

Triple estrategia de potenciación en el tratamiento de la depresión bipolar severa: venlafaxina-agomelatina-quetiapina

Triple-potential strategy in the treatment of severe bipolar depression: venlafaxine-agomelatine-quetiapine

Beatriz Plasencia-García de Diego*, Alicia Quirós López**, Rafael Lara Flores**, Sergio Ruiz Doblado***

Recibido: 01/06/2015

Aceptado: 30/06/2015

Resumen

El tratamiento de la fase depresiva del Trastorno Bipolar ha recibido, hasta ahora, escasa atención en la investigación clínica. Todas las guías más utilizadas consideran adecuada, inicialmente, la optimización de dosis. En caso de falta de respuesta, respuesta incompleta o síntomas depresivos severos, la sustitución del fármaco o la terapia de combinación son opciones posibles, pero no todas las guías proporcionan criterios claros sobre la elección de los fármacos, la duración del tratamiento o el período de tiempo necesarios para evaluar la falta de respuesta. Las estrategias de combinación y potenciación suponen por tanto, en la actualidad, un tema controvertido, dada la posibilidad de virajes, inducción de hipomanía-manía o ciclación rápida.

Presentamos un caso clínico de depresión bipolar grave con síntomas psicóticos que evoluciona hacia el estupor depresivo. Tras varias estrategias de potenciación fallidas, se obtiene finalmente la eutimia con la triple combinación venlafaxina-agomelatina-quetiapina, sin inducción de viraje o ciclación. Se discuten, al hilo del caso, los mecanismos fisiopatológicos y neuroquímicos potencialmente implicados en la respuesta.

Palabras clave: Depresión-Bipolar. Antidepresivos. Combinación.

*Facultativo Especialista de Área Psiquiatría, Unidad de Agudos, Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla).

**Médico interno residente Psiquiatría. Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla).

***Director Unidad de Gestión Clínica Psiquiatría. Hospital de la Merced, Osuna (Sevilla).

Correspondencia: Dra. Beatriz Plasencia-García de Diego

Servicio de Psiquiatría. Hospital de la Merced.

Avda. Constitución, 2

41640 Osuna (Sevilla). España.

E-mail: dra.plasencia@gmail.com

Declaración de intereses: *El presente artículo ha sido diseñado y redactado por los autores sin conflictos de intereses financieros o de otra índole. Beatriz Plasencia-García de Diego ha actuado como speaker para Janssen-Cilag y Lundbeck. Alicia Quirós-López y Rafael Lara-Flores no declaran conflictos de intereses. Sergio Ruiz-Doblado ha actuado como speaker para Janssen-Cilag, Bristol Myers & Otsuka Pharmaceuticals, Lundbeck, Eli-Lilly, Servier, Almirall-Prodesfarma y Pfizer; como consultor para Health Care Advisory Board (Canadá) y LeadPhysician (UK), y como referee para las revistas Rev. Española Salud Pública, C. Med. Psicosom., BioMed Central, JEADV y Clinical Drugs Investigation.*

Summary

The treatment of depressive episodes in Bipolar Disorder have received a scarce attention in clinical research. Current used Practice Guidelines consider dose-optimization as first-line treatment strategy. When clinical response is insufficient or when depressive symptomatology is severe, both drug substitution or combination therapy are possible options. However, clear clinical criteria about drug selection; duration of treatment; or nonresponse duration time for changing, had been not proposed by Guidelines. Combination and potentiation strategies are nowadays a controversial subject, focused on complications as possible hypomania induction, switching or rapid ciclation.

We present a case-report of severe bipolar depression with delusional symptoms (depressive stupor). Several potentiation strategies of treatment were implemented. We obtained maintained resolution and euthymia with a triple-treatment combination (venlafaxine-agomelatine-quetiapine), without hypomania induction or switching. Physiopathological and neurochemical basis of response are discussed.

Key words: Bipolar-Depression. Antidepressants. Combination.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la fase depresiva del Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) es complejo. Sin embargo, es esta una entidad que ha recibido escasa atención en la investigación clínica, a pesar de que se estima que los pacientes con trastorno bipolar pasan más del 30 % del tiempo depresivos (frente a un 9 % de periodo en manía). En los casos en que el paciente está en tratamiento basado en la evidencia por su TAB, todas las guías consideran adecuada la optimización de dosis. En caso de falta de respuesta o síntomas depresivos graves, la sustitución del fármaco o la terapia de combinación son opciones posibles, pero no todas las guías proporcionan criterios claros sobre duración del tratamiento agudo de la depresión o sobre el periodo de tiempo necesario para evaluar la respuesta parcial o la falta de respuesta con la optimización, combinación o sustitución. La adición de antidepresivos se ha convertido en un tema controvertido, dada la relación de estos con virajes y ciclaciones rápidas. La mayor parte de las guías recomiendan ISRS y Bupropion, recogiendo algunas el uso de Venlafaxina.

El presente caso viene a ilustrar el manejo clínico de un caso de depresión bipolar grave con síntomas psicóticos que llega a alcanzar el estu-
por depresivo, y que nos lleva a una estrategia de combinación y potenciación que incluye la Agomelatina, fármaco del que hasta la fecha hay poca

evidencia en relación al uso en este grupo de pacientes.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 59 años de edad que ingresa en Unidad de Hospitalización de Psiquiatría ante descompensación psicopatológica.

– Socio biografía: Baja escolarización alcanzada. Dedicada a tareas domésticas y del campo. Casada, con 2 hijos.

– Antecedentes personales médicos no psiquiátricos: Sobrepeso grado III. No alergias ni RAM conocidas.

– Antecedentes personales psiquiátricos a raíz de una valoración psiquiátrica privada en 2010, tras lo que se describe por parte de la familia un cuadro compatible con un episodio depresivo. Tras este episodio, describen otros compatibles con periodos limitados (4-10 días) de hipomanía, de moderada repercusión conductual. Orientación diagnóstica inicial de ciclotimia, en tratamiento con Lamotrigina 100mg/24h y Quetiapina 200mg/24h.

Nunca ingresos previos.

Estado previo al ingreso (obtenido tras recuperación clínica de la paciente y mediante entrevistas con la familia, dificultadas por bajo nivel educativo): la paciente reconoce que varias sema-

nas antes del ingreso había comenzado con clínica de corte depresivo, ánimo triste, disminución de la capacidad hedónica, tendencia al aislamiento y abandono de las tareas domésticas. De forma autónoma, decide retirar el tratamiento prescrito. A los pocos días, la familia relata cómo la paciente comienza a presentar inquietud psicomotriz progresiva, conductas desorganizadas, discurso incomprensible e insomnio global. Esto motiva la asistencia de urgencias. La exploración psicopatológica refleja desorientación temporal, orientada en espacio y personal, con inquietud psicomotriz, atención fatigable, alta distraibilidad, discurso ocasionalmente incomprensible verbalizando temática delirante de perjuicio y alucinaciones auditivas. Labilidad afectiva con reactividad ambiental del humor conservada. Insomnio global. Se decide su ingreso con carácter involuntario, reinstaurando inicialmente la medicación habitual.

Evolución a lo largo del ingreso: en las primeras 72 horas del ingreso, persiste la clínica referida, aunque con desaparición de la inquietud, encontrándose tranquila en la unidad y durante las entrevistas, pero con marcada labilidad afectiva. Todo ello motiva la solicitud de pruebas complementarias (TAC, RNM, Hemograma, Bioquímica y Serología) y petición de interconsulta a Medicina Interna, lo que permite descartar patología orgánica como responsable del cuadro clínico.

Pruebas complementarias:

– TAC Craneal y RNM con y sin contraste: sin alteraciones significativas

– DOPPLER Troncos Supraaórticos: “no se aprecian placas de ateroma evidentes ni áreas de estenosis significativas en los trayectos vasculares valorados”.

– Hemograma y Bioquímica sin hallazgos significativos

– Orina normal

– Perfil tiroideo: TSH y T4 normal.

– Vitamina B12 y Ácido Fólico en rango.

– Serología: Ac. VHC, Anti VIH y Sífilis, negativos. Hallazgo analítico de VHB positivo con DNA negativo.

Tras el despistaje de organicidad, se decide aumentar el tratamiento con Quetiapina de acción pro-

longada a 600mg/día (de forma progresiva) y la retirada del tratamiento con Lamotrigina. La evolución sin embargo no resulta favorable, y en los días siguientes la paciente se encuentra en un estado de estupor depresivo, con disminución de la reactividad al entorno, enlentecimiento psicomotriz, progresiva disminución del lenguaje espontáneo, respondiendo tan solo con monosílabos a preguntas sencillas y concretas, y ecopraxias. Desarrolla movimientos estereotipados reiterativos (se tira de la ropa, se frota las manos, pasa las manos sobre la mesa como si la estuviera limpiando...). Se decide tratamiento en dosis crecientes de antidepresivos en combinación hasta alcanzar Venlafaxina 300mg/24h + Mirtazapina 30mg/24h, asociados a Quetiapina 1000mg/24h.

La mejoría clínica comienza a tener lugar en la quinta semana desde la fecha de ingreso, de forma lentamente progresiva, encontrándose la paciente orientada en las tres esferas, con recuperación del lenguaje espontáneo e independencia funcional. Persiste enlentecimiento psicomotriz y poca reactividad emocional. La paciente verbaliza cogniciones depresivas e ideas delirantes de perjuicio en relación con los familiares, reconociendo estado de ánimo bajo. Progresivamente el discurso se hace cada vez más abundante, adquiriendo un cierto carácter saltígrado (respondiendo a estímulos internos y externos), aunque persistiendo el tono de voz monocorde. En las siguientes 48 horas la evolución es hacia la verborrea, con discurso saltígrado, pérdida de los límites sociales, realizando bromas a los demás pacientes y al personal de sala. Reconoce “estar muy bien” de ánimo. En ningún momento llega a objetivarse inquietud motriz marcada y mantiene adecuado descanso nocturno. Se decide reducción progresiva del tratamiento antidepresivo e inicio de tratamiento con Valproato sódico de acción prolongada 1.000 mg/d. La eutimia se alcanza en 7 días.

Dada la *evolución* tórpida del cuadro, se decide alta al Hospital de Día para completar reajuste farmacológico bajo vigilancia estrecha, donde encontrándose eutímica, con el sueño y el apetito regularizados y con nivel de funcionamiento psicosocial progresivamente creciente. En tratamiento con Venlafaxina 150mg/24h, Quetiapina de acción prolongada 400mg/24h y Valproato sódico de acción prolongada 1.000 mg/24h.

Tras una semana de seguimiento en Hospital de Día y sin haberse evidenciado síntomas de descompensación, se produce un nuevo ingreso ante aparición de ideación delirante de perjuicio, que responde rápidamente al incremento de Quetiapina a 800mg/24h. En las primeras 48 horas del ingreso la paciente presenta enlentecimiento psicomotor, hipomimia, escaso discurso espontáneo en tono bajo y monocorde. La paciente reconoce marcada apatía y anhedonia y verbaliza deseos de muerte. Dados los antecedentes clínicos de la paciente se opta por una estrategia de potenciación antidepressiva con Agomelatina 25mg/24h + Venlafaxina 225mg/24h, añadida a la medicación antimaníaca. La respuesta es muy favorable alcanzando la eutimia en 8 días con abolición de la sintomatología psicótica, lo que permite el alta a Hospital de Día.

El *alta* del Hospital de Día tiene lugar a los 2 meses, tras recuperación funcional completa (autoevaluada por la paciente y entorno familiar), manteniéndose el mismo tratamiento.

Juicio Clínico:

- Estupor depresivo con síntomas psicóticos, en remisión completa.
- Trastorno Afectivo Bipolar (F 31.5, CIE-10).

DISCUSIÓN

En el caso que se presenta, la rápida evolución hacia un cuadro de estupor depresivo con síntomas psicóticos, lleva a plantearse la adición de fármacos antidepressivos, optando por la combinación con Quetiapina desde un inicio. La Quetiapina se convirtió en el primer fármaco en conseguir indicación específica en Europa para el tratamiento de la depresión bipolar, gracias a su capacidad para actuar sobre los tres sistemas de neurotransmisores implicados en la neurobiología de la depresión (Roberts *et al*, 2015) (Munneer, 2015). Así, induce un incremento en la liberación de dopamina prefrontal gracias a su acción antagonista 5-HT_{2A}, agonista parcial 5-HT_{1A} y antagonista alfa₂ adrenérgica. La neurotransmisión serotoninérgica mejora mediante el aumento de la densidad de receptores 5-HT_{1A} en el córtex prefrontal y el antagonismo 5-HT_{2A} y alfa₂ adrenérgico. El incremento de la noradrenalina lo realiza fundamentalmente a través de su principal metabolito activo, la norquetiapina, que actúa como antago-

nista 5-HT_{2C} y es un potente inhibidor del transportador de la noradrenalina. En cuanto a la eficacia antidepressiva de Venlafaxina, esta ha sido ya sobradamente demostrada, así como la seguridad que se alcanza incluso con dosis altas, necesarias para alcanzar la potenciación noradrenérgica (Ruiz-Doblado, 1997) (De la Gándara *et al*, 2002) (De la Gándara *et al*, 2005a) (De la Gándara *et al*, 2005b) (Ruiz-Doblado *et al*, 2009) (Blier, 2010) (Ruiz-Doblado *et al*, 2010). Resulta además un fármaco que presenta interacciones clínicamente poco relevantes al ser un inhibidor débil del isoenzima CYP2D6 y carecer prácticamente de acción sobre CYP1A2, CYP3A4 y DYP2C7. La Mirtazapina es un fármaco dual de acción serotoninérgica y noradrenérgica a través del bloqueo de los receptores alfa₂, por lo que resulta una inteligente estrategia de combinación demostrada en depresiones unipolares resistentes (De la Gándara *et al*, 2002) (De la Gándara *et al*, 2005a) (De la Gándara *et al*, 2005b) (Ruiz-Doblado *et al*, 2010). Gracias a esta combinación se logra la resolución del episodio depresivo grave así como la abolición de la sintomatología psicótica. Sin embargo, la paciente vira hacia un estado de hipomanía leve de corta duración, que motiva la reducción del tratamiento antidepressivo (retirada de Mirtazapina y disminución de Venlafaxina a 150mg/24h) y la instauración de tratamiento con Valproato.

A pesar del cambio, en poco más de una semana tras el alta de la unidad de hospitalización, tiene lugar una nueva recaída depresiva, quizás en relación con la reducción precoz de antidepressivos, lo que nos hace apostar por la combinación con Agomelatina. La Agomelatina es una agonista de los receptores de melatonina (MT₁ y MT₂), lo que le otorga efectos cronobióticos sobre el sistema circadiano, y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C}, gracias a lo cual aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina en la corteza prefrontal. Ha sido demostrada su eficacia frente a placebo y presenta una eficacia similar en comparación con otros antidepressivos (Kennedy & Rizvi, 2010) (Demytaenaere, 2011) (Taylor *et al*, 2014). Este nuevo antidepressivo presenta además un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, no describiéndose cambios en el peso (de especial interés en esta paciente debido al sobrepeso que presenta) ni sedación remarcables, no

habiéndose observado alteraciones significativas de la presión arterial ni de la frecuencia cardíaca. Algunos estudios abiertos, realizados con Agomelatina como complemento del tratamiento con Litio o Valproato, han demostrado buena eficacia y tolerabilidad, sin haberse evidenciado inversión de fase o inducción de hipomanía (Calabresse *et al*, 2007) (Tiuvina & Smimova, 2012) (Fomaro *et al*, 2013). Se han comunicado también casos de buena respuesta de la combinación Venlafaxina-Agomelatina (Dahale *et al*, 2014), aunque la literatura es aún escasa con esta estrategia de potenciación. Nuestro caso clínico viene a completar la poca información disponible hasta la fecha sobre el uso de Agomelatina en pacientes con trastorno bipolar, habiéndose obtenido una remisión rápida de la clínica depresiva mediante la combinación Venlafaxina (225mg/24h) + Agomelatina (25mg/24h) + Valproato (1g/24h) + Quetiapina (800mg/24h), sin que hayan tenido lugar viraje ni hipomanía inducidas, y sin efectos secundarios clínicamente significativos, lográndose una correcta adherencia al tratamiento.

Dos meses después del alta de hospitalización, la paciente permanece eufórica y con recuperación funcional completa.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hebert C, Bergeron R.** (2010). Combination of antidepressants medications from treatment initiation for major depressive disorder: A double-blind randomized study. *American Journal of Psychiatry*; 167: 281-8.
2. **Calabrese JR, Guelfi JD, Perdrizet-Chevallier C.** (2007). Agomelatine Bipolar Study Group. Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disorders*; 9: 628-35.
3. **Dahale AB, Narayanaswamy JC, Venkatasubramanian G, Bagewadi V.** (2014). Successful use of agomelatine and venlafaxine combination in major depression. *General Hospital Psychiatry*; 36: 1e3.
4. **De la Gándara J, Aguera L, Ferre F, Rojo JE, Ros S** (Grupo GEAA) (2002). Tolerabilidad y eficacia de la terapia de combinación de antidepressivos. *Actas Españolas de Psiquiatría*; 30: 75-84.
5. **De la Gándara J, Aguera L, Rojo JE, Ros S, de Pedro JM.** (2005a). Use of antidepressants combinations: Which, when and why? Results of a spanish survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; Suppl. 428: 32-6.
6. **De la Gándara J, Aguera L, Rojo JE, Ros S, de Pedro JM.** (2005b). Neuropharmacological basis of combining antidepressants. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; Suppl. 428: 11-36.
7. **Demyttenaere K.** (2011). Agomelatine: a narrative review. *European Neuropsychopharmacology*; 21 Suppl 4: S703-9.
8. **Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D, De Pasquale C, Tabaton M, Martino M.** (2013). Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatric Diseases Treatment*; 9: 243-51.
9. **Kennedy SH, & Rizvi SJ.** (2010). Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: potential for clinical effectiveness. *Central Nervous System Drugs*; 24: 479-99.
10. **Muneer A.** (2015). Pharmacotherapy of bipolar disorder with quetiapine: a recent literature review and an update. *Clinical Psychopharmacology & Neuroscience*; 13: 25-35.
11. **Roberts RJ, Lohano KK, El-Mallakh RS.** (2015). Antipsychotic as antidepressants. *Asia & Pacific Psychiatry*; doi: 10.1111/appy.12186.
12. **Ruiz-Doblado S.** (1997). Hacia una nueva generación de antidepressivos: venlafaxina. *Farmacoterapia*; 6: 1-13.
13. **Ruiz-Doblado S, Rueda-Villar T, Casillas-Lara ML.** (2009). High-dose venlafaxine in delusional and severely depressed patients. *Journal of Psychopharmacology*; 23: 859-60.
14. **Ruiz-Doblado S, Rueda-Villar T, Zurita-Gotor P, Sanz-Cortés S.** (2010). Venlafaxine plus mirtazapine as first line treatment for melancholia: preliminary results. *Journal of Psychopharmacology*; 24: 1837.
15. **Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O.** (2014). Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *British Medical Journal*; 348: 1888-1898.
16. **Tiuvina NA & Smirnova VN.** (2012) A comparative evaluation of the efficacy of valdoxan (agomelatine) in recurrent depression and bipolar affective disorder. *Zhurnal Nevrol Psikhiatrii Im SS Korsakova*; 112: 53-60.