml	Monitorización c/6 meses Amenorrea > 3 meses ? cambio APS
PRL > 50 ng/ml	-Disminuir la dosis -Cambiar el APS -Añadir otros fármacos que ? niveles prolactina (ag. dopaminérgicos, aripiprazol)
PRL > 150 ng/ml	Descartar prolactinoma

- Tras varios meses en tratamiento comenta que lleva unos 2 meses sin menstruación
- Se realiza un test de embarazo que da negativo y se piden niveles de prolactina con valor de 110 ng/ml (niveles normales 0-25 ng/ml)
- El psiquiatra decide sustituir la risperidona por otro antipsicótico que no afecte a los niveles de prolactina.

¿Te pregunta cuál podría ser la mejor opción para tratar a esta paciente?

A. Aripiprazol



B. Ziprasidona

C. Paliperidona

D. Olanzapina

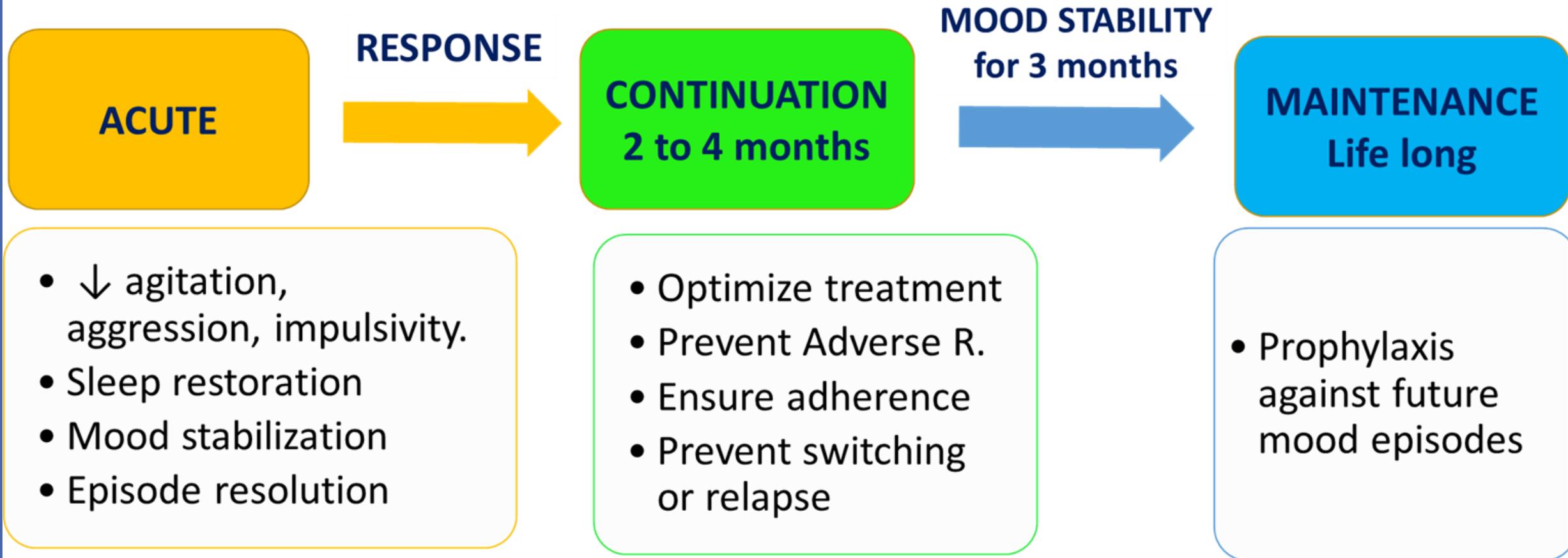
¿Cuánto tiempo se debería mantener el tratamiento como mínimo en un paciente con Trastorno Bipolar confirmado?

- A. Hasta remisión completa de los síntomas**
- B. Entre 6 meses y 1 año**
- C. 5 años**
- D. Indefinido**

Curso clínico Trastorno Bipolar

- Aproximadamente el **90% de los pacientes** con 1 episodio maniaco experimentan otro episodio afectivo
- 10-15% de los pacientes presentan > 3-4 episodios al año (**cicladores rápidos**)
- Se considera un **trastorno mental grave** con importante repercusión funcional entre episodios y durante ellos
- Algunos pacientes pueden presentar discapacidad persistente leve y deterioro cognitivo entre episodios
- **Objetivos:** resolver el episodio agudo y evitar nuevos episodios

TREATMENT GUIDELINES



Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar

UAH/AEN

El tratamiento farmacológico a largo plazo debe prescribirse de forma individualizada y mantenerse al menos 5 años (aunque generalmente será indefinido); revisándose con el paciente en función de la presencia de factores de riesgo, como antecedentes de recaídas frecuentes, episodios psicóticos graves, abuso de drogas, acontecimientos vitales estresantes mantenidos o deficiente soporte social.

¿Cuánto tiempo se debería mantener el tratamiento como mínimo en un paciente con Trastorno Bipolar confirmado?

A. Hasta remisión completa de los síntomas

B. Entre 6 meses y 1 año

C. 5 años 

D. Indefinido

Y... como tratamiento de mantenimiento?



- Si un paciente ha sido tratado en el episodio agudo con un fármaco de primera línea y ha respondido se recomienda mantener dicho fármaco terapia de mantenimiento.
- Retirar fármacos coadyuvantes utilizados para manejar las alteraciones conductuales o cognitivas asociadas al episodio agudo
- Intentar monoterapia

Cobertura antimaniáca-antidepresiva de los antipsicóticos

Prevención de episodios de MANIA

Aripiprazol
Asenapina
Haloperidol
Risperidona
Olanzapina
Ziprasidona

Prevención de episodios de MANIA y mínimamente de depresión

Carbamazepina
Valproico

Prevención de episodios de MANIA y DEPRESIÓN

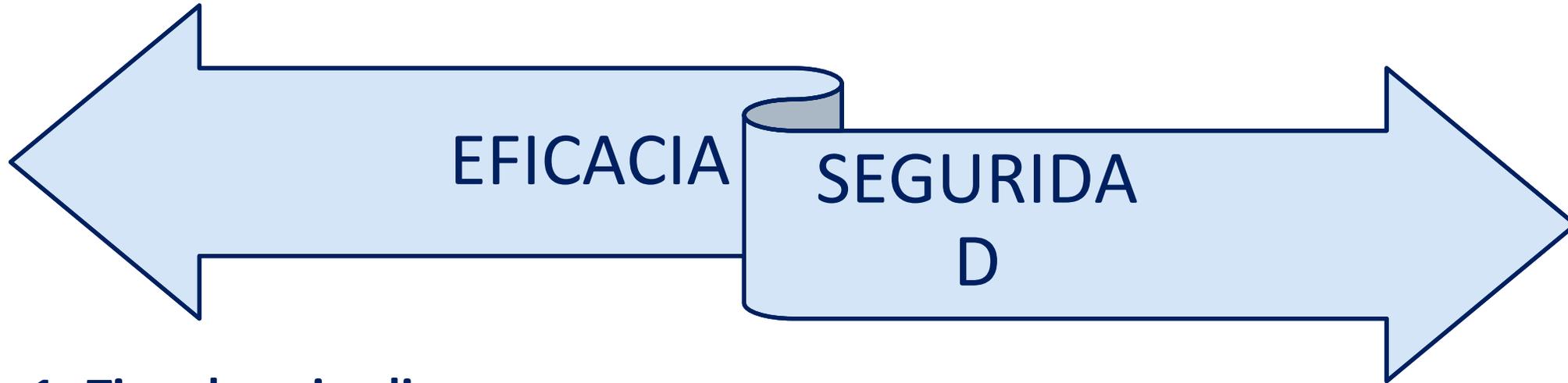
Litio
Quetiapina

Prevención de episodios de DEPRESIÓN

Lamotrigina
Olanzapina+fluoxetina

	GPC Española	CANMAT 2.018	NICE	British Association of Psychopharmacology	
Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> - Litio, VPA, LMG (depr.) - Olanzapina, aripiprazol - Risperidona - Li + VPA - Li/VPA + SGA 	<ul style="list-style-type: none"> - Litio, VPA, LMG (depr.) - Quetiapina - Asenapina, aripiprazol - Li/VPA + quetiapina - Li/VPA + aripiprazol 	<ul style="list-style-type: none"> - Litio 	<ul style="list-style-type: none"> - Litio 	
Poca eficacia		Cambiar a otro fármaco de primera línea	- Litio + Valproico	Predomina ep. depresivo	Predomina ep. mania
No bien tolerado			<ul style="list-style-type: none"> - Cambiar a VPA - Cambiar a Olanzapina o quetiapina 	<ul style="list-style-type: none"> - Cambiar a VPA - Cambiar a SGA 	<ul style="list-style-type: none"> - Li + LMG - Li + Quetiap.

Puntos clave en la validación



1. Tipo de episodio

Mania/Hipomanía
Depresivo
Mixto

Tto agudo
Tto mantenimiento

2. Guías Práctica Clínica

1. Conocimiento del medicamento
2. Interacciones relevantes
3. Contraindicaciones
4. Manejo de efectos adversos



Muchas gracias

