

# **18º CONGRESO DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE TRASTORNOS BIPOLARES**

13 al 16 de Julio de 2016, Amsterdam



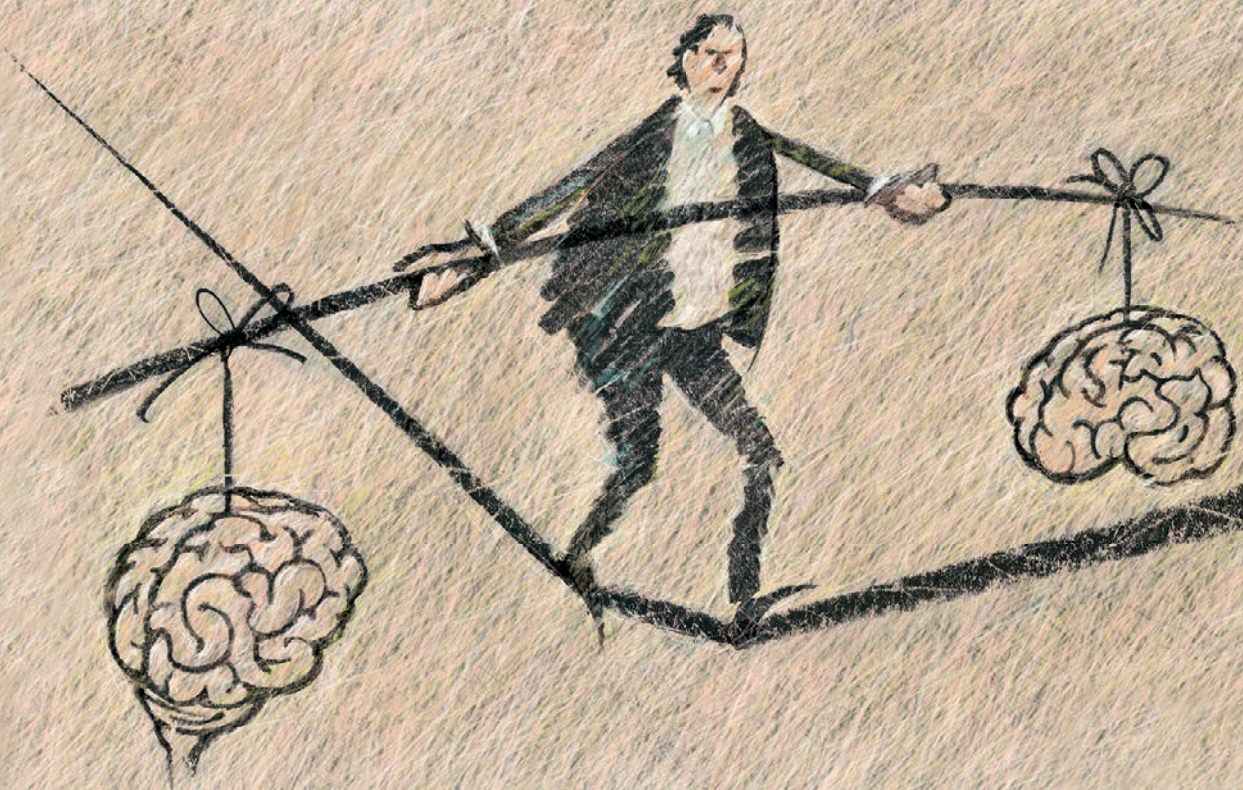
INVESTI



# LURap

Lurasidona

**El equilibrio es posible.**



INVESTI

# 18º CONGRESO DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE TRASTORNOS BIPOLARES

**Prof. Dr. Sergio Aníbal Halsband**

Médico Psiquiatra (UBA).

Magister en Psiconeurofarmacología (Univ. Favaloro).

Profesor Titular de Psicofarmacología del Instituto Superior de Formación de Médicos Psiquiatras de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).

Presidente del Capítulo de Trastornos del Estado de Ánimo (APSA).

Presidente Honorario del Capítulo de Psicofarmacología (APSA).

Director de PROAPSI (Programa de Actualización en Psiquiatría- APSA-Editorial Panamericana).

*sergiohalsband@gmail.com*

Entre el 13 y el 16 de julio de 2016 se realizó en Amsterdam el **18º Congreso de la ISBD (International Society for Bipolar Disorders)** en conjunto con la **8ª Conferencia Bienal de la ISAD (The International Society for Affective Disorders)**. Esta conjunción permitió que, además del tema del trastorno bipolar, existieran algunas mesas que se centraron en la depresión unipolar.

Las actividades se desarrollaron en instalaciones de la Universidad de Amsterdam. La homogeneidad de la temática redundó en la profundización de algunos puntos, llegándose a que en algunos casos se expusieran puntos de vista diversos sobre algunos temas, e incluso antagónicos entre distintas mesas. En otros puntos, lo expuesto en distintas mesas guardaba entre sí una mayor coherencia. Este aspecto es sumamente interesante, porque la exposición de diferentes opiniones aporta una versión estereoscópica que invita a la reflexión y la constatación con la experiencia y el aprendizaje previo de cada asistente. Sin duda, esto contribuye a la permanente construcción de la posición de cada uno.

Esto es, a mi entender, uno de los más importantes valores agregados que brindó este Congreso a los que tuvimos la suerte de aprovecharlo.

La concurrencia no fue masiva. Apenas se superó la cifra de mil inscriptos, no todos presentes en todo momento. Como suele suceder en estas actividades, la oferta académica tiene que competir con las atracciones turísticas locales, y estábamos en una ciudad extraordinaria como Amsterdam. No obstante, en general las salas estaban aceptablemente pobladas.

Estuvieron presentes importantísimos referentes de la psiquiatría. Con **Jules Angst** pude conversar brevemente. Tiene 90 años y una perfecta lucidez. Fue alumno de Jung, suizo como él. Angst y otros grandes maestros, como **Robert Post** y varios más, solían asistir a las actividades y tomar nota como cualquiera y, a veces, formular interesantes preguntas.

En cuanto a la delegación local, éramos solamente seis argentinos, todos aplicados asistentes al Congreso. Dos de nuestros compatriotas presentaron respectivos pósteres de alta calidad, que comentaré más adelante.

Pero hablar de bipolaridad en Amsterdam es como invocar el fantasma de Van Gogh, ese genio desdichado. En el contexto de la

ceremonia inaugural, Loois Van Tiborgh desde el arte, y Joseph Calabrese, desde la psiquiatría, pronunciaron sendas conferencias centradas en su figura.

En primer lugar, aunque la versión más aceptada es que el pintor era bipolar, se han planteado varios diagnósticos alternativos. Varios de ellos no excluyen necesariamente la bipolaridad sino que podrían ser patologías sobreagregadas o comórbidas. Así es como se han propuesto el alcoholismo, epilepsia, esquizofrenia, neurosífilis, "demencia precoz", estados crepusculares episódicos, psicopatía, intoxicación crónica por pigmentos contenidos en su pintura, psicosis cicloide, porfiria intermitente aguda, trastorno límite de la personalidad, síndrome de Asperger... En 1938 se dijo que podía haber sido un maníaco-depresivo (aún no existía la denominación de "bipolar"). Para cada uno de estos diagnósticos posibles, sean excluyentes o concurrentes, existe la posibilidad de ejemplificarlo en alguna de sus obras. No es de extrañar: a veces nos cuesta mucho diagnosticar al paciente que tenemos delante.

Miembro de una familia en la cual las mujeres vivían más de 70 años pero los varones no llegaban a los 40, Vincent se suicidó a los 37. Tanto su penosa biografía como su prolífica obra tienden a abonar la hipótesis de una bipolaridad de tipo I. Fue hospitalizado cuatro veces por depresiones seguidas de excitación, supuestamente manías o hipomanías. Pero ya en la segunda internación aparecen síntomas psicóticos, incluyendo alucinaciones de mando. En ese momento fue tratado exitosamente con .... ibromuro de potasio!

Cuando discontinuó ese fármaco tuvo su tercera internación. En su cuarta y última internación proliferaron más sus alucinaciones y delirios.

Haremos mención de uno solo de sus cuadros, uno de los últimos, "Trigo con Cuervos", donde hay una gran intensidad cromática en el trigo y caminos aparentemente esperanzadores coexistiendo con un cielo tormentoso, soledad, y una bandada de cuervos que parecen mensajeros de la muerte. ¿Es la representación de un estado mixto?

A continuación, el ya mencionado Jules Angst expuso sobre los problemas diagnósticos de los trastornos afectivos a la luz de las clasificaciones actuales, que llevan al subdiagnóstico del trastorno



bipolar en beneficio de la depresión unipolar, a definiciones por criterios arbitrarios no validados por evidencia clínica y, en el caso del DSM-5, a la pérdida de la independencia de la manía unipolar (M) y la manía con depresión menor (Md). Comienza con una recopilación histórica: *Griesinger* con sus ciclos manía-melancolía (1851) y *Baillager* con la locura a doble forma (1854) reconocían la existencia independiente de la melancolía. Pero *Kraepelin* (1899) las unifica en la psicosis maniaco-depresiva. *Wernicke* (1906) instituye el concepto moderno de manía, considerándola una enfermedad del cerebro. En él se basó *Kleist* para distinguir la condición unipolar de la bipolar, pero siempre respetando la concepción unitaria de *Kraepelin*. La separación definitiva entre depresión unipolar y trastorno bipolar se produjo a partir de los trabajos de *Angst* (1966), *Perris* (1966) y *Winokur* (1969). Esta clasificación se precisó más por la separación entre bipolar I y bipolar II por *Dunner* en 1976. Finalmente, en 1978 *Angst* distingue la manía unipolar del trastorno bipolar.

Sucede que en el DSM-5 la manía unipolar y la manía con depresión menor dejan de ser entidades independientes y quedan subsumidas en la categoría de bipolares I. Sin embargo, si bien la manía unipolar es rara en comparación con la depresión, existen suficientes datos clínicos, epidemiológicos y genéticos como para sustentar esta patología como una categoría en sí. En comparación con los pacientes bipolares, quienes padecen manía unipolar tienen menor edad de comienzo, mayores tasas de síntomas psicóticos, completa ausencia de temperamento depresivo, menos ansiedad y relativamente mejor adaptación funcional. Algunos estudios le han encontrado menor carga familiar de depresión. Sin embargo, tienen mayor tasa de mortalidad cardiovascular, posiblemente por el considerable nivel de estrés por el que transcurren sus vidas.



No obstante, *Angst* reconoce algunos avances en el DSM-5. Uno de ellos es que ya no se postula que si la manía o hipomanía es inducida por antidepresivos, implique criterio de exclusión para el diagnóstico de bipolar I o II. Asimismo, jerarquiza el aumento de energía o actividad como pauta de diagnóstico para el episodio maniaco/hipomaniaco.

Estas consideraciones toman en cuenta datos del estudio BRIDGE, una investigación internacional que comprende 5.635 pacientes que demuestra el importante subregistro del diagnóstico de trastorno bipolar en pacientes catalogados como depresivos unipolares. En definitiva, la clasificación diagnóstica de *Kraepelin*, pese a la vigencia actual de la mayoría de sus observaciones, ya no es más la base de las decisiones terapéuticas. En estos momentos, el aporte del enfoque dimensional a la subtipificación de los trastornos afectivos es más orientativa para la prevención y el tratamiento.

Una de las líneas abordadas en este Congreso, y con posturas variadas tiene que ver con el controvertido uso de los antidepresivos en la depresión bipolar. Repasemos su historia. Inicialmente, con la aparición de los antidepresivos IMAO y tricíclicos, se creyó que eran el tratamiento adecuado para la mencionada patología y se utilizaron indiscriminadamente en consecuencia. Pronto se vio que numerosos pacientes, lejos de mejorar, experimentaban inducción maniaca y aceleración del ciclado. Entonces se generó la tendencia opuesta: los antidepresivos pasaron a estar contraindicados. Posteriormente, junto con el surgimiento de nuevos antidepresivos, como los ISRS y el bupropión, menos “switcheadores” que los clásicos, se instauró la polémica. Calificados autores como **Nassir Ghaemi** sostienen, y sustentan con investigaciones, que los antidepresivos, además de ser inseguros son ineficaces. Muy distinta es la opinión de **Jay Amsterdam** (que no estuvo presente en la ciudad homónima) que afirma que los antidepresivos son eficaces y seguros, incluso en monoterapia, especialmente en bipolares II, y condujo estudios con monoterapia de fluoxetina o venlafaxina en bipolares. **Eduard Vieta** se sitúa en una posición intermedia: afirma que los antidepresivos pueden ser eficaces, pero también riesgosos, y nunca deben usarse en esta población sin estabilizadores o antipsicóticos. Finalmente, **Gary Sachs** y otros publicaron un trabajo en el *New England Journal of Medicine* en 2007, que mostraba que en realidad los antidepresivos producían pocas desestabilizaciones, o sea que son seguros. Pero, por otra parte, son poco eficaces. La tendencia actual pareciera ser esta: la de cuestionar el uso de estas moléculas no tanto por sus riesgos como por su dudosa eficacia. No existe ningún autor que defienda una postura extrema, o sea, que hay que usarlos siempre, o bien que no hay que usarlos nunca.

Uno de los expositores que abordó el tema fue **Paul Vöhringer**, investigador chileno colaborador de *Ghaemi*. Entre lo que desarrolló recordó que aún hoy los antidepresivos son las drogas más usadas en las depresiones bipolares, generalmente asociados a un estabilizador del ánimo o a un antipsicótico. Los predictores más importantes de desestabilización por antidepresivos son: el tipo de antidepresivos (tricíclicos, IMAO y venlafaxina mayor que



"Trigal con cuervos" Vincent Van Gogh

ISRS y bupropión), tipo I más que tipo II y depresiones con síntomas mixtos. También se incluyen, aunque con menos fuerza, abuso de sustancias, ciclado rápido y género femenino. Es verdad que existen pocas pruebas de la inducción maníaca y la aceleración del ciclado, pero existen dificultades éticas en diseñar estudios controlados y randomizados al respecto porque se estaría exponiendo a los pacientes a consecuencias que pueden ser de riesgo.

Con respecto a los estudios naturalísticos, tenemos que tanto el STAR-D como el STEP-BD arrojan porcentajes modestos de inducción maníaca, pero aquí opera el sesgo de selección ya que, sobre todo en el STEP-BD los investigadores intervinientes eran expertos en bipolaridad y sólo le daban antidepresivos a aquellos pacientes que más se beneficiarían con ellos y menor riesgo de desestabilización tenían, y por lo general acompañados de un estabilizador o un antipsicótico. Los antidepresivos habitualmente eran ISRS o bupropión.

El tema también fue ahondado en una mesa integrada por R. Kupka, Mark Frye y Susan Mc. Elroy, en memoria de Lori Altschuler, eminente investigadora fallecida no hace mucho.

Podría decirse que estos expositores esgrimieron una actitud algo más favorecedora al uso de antidepresivos, aunque no faltaron las coincidencias con la exposición de Vöhringer. En primer lugar Kupka mostró extensamente cómo la depresión es el estado patológico más prevalente en el trastorno bipolar, especialmente en mujeres, y en la mayoría de los casos el cuadro bipolar debuta con un episodio depresivo y no maníaco. También es el que más sufrimiento y deterioro trae a los pacientes. Frye destacó que en un subgrupo de pacientes, la continuación del antidepresivo en la fase de mantenimiento podía disminuir la recurrencia depresiva sin incrementar la probabilidad de viraje maníaco. Otros pacientes, entre ellos los que tienen antecedentes de ciclado rápido, pueden experimentar viraje, aceleración del ciclado e incluso aumento de los episodios depresivos.

Un estudio naturalístico de la Stanley Foundation Bipolar Network

(SFBN) 1996-2002 encontró un 37.1% de respondedores a los 6 meses versus un 58.9% de no respondedores. Las no respuestas se asociaron a número de antidepresivos previos, antecedentes de abuso físico o sexual, e historia de síntomas psicóticos y cantidad de episodios previos. En buena parte coincidiendo con Vöhringer, Frye estima como factores de riesgo del viraje maníaco la depresión mixta, el uso de tricíclicos, antecedentes de manía inducida por antidepresivos, ausencia de estabilizadores del ánimo en la prescripción, TSH baja, polimorfismo genético del 5-HTTLPR, temperamento hipértimo, alcoholismo comórbido, género femenino, comorbilidad con trastornos de ansiedad, niñez o adolescencia y bipolares tipo I.

Mc Elroy recordó las recomendaciones del consenso del ISBD de 2013, entre ellas usar ISRS o bupropión, preferir lamotrigina, litio, quetiapina o lurasidona en monoterapia antes de usar antidepresivos, utilizarlos preferentemente en pacientes con historia de buena respuesta a los antidepresivos y/o de recaídas en la depresión con discontinuación de antidepresivos, no usarlos en monoterapia en bipolares tipo I (no se contraindica totalmente su uso como monoterapia en bipolares II), y no utilizarlos en presencia de síntomas mixtos, estados mixtos o ciclado rápido. Se recomienda entonces usarlos en bipolares II sin síntomas mixtos o ciclado rápido, en depresiones bipolares no mixtas resistentes al primer abordaje con litio, lamotrigina, quetiapina o lurasidona, o para tratar comorbilidades respondedoras a antidepresivos en pacientes estabilizados. Finalmente, presentó un trabajo aún inédito de Lori Altschuler y colaboradores sobre tasas de viraje durante monoterapia de litio, monoterapia de sertralina y combinación de litio y sertralina en el tratamiento agudo de la depresión bipolar tipo II. Las conclusiones del estudio fueron, de algún modo, sorprendentes. No hubo diferencias en los virajes maníacos en las tres ramas. No hubo diferencias significativas en la respuesta al tratamiento con monoterapia de litio o sertralina, aunque sí alguna ventaja en favor de la sertralina. Los abandonos (drop-outs) fueron mayores



para la terapia de combinación que para la sertralina o el litio solo, e, inesperadamente, la monoterapia era más efectiva que la combinación para cicladores lentos. Tomando este estudio como base parecería que falta investigar bastante para llegar a dar este punto por esclarecido.

Este congreso tuvo relativamente poca intervención de la industria farmacéutica. Dos de los simposios fueron de alta calidad y focalizados en temáticas centrales del estudio del trastorno bipolar. El primero de ellos versaba sobre los estados mixtos. Allí expusieron R. Mc Intyre, A. Young y T. Suppes. Los estados mixtos presentan particularidades que nos obligan a asignarle suma importancia. En primer lugar son más difíciles de diagnosticar, estos cuadros se confunden fácilmente con trastorno límite de la personalidad, con trastornos de ansiedad o con esquizofrenia. En segundo, el pronóstico es peor, ya que son pacientes más graves y con más probabilidades de cronicidad. En tercer lugar, el riesgo de suicidio es muy elevado. En los estados mixtos suele coexistir el ánimo depresivo con la agitación; al no existir el retardo de pensamiento y acción que se observa en la mayoría de las depresiones e inhibe el paso al acto, la probabilidad de suicidio aumenta. Finalmente, el tratamiento es más complejo, ya que suelen responder mal a los abordajes tradicionales de los estados bipolares "puros". Se efectúa una recorrida histórica comenzando por las clasificaciones de Kraepelin y Weygandt, que incluye categorías tales como la depresión agitada, la manía improductiva, el estupor maniaco, la depresión con fuga de ideas, la manía inhibida y la depresión ansiosa. Si bien Kraepelin estimaba los cuadros mixtos en un 20% (lo cual ya es significativo), Weygandt reportó que alrededor del 70% de los bipolares cursaban con alguna forma de estado mixto en algún momento de su evolución de acuerdo a una muestra de 150 pacientes de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Heidelberg. Dentro de la perspectiva actual, la depresión agitada o la ansiosa son las que más concentran la atención de los investigadores. El grupo de trabajo del DSM-5 considera la depresión con especificadores mixtos, como la taquipsiquia, la taquilalia, la inquietud, la agitación, etc., presentes durante varios días durante el episodio. Estos cuadros, que serían un puente entre la depresión unipolar y la bipolaridad, hacen que los trastornos afectivos se presenten como un continuum que va desde el bipolar I, pasando por el bi-

polar II, la depresión mayor con síntomas mixtos y finaliza con la depresión mayor sin síntomas mixtos. La depresión con síntomas mixtos, además de su dificultad diagnóstica, suele ser tratada con antidepresivos, que muchas veces no mejora la depresión pero exagera los síntomas mixtos con el consecuente agravamiento del cuadro y aumento del riesgo. Estos cuadros mixtos suelen presentar mayor número de episodios, alta prevalencia de ansiedad y trastornos por uso de sustancias, más comorbilidades, aumento del riesgo suicida, mayores tasas de desempleo y mayor mortalidad cardiovascular.

Un importante estudio, tendiente a identificar síntomas mixtos en 2811 adultos diagnosticados como depresión mayor unipolar denominado BRIDGE II encontró que el 30% de la muestra presentaba 3 o más síntomas maníacos o hipomaniacos. También se observó cierta asociación de formas mixtas cuando había comorbilidad con trastorno límite de la personalidad. El 22,3% de la muestra tenía antecedentes de tentativas de suicidio.

De acuerdo al criterio usado, se puede concluir que, según los requerimientos estrictos del DSM-5, el 12% presentaba formas mixtas, pero usando criterios más amplios, esta proporción llegaba al 40%. Aunque se trate de depresiones unipolares, la presencia de síntomas mixtos le confiere el sello de la bipolaridad. Muy escasas son las evidencias de tratamientos farmacológicos de la depresión con formas mixtas.

Más bibliografía hay para el tratamiento de los estados mixtos en general, aunque siempre limitado. La guía de CANMAT/ISBD de 2013, por ejemplo, presenta alguna evidencia a favor de los antipsicóticos atípicos (olanzapina, asenapina, olanzapina, ziprasidona, risperidona) tanto en agudo como en mantenimiento. La guía de la Federación Mundial de Psiquiatría Biológica (WFSBP) de 2013 señala que no se puede distinguir netamente el abordaje de la hipomanía de la de los estados mixtos como entidades separadas. La guía de consenso del ISBD de 2013 estipula que los antidepresivos deben ser evitados en episodios maníacos o depresivos con formas mixtas, deben ser evitados en bipolares con predominancia de estados mixtos y discontinuados en pacientes que comienzan a experimentar estados mixtos.

Con respecto a la depresión mayor con formas mixtas, se presentan algunos estudios. Ahí aparece que los antidepresivos son prác-



ticamente inefectivos, cuando no perjudiciales. Existen medidas indirectas para algunos antipsicóticos atípicos, como la olanzapina y la ziprasidona. El único estudio prospectivo controlado y randomizado fue publicado por T. Suppes y colaboradores para la lurasidona en 2016, utilizando los criterios del DSM-5. Se utilizaron dosis bajas (20 a 60 mg diarios) pero la lurasidona mostró significativamente eficacia tanto en la depresión como en los síntomas mixtos, ya desde las primeras semanas de tratamiento. La tolerabilidad fue buena, ya que el 40.4% de la rama lurasidona presentó algún evento adverso versus 38% de la rama placebo. Entre los efectos colaterales que aparecieron, siempre en una minoría de casos, está la náusea, somnolencia, inquietud y acatisia. Los síntomas mixtos presentes en el estudio eran taquipsiquia, taquialia, irritabilidad, distractibilidad y agitación psicomotriz.

En conclusión, la depresión con síntomas mixtos es un cuadro frecuente, grave y peligroso, que cuando no es bien diagnosticado puede llevar a un tratamiento no sólo inadecuado sino también contraproducente. Si es correctamente identificada, existe la chance de poder tratarla con buenos resultados.

El segundo simposio también se ocupó de uno de los temas centrales del Congreso, en este caso el abordaje de los trastornos cognitivos y el deterioro funcional de los pacientes bipolares. Conducido por Joseph Calabrese, los expositores fueron E. Vieta, K. Burdick y L. Yatham.

Los déficits cognitivos en el trastorno bipolar deben ser un importante "target" a la hora de medicar a un paciente. A diferencia de la opinión de Kraepelin, que sostenía que la psicosis maniaco-depresiva no producía deterioro, hoy se sabe que sí lo provoca. El momento más adecuado para evaluarlo es cuando el paciente está compensado y en tratamiento de mantenimiento.

Aunque menos pronunciado que en la esquizofrenia, en el trastorno bipolar este deterioro está estrechamente vinculado a la discapacidad funcional. Según datos estadísticos aportados por Katherine Burdick, el 129% al 23% de los bipolares está casado, frente al 65% de la población general. Las tasas de desempleo en estos pacientes se ubican entre el 57 al 65%. El 50% de los que vuelven al trabajo no pueden rendir de acuerdo al nivel previo a la enfermedad, lo que eleva la proporción de discapacidad parcial al 80%. Entre el 19% y el 58% no viven en forma independiente. Se

observa que, al igual que en la esquizofrenia, el déficit cognitivo en la bipolaridad comienza a manifestarse desde el primer episodio. Con la repetición de dichos episodios, el déficit tiende a agravarse, aunque en general el coeficiente intelectual se suele mantener.

Los abordajes terapéuticos consisten en la intervención temprana, para minimizar o prevenir los episodios, en la farmacoterapia y en las estrategias psicológicas como la rehabilitación funcional y la remediación cognitiva.

En cuanto a la farmacoterapia, están descriptos los inhibidores de la colinesterasa, como el donepecilo y la galantamina; moduladores del glutamato como la memantina; antagonistas de los esteroides, como la mifepristona; antioxidantes como la N-acetilcisteína; insulina intranasal; agonistas dopaminérgicos (pramipexol); agentes herbales y eritropoyetina. No todas estas alternativas dieron resultados alentadores.

Otros fármacos, que pueden incluso tener un rol en el tratamiento del trastorno bipolar en sí tienen que ver con la modulación del receptor 5HT-7. Uno de ellos es un antidepresivo, la vortioxetina, que tiene estudios favorables en disfunción cognitiva de pacientes depresivos unipolares. Pero no en pacientes bipolares. Distinto es el caso de la lurasidona, que sí tiene un rol definido en este tratamiento. Tiene aprobación de la FDA para el tratamiento de la depresión bipolar tipo I (aún no de las agencias regulatorias europeas) y hay estudios que muestran su eficacia en los trastornos cognitivos de esquizofrénicos y de bipolares.

Hubo algunas mesas con informaciones puntuales interesantes. Particularmente contraintuitivo es el uso de minociclina (¡un antibiótico!) para el tratamiento de los trastornos afectivos, como se expuso en una mesa en que participaron J. Savitz, O. Dean y M. Maos, quienes presentaron ensayos clínicos controlados y randomizados sobre esta molécula como adjunta en el tratamiento de la depresión. El fundamento radica en lo siguiente: se han encontrado elevaciones en mediadores inflamatorios y de estrés oxidativo en individuos con trastornos del ánimo, que se pueden relacionar con un aumento en las traslocaciones en bacterias gram negativas. En consistencia con esto se ha encontrado eficacia en medicamentos antiinflamatorios y antioxidantes para el tratamiento de la depresión. Los antibióticos del grupo de las tetraciclinas son de interés tanto por su acción moduladora del sistema inmunitario







como por sus potenciales efectos sobre el microbioma.

Otro simposio desarrolló el rol de la ketamina y derivados con fines terapéuticos en las mencionadas patologías. Estaba integrado por J. Stone, R. Mc Shane y J. Singh. La ketamina ha mostrado muy buenos y rápidos resultados, aunque de muy breve duración, tanto en depresiones unipolares como en bipolares. Es necesario efectuar aplicaciones endovenosas cada dos o tres días, lo que por supuesto es complicado. Se mostró el estado de las investigaciones sobre su enantiómero, la esketamina, que podría ser administrado por vía intranasal.

E. Vieta, T. Suppes y H. A. Swartz revisaron la categoría de bipolares II en otro interesante simposio, tanto desde el punto de vista clínico como terapéutico. La bipolaridad tipo II suele ser de más difícil diagnóstico que la bipolaridad I. Entre otros motivos, está la superposición de síntomas con otros diagnósticos, la mayor proporción de comorbilidades y ciclación rápida, el hecho de que algunos pacientes pueden virar de bipolares II a bipolares I, y finalmente que existe una relativa carencia de investigaciones en pacientes exclusivamente bipolares II. Esto suele conducir a tratamientos inapropiados, sobre todo si estos pacientes son diagnosticados como depresivos unipolares. Existe el prejuicio de que el trastorno bipolar tipo II es más leve que el tipo I (trastorno "soft"). Sin embargo, esto no es siempre así. Los bipolares II suelen tener más episodios, están más tiempo sintomáticos, sus ciclos son más breves, la recuperación es más lenta, la polaridad predominante depresiva es mayor, y el riesgo de suicidio es similar, o incluso, mayor. Tienen más comorbilidades y presentan similares déficits funcionales y neurocognitivos. No obstante, habría un subgrupo dentro de los bipolares II con menos deterioro funcional y cognitivo, y que responden relativamente bien a los antidepresivos. Precisamente, los antidepresivos pueden ser usados más en bipolares II que en bipolares I, ya que presentan menos probabilidad de viraje, y si éste se produce suele ser a la hipomanía. Habitualmente, las

conclusiones de los estudios sobre depresiones bipolares I suele generalizarse a las tipo II, pero los datos no corroboran esta aproximación. Se concluye que son necesarias guías específicas para el tratamiento de la bipolaridad tipo II.

Uno de los temas trabajados a lo largo del Congreso fue el de la estadificación de los trastornos afectivos, como lo desarrollaron, por ejemplo, I. Hickie, J. Verduijn y R. N. Kupka en una mesa. La estadificación refleja la progresión en etapas de la historia natural de la enfermedad. Este esquema está designado para facilitar el acceso a la ayuda médica de quienes la buscan aunque aún no padezcan la enfermedad, diferencia los estados subsindrómicos de la enfermedad discretamente instalada, complementa la perspectiva diagnosticada tradicional y es una herramienta fundamental para la ejecución de estrategias de intervención temprana. La progresión no es inevitable y el abordaje adecuado puede hacer retrotraer al paciente a un estadio anterior. Cada estadio tiene una estrategia de abordaje adecuada.

El estadio 0 es el aumento de vulnerabilidad a un trastorno psiquiátrico severo. Es asintomático. El estadio 1a implica sintomatología leve o inespecífica, incluyendo déficits neurocognitivos. El 1b ya consiste en sintomatología moderada pero aún subsindrómica, con moderado deterioro funcional y cognitivo. El 2 es el primer episodio del trastorno psiquiátrico. Se manifiesta el síndrome completo con síntomas moderados a severos (primer episodio afectivo o primer brote). El 3a es la remisión incompleta de ese primer episodio. El 3b se corresponde con la recurrencia o recaída del primer episodio, que se estabiliza con tratamiento con la posible persistencia de sintomatología residual. El 3c equivale a múltiples recaídas con tendencia al empeoramiento. El 4, finalmente, es la cronificación del cuadro, con sintomatología y deterioro que no remite con tratamiento. El estadio 0 se aborda mediante psicoeducación, administrada especialmente a la familia. En el 1a se incorpora la psicoterapia y los programas de reducción de con-





sumo de sustancias si lo hubiese. A partir del 1b se incorpora la medicación.

Una mesa, integrada por N. Kapuska, T. Hajek y L. Vedel Kessing, estuvo dedicada a algunos aspectos relacionados con la seguridad del litio. El litio es la droga que acumula más evidencias de efectividad en el trastorno bipolar; incluso es irremplazable en muchos pacientes, pero a veces su uso se encuentra limitado por consideraciones relativas a su seguridad. Dichas consideraciones no siempre están bien fundamentadas. Se revisan los efectos neuroprotectores de las microdosis de litio contenidas en el agua potable, que incluso muestra correlación inversa con las tasas de suicidios. A pesar, de algunas advertencias, el litio no aparece relacionado con el aumento de la insulinoresistencia ni con la aparición de tumores renales, ya sean malignos o benignos.

Numerosos y muy interesantes pósteres se exhibieron durante el congreso. Comentaré algunos de ellos, con preferencia los que estaban orientados a la terapéutica psicofarmacológica.

Se presentó un estudio randomizado de monoterapia de litio versus quetiapina en pacientes con trastornos del espectro bipolar, a cargo de un equipo cuyo primer autor era K. Gao. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar I, bipolar II o bipolar subsindrómico. La muestra total era de 42 pacientes, que fueron randomizados a litio 0.6 a 1.2 mEq/l o quetiapina hasta 300 mg/día. La duración fue 16 semanas. Se encontró que no había diferencia significativa entre el litio y la quetiapina en cuanto a la tasa de discontinuación, aunque la quetiapina mostró mayor adherencia. Tampoco había diferencias en la eficacia en depresión, ansiedad, manía/hipomanía, calidad de vida e impacto de los efectos colaterales. Hubo un significativo descenso de los niveles de colesterol en el grupo de litio comparado con el de quetiapina, pero no en otros marcadores de laboratorio. El modesto tamaño de la muestra genera dudas sobre la generalizabilidad de las conclusiones.

La clozapina, como es sabido, ha mostrado alta eficacia para la esquizofrenia, pero ha sido muy poco estudiada en los trastornos efectivos. Un equipo turco encabezado por A. Cansiz presentó una investigación en 56 pacientes internados, y encontró que esta droga, en monoterapia o en combinación con otros fármacos mostró que es eficaz y segura para el trastorno bipolar resistente a otros tratamientos.

Hubo un póster referido a la terapia electroconvulsiva que describía una revisión sistemática sobre su efecto en los episodios mixtos. Su primera autora era Raquel Mergulhao de Carvalho. La literatura sobre ese tema es muy limitada y no se encontraron estudios randomizados, pero el método parece ser efectivo para el tratamiento de episodios mixtos como alternativa para pacientes resistentes a la farmacoterapia.

Un pequeño estudio sobre paliperidona fue presentado por M. Garnica y colaboradores. Se observó la evolución de 68 pacientes que padecían esquizofrenia o trastornos del ánimo. Se observa mejoría sintomática con buena adherencia y perfil de efectos colaterales poco significativo.

Más atención mereció la cariprazina, droga recientemente aprobada por la FDA (2015) para la esquizofrenia y los episodios maníacos y mixtos de los bipolares tipo I. Es un agonista parcial de los receptores D2, D3 y 5HT1A. Un análisis post-hoc de esta droga en bipolares I conducido por W Earley y equipo encontró que en general era bien tolerada, aunque aparecieron significativas tasas de acatisia. Se mostró efectiva en dosis de 3 a 6 mg, las aprobadas por la FDA. Un análisis de las tasas de respuesta y remisión en manía bipolar I de 3 estudios de fase II y III, a cargo de S. Durgam y colaboradores, arrojó resultados similares.

Un póster reflejó el estado de situación de la cariprazina en depresión bipolar. Un análisis post-hoc de dos estudios controlados, randomizados y a doble ciego fue realizado por un equipo a cargo de L. Yatham. Esta droga se mostró efectiva en uno de los dos es-

tudios, pero en el otro no se encontró diferencia significativa con el placebo, por lo que los autores suponen que esto se debió a la elevada respuesta al placebo que mostraban los pacientes.

También hubo una **importante presencia de la lurasidona**. Uno de los pósteres, firmado por M. Thase y colaboradores, exponía un análisis post-hoc de un estudio controlado continuado por otro estudio extendido en el largo plazo sobre lurasidona en el tratamiento de los trastornos de sueño relacionados con la depresión bipolar. Estos síntomas tienen una gran importancia, ya que la mayoría de los pacientes (más del 70%) los presentan, y son un relevante marcador de la evolución de la enfermedad. La lurasidona redujo significativamente la sintomatología mencionada; esto tenía un notorio impacto en la recuperación sintomática y funcional de los pacientes.

Otra presentación, a cargo de A. Swann y otros autores examinaban el efecto de la lurasidona en el trastorno depresivo mayor con síntomas mixtos, sin irritabilidad, conforme a la clasificación del DSM-5, aunque se trata de un análisis post-hoc de datos de pacientes que reunían criterios de depresión mayor con dos o tres síntomas maníacos. En 6 semanas, la lurasidona mejoró significativamente a estos pacientes, tanto los que presentaban irritabilidad como los que no.

También se presentaron pósteres examinando la efectividad de la lurasidona asociada al litio o al valproato (versus estas últimas drogas + placebo).

Uno de ellos, expuesto por M. Tohen y otros mostraba los resultados reunidos de dos estudios controlados y randomizados. Los resultados fueron significativamente mejor para la lurasidona, con una baja tasa de discontinuación por efectos adversos, lo que sugiere una buena tolerabilidad. Fue mínimo el impacto en el peso y los parámetros metabólicos.

La lurasidona asociada a litio fue testeada para la prevención de recurrencias en pacientes con trastorno bipolar I en un estudio

conducido por J. Calabrese y otros autores. Se trata de un estudio controlado doble ciego y randomizado, multicéntrico, que logró enrolar 962 pacientes en Estados Unidos, Sudamérica y Europa. En comparación con el litio o valproato más placebo, esta asociación se asoció con un 29% de reducción de riesgo de recaída en cualquier evento afectivo.

Dejo para el final los dos pósteres presentados por autores argentinos.

Un equipo encabezado por Enzo Guzzo investigó el impacto en los profesionales del suicidio de los pacientes. Fue encuestada una muestra de profesionales de los que el 42.9 % eran psiquiatras. Un 50.06% de los entrevistados tuvo pacientes que se suicidaron, principalmente los psiquiatras. La mayoría cambiaron su práctica clínica. En primer lugar, cambiaron su modo de evaluación, especialmente interrogando más sobre ideación suicida. Con respecto al tratamiento, la mayoría se inclinó por un mayor trabajo interdisciplinario. Un 11.9% reportó que tuvo que hacer un tratamiento a raíz del suicidio de un paciente. La amplia mayoría (77.7%) afirmó que no había recibido suficiente entrenamiento sobre el suicidio. El segundo póster, a cargo de Carlos Vinacour y otros, era sobre talleres de psicoeducación para familiares de pacientes bipolares en los que se incluyó un "paciente experto". Se detectó un elevado nivel de sobrecarga en los cuidadores, generalmente familiares convivientes, pero también algunos familiares no convivientes. El trabajo en los talleres conllevó disminución en la sobrecarga, que se evidenció en el descenso de los niveles de estrés relacionados con el cuidado, y también el descubrimiento de herramientas para mejorar dicho cuidado.

Esta reseña dista mucho de ser exhaustiva, pero creo que testimonia holgadamente que este Congreso valió la pena. Muchas de las enseñanzas vertidas en él pueden aplicarse provechosamente en la relación con los pacientes y en la selección de nuevas lecturas.





# LURAP

Lurasidona

El equilibrio es posible.

# LURAP

Lurasidona

El equilibrio es posible.



#### Presentaciones

**Lurap 20 Comprimidos recubiertos:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Lurap 40 Comprimidos recubiertos:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Lurap 60 Comprimidos recubiertos:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

**Lurap 80 Comprimidos recubiertos:** Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Farmacovigilancia: Como todo producto de reciente comercialización, Lurap se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos.

INVESTI

