

# Avances en Urgencias Psiquiátricas

## Dirección científica:

Ana M. González-Pinto Arrillaga

Jefe de Servicio de Investigación.

Coordinadora asistencial (Jefe Clínico), Hospital Universitario de Álava.

Profesora de la Universidad del País Vasco (acreditada Catedrática ANECA). CIBERSAM.

## SUMARIO

Num. 1 / Enero 2015

### PRESENTACIÓN

La manía es la urgencia psiquiátrica por antonomasia

*A.M. González-Pinto Arrillaga*

### COMENTARIO DE LA LITERATURA INTERNACIONAL

Episodios maníacos según presencia o ausencia de rasgos depresivos

*E. Vieta y M. Martínez Cengotitabengoa*

### ARTÍCULO ORIGINAL

Ansiedad, activación y agitación psicomotriz en el trastorno bipolar

*I. Zorrilla, E. Basterreche, P. López,*

*M. Sáenz y A.M. González-Pinto Arrillaga*

### PRÁCTICA CLÍNICA

Manejo de la agitación psicomotriz.

¿Podemos disminuir las sujeciones mecánicas?

*I. Zorrilla y P. Pérez Arrieta*



© 2015 ELSEVIER ESPAÑA, S.L.U.

Avda. Josep Tarradellas, 20-30. 08029 Barcelona.  
Zurbano, 76. 28010 Madrid.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material.

Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Los contenidos pueden no coincidir necesariamente con la documentación científica o ficha técnica correspondiente aprobada por las autoridades sanitarias competentes para algunos medicamentos, recomendándose su contraste con la mencionada información. Ferrer se limita exclusivamente a la publicación y difusión de este material.

Depósito legal: B 892-2015



# PRESENTACIÓN

## La manía es la urgencia psiquiátrica por antonomasia

Ana González-Pinto Arrillaga

Jefe de Servicio de Investigación.

Coordinadora asistencial (Jefe Clínico), Hospital Universitario de Álava.

Profesora de la Universidad del País Vasco (acreditada Catedrática ANECA). CIBERSAM.

De todos los temas posibles para la edición de este número, había uno de especial importancia en la asistencia psiquiátrica: la atención urgente. Las urgencias psiquiátricas constituyen muchas veces situaciones clínicas de riesgo para pacientes o para terceros. Para la sociedad, la posibilidad de ser atendido de urgencia es uno de los mayores logros del estado de bienestar. Dentro de las atenciones urgentes, la manía es la urgencia psiquiátrica por antonomasia. Pocos trastornos psiquiátricos requieren una atención tan inmediata, eficaz e intensiva. Su diagnóstico se establece mediante sistemas internacionales, realizados de momento por consenso de expertos. En el caso del DSM-V se han producido algunos cambios relevantes que se mencionan en este número monográfico. Concretamente vamos a abordar la importancia de la activación para el diagnóstico de manía, y los cambios realizados en los criterios de los episodios mixtos.

El primer tema, el de la activación, es tratado en el artículo original que presentamos. La activación aparece en el polémico DSM-V como requisito para el diagnóstico de la manía. Es cierto que la activación es un elemento nuclear de la manía, consecuencia de una desinhibición global, incluyendo los sistemas de motivación y de recompensa, pero también consecuencia de una desinhibición motora. El DSM 5 ha sido más exigente con el diagnóstico de manía que el DSM IV. Recordando los criterios diagnósticos, el DSM IV exigía la presencia de euforia o irritabilidad al menos durante 7 días, junto con otro conjunto de síntomas. La propuesta de los expertos era sustituir la euforia o irritabilidad por la activa-

ción. Esta propuesta estaba justificada porque la irritabilidad es poco específica, estando presente en muchos trastornos psiquiátricos. La euforia es más específica, pero son muchísimos los casos de manía, especialmente si son episodios graves, que no cursan con euforia. El aumento de actividad es más específico que la irritabilidad y más sensible que la euforia, como se ha demostrado recientemente (Arrasate et al, 2013). Sin embargo la decisión final del DSM 5 fue exigir ambos (euforia o irritabilidad y activación) para el diagnóstico de manía.

Concretamente el artículo original se centra en las relaciones de la ansiedad y la activación con el trastorno bipolar y también con la inquietud psicomotora.

Resulta curioso que la ansiedad sea reconocida como un síntoma que puede acompañar a la manía, y que le confiere gravedad. Algunos autores clásicos como Emil Kraepelin si habían tenido esta visión: en su capítulo formas mixtas, uno de las formas era la manía ansiosa. Sin embargo, otras aproximaciones situaban a la ansiedad más cerca de las neurosis o trastornos menores, con lo que los clínicos tendían a valorar a los pacientes con ansiedad como menos graves. Lo cierto es que una vez puesto el foco sobre la ansiedad, se ha podido constatar que casi la mitad de las manías presentan este síntoma.

El caso clínico que presentamos para ilustrar las relaciones entre activación, inquietud y agitación psicomotriz es el de una mujer con un cuadro de agitación psicomotriz. Es fácil entender la angus-

tia que la agitación puede producir en pacientes y familiares. El objetivo del tratamiento urgente es, además de iniciar el abordaje terapéutico del episodio, poner todos los medios para que el paciente esté seguro, evitando conductas de riesgo que puedan poner en peligro su vida, sus bienes o sus relaciones. La seguridad del paciente maniaco está muy comprometida debido a la desinhibición de la conducta y de la motricidad. La activación, y la falta de juicio pueden conducir a comportamientos de elevado riesgo, que son tan frecuentes e importantes que forman parte de la definición del trastorno.

Un objetivo terapéutico, por lo tanto, es conseguir que la inquietud, que puede llegar hasta la agitación psicomotriz, tenga la mínima duración posible, y exija la mínima restricción física. La sujeción mecánica es una técnica adecuada para el control de la conducta cuando no existen alternativas. En los hospitales se utiliza siempre de acuerdo con un protocolo que exige una vigilancia periódica y una valoración continuada de la clínica del paciente, procurando disminuir al máximo la duración de la contención. El tratamiento se realiza por lo tanto con las máximas garantías. No obstante, se ha recomendado por la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organisations que se deben evaluar estrategias terapéuticas alternativas.

En el caso clínico se presenta un cuadro de desinhibición de la conducta, inquietud y agitación psicomotriz, que no cedieron tras la administración de tres antipsicóticos diferentes. Fue necesaria la contención mecánica de forma intermitente durante una semana, sin mejorar el trastorno. Por ello se realizó un planteamiento terapéutico nuevo, y meditado. Se trataba de una joven de 19 años, con buen ajuste premórbido, y con un primer episodio maniforme. A pesar de que todos estos datos hacían pensar en una posible buena evolución, la paciente tenía antecedentes familiares directos de esquizofrenia, siendo una paciente en alto riesgo de enfermedad mental grave. El tratamiento planteado combinó la administración de loxapina inhalada con la administración de sales de litio y clozapina. Con este tratamiento se produjo una mejoría clínica suficiente para poder combinar el tratamiento farmacológico con una aproximación psicoterapéutica que incluía psicoeducación y prevención de estrés. La paciente pudo ser dada de alta, y actualmente está en tratamiento ambulatorio.

En cuanto a los trastornos mixtos, los dos artículos que recogemos en este número abordan el tema desde dos perspectivas diferentes. El comentario

al artículo original de Eduard Vieta, que realizan él mismo y Mónica Martínez Cengotitabengoa, es especialmente interesante porque recoge los síntomas depresivos durante la manía, presentes o no según la opinión de los pacientes. El 40% tenía episodios mixtos. Tal y como se ha encontrado en otros trabajos estos episodios son más graves, y tienen un menor tiempo libre de síntomas. Un hallazgo especialmente interesante de este estudio es la asociación entre episodios mixtos, ansiedad y agitación.

El DSM-V ha cambiado el diagnóstico de los episodios mixtos, flexibilizándolo. Los dos artículos recogen este hecho y lo discuten ampliamente. En el caso de la manía con síntomas mixtos el diagnóstico puede hacerse con la presencia de tres síntomas de un listado de 6, que incluyen el humor depresivo y la falta de interés, junto con la falta de energía, ideas de culpa, enlentecimiento psicomotor e ideación suicida. Este cambio es el resultado de un esfuerzo de los investigadores en trastorno bipolar, que durante décadas hemos señalado que el umbral para el diagnóstico de los episodios mixtos era demasiado elevado tanto en el DSM-IV como en su edición revisada. Con el DSM-IV era necesario cumplir criterios diagnósticos de depresión mayor, además de criterios completos de manía. Al haber un umbral tan elevado, muchos casos con síntomas mixtos no se beneficiaban de un abordaje temprano e intensivo, con la consiguiente pérdida de salud. Ha sido un largo recorrido desde la década de los 90 hasta este año 2014, pero el resultado final, aunque no es perfecto, mejora con respecto a la situación previa. Otro cambio es la posibilidad de diagnosticar “con síntomas mixtos” episodios depresivos bipolares, e incluso unipolares, junto con episodios hipomaniacos. Aún queda por conocer qué repercusiones terapéuticas pueden tener estos cambios, que sin duda contribuirán a mejorar el conocimiento de la enfermedad bipolar.

## Bibliografía

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Arrasate M, González-Ortega I, Alberich S, Gutierrez M, Martínez-Cengotitabengoa M, Mosquera F, et al. Affective dimensions as a diagnostic tool for bipolar disorder in first psychotic episodes. *Eur Psychiatry*. 2014;29:424-30.
- González-Pinto A, Ballesteros J, Aldama A. Principal components of mania. *J Affect Disord*. 2003;76:95-102.
- González-Pinto A, Galán J, Martín-Carrasco M, Ballesteros J, Maurino J, Vieta E. Anxiety as a marker of severity in acute mania. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126:351-5.
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. [www.jointcommission.org](http://www.jointcommission.org)

## COMENTARIO DE LA LITERATURA INTERNACIONAL

### Episodios maníacos según presencia o ausencia de rasgos depresivos

Eduard Vieta<sup>a</sup> y Mónica Martínez Cengotitabengoa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Jefe de Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínic, Barcelona.

<sup>b</sup>Investigadora posdoctoral en CIBERSAM. Profesora de la UNED, Vitoria.

Vieta E, Grunze H, Azorin JM, Fagiolini A. Phenomenology of manic episodes according to the presence or absence of depressive features as defined in DSM-5: results from the IMPACT self-reported online survey. *J Affect Disord.* 2014;156:206-13.

#### RESUMEN

Este artículo se basa en un estudio multicéntrico e internacional en el cual 700 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar completaron un cuestionario on line de 54 ítems con el fin de recabar información sociodemográfica y clínica. Entre los datos clínicos recogidos en el cuestionario el paciente contesta a varios ítems relacionados con la presencia de sintomatología depresiva en el contexto de un cuadro maníaco, en función de lo cual son clasificados en 2 grupos: pacientes con manía mixta y pacientes con manía pura. De los 6 síntomas que la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) considera para el diagnóstico de manía mixta, 4 de ellos se exploran en el cuestionario. El objetivo del estudio fue comparar la fenomenología de ambos tipos de episodios.

Los autores encuentran que los pacientes con manía mixta presentaban:

- Mayor probabilidad de haber sido diagnosticados en los últimos 5 años (inicio más reciente de la enfermedad).
- Mayor probabilidad de que el primer episodio de la enfermedad también hubiese sido de manía con síntomas depresivos.
- Menor frecuencia de presentar episodios maníacos puros en el transcurso de la enfermedad.

- Tenían períodos más cortos libres de cualquier tipo de síntomas que los pacientes del grupo de manía pura.
- Mayor incidencia de ansiedad con síntomas de agitación.

El trabajo apoya el uso de los criterios DSM-5 para el diagnóstico de episodios mixtos y su valor tanto en la práctica clínica como en investigación, y demuestra la frecuencia y relevancia de la agitación, en todo su espectro de gravedad, desde la más leve hasta la más grave, en el trastorno bipolar y sus formas mixtas.

#### COMENTARIO

El artículo aborda un tema de gran relevancia en psiquiatría en la actualidad como es el cambio en el diagnóstico de los episodios mixtos en la nueva edición del DSM-5<sup>1</sup> de la American Psychiatric Association. En la anterior versión del manual, el DSM-4<sup>2</sup>, el diagnóstico de episodio de manía mixta se basaba en la ocurrencia simultánea durante una semana o más de sintomatología maníaca y depresiva. Sin embargo, el DSM-5 utiliza lo que se ha denominado “especificador de manía mixta” para diagnosticar un episodio mixto que considera que se necesita la presencia de al menos 3 de los siguientes síntomas depresivos en el contexto de un episodio maníaco:

- Humor depresivo.
- Falta de interés.
- Sentimientos de culpa.
- Falta de energía.
- Ideación suicida.
- Enlentecimiento psicomotor.

Es evidente que este especificador del DSM-5 hace que la definición de episodio mixto sea más flexible que la del DSM-4 según la cual los criterios completos de manía y depresión debían cumplirse al mismo tiempo y durante una semana. Estas y otras limitaciones hacían necesario un replanteamiento del método diagnóstico de este tipo de episodios, ya que se hacía patente que los criterios restrictivos del DSM-4 llevaban a una infradetección de estos casos, a una valoración insuficiente del riesgo de suicidio y en muchos casos al inicio de un tratamiento inapropiado<sup>3</sup>.

Ahora que en el DSM-5 se ha intentado afinar con el método diagnóstico, es necesario testar si se mejora o no el proceso diagnóstico con dicho especificador. Lógicamente, mejorando el diagnóstico, se mejorará el abordaje clínico y el tratamiento, objetivo que no había sido alcanzado con el DSM-4<sup>4</sup>. Este menor umbral del DSM-5 nos permitirá ser más pragmáticos capturando la sintomatología real que vemos en el día a día de nuestros pacientes bipolares. Dentro de estudios con pacientes mixtos diagnosticados con criterios DSM-4 ya se consideraba un factor depresivo que caracterizaba a estos pacientes y que incluía síntomas de humor depresivo, deseos de suicidio, sentimientos de culpa, ansiedad y síntomas obsesivo-compulsivos<sup>5</sup>.

El artículo concluye además que no todos los pacientes con una dimensión depresiva real eran efectivamente capturados según los criterios diagnósticos DSM-4 como mixtos, lo cual exponía de nuevo la necesidad de esta nueva herramienta como la que ahora disponemos en el DSM-5.

Dentro del espectro del trastorno bipolar es importante observar con detalle este tipo de presentación debido a su especial gravedad, ya que los episodios mixtos se han relacionado con un peor curso de la enfermedad y con mayor presencia de comorbilidades como ansiedad, trastornos de personalidad y consumo de sustancias<sup>6</sup>. La prevalencia de manía mixta informada en los diferentes estudios es variable. No obstante, se calcula que aparece en el 30-40% de los pacientes bipolares. Se observan más casos en mujeres que en varones. Los adolescentes tienen una probabilidad superior de presentar episodios mixtos. El curso y pronóstico son más desfavorables en comparación con los episodios de manía pura. La respuesta a la monoterapia es inadecuada, el riesgo de recurrencia y

**Tabla 1.** Correlaciones entre la puntuación en la escala HARS y otras escalas psicopatológicas en pacientes con un episodio maniaco

	N	rho*	p
YMRS	226	0,21	0,0012
CGI-BP depresión	223	0,48	< 0,0001
CGI-BP manía	226	0,10	0,1099
CGI-BP general	220	0,15	0,0210
MADRS	226	0,66	< 0,0001

CGI-BP: Clinical Global Impression Scale-Bipolar; HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale.  
\*Factor de correlación de Spearman.  
Modificada de González-Pinto A<sup>7</sup>.

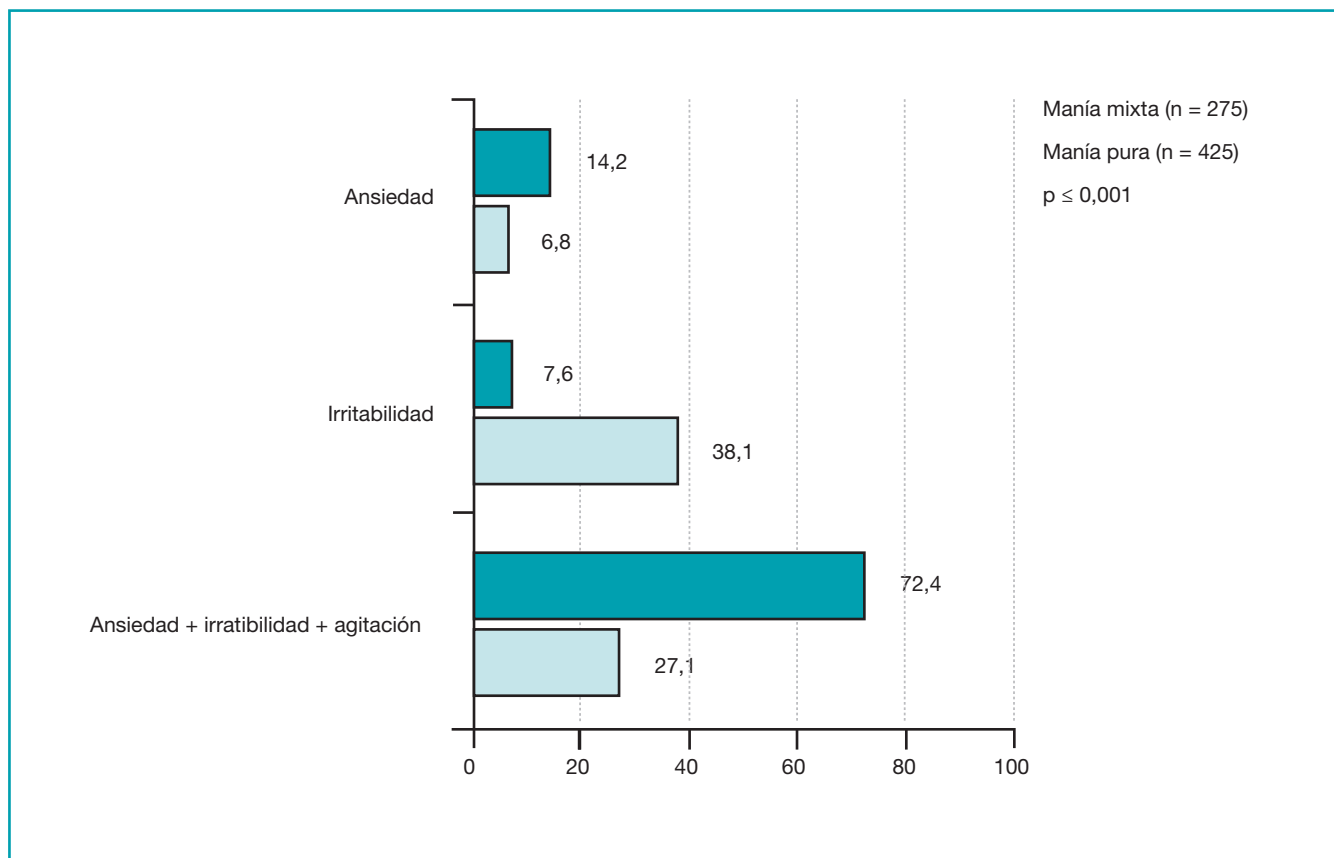
rehospitalización es elevado y la duración de la enfermedad es mayor. En general este tipo de episodios responde peor al tratamiento y suelen precisar de abordajes más complejos que las formas más típicas de la enfermedad.

De hecho se ha visto, que la presencia de síntomas depresivos en pacientes con manía, correlaciona significativamente con la presencia de altos niveles de ansiedad<sup>7</sup> (tabla 1), factor a su vez de peor pronóstico para los pacientes ya que se asocia con mayor probabilidad de consumo de tóxicos, de presentar conducta suicida, de ciclación rápida, mayor impulsividad, y globalmente una menor calidad de vida. En la tabla 1 vemos cómo el hecho de tener síntomas de ansiedad se relaciona con mayor sintomatología general, pero sobre todo con sintomatología depresiva.

Los episodios mixtos pueden durar de semanas a varios meses y pueden remitir hasta un período con pocos o ningún síntoma o evolucionar a un episodio depresivo mayor. Es mucho menos frecuente que un episodio mixto evolucione a un episodio maniaco.

La agitación es un síntoma frecuente en el trastorno bipolar. Se produce con frecuencia en la manía, pero también puede darse en la depresión. La combinación de ansiedad, irritabilidad y agitación es muy característica de la manía con síntomas mixtos asociados (fig. 1).

Los episodios mixtos agudos son difíciles de tratar. Es esencial establecer el diagnóstico correctamente, iniciar el tratamiento lo antes posible y tener en cuenta, además del tratamiento agudo, la terapia de mantenimiento. El tratamiento adecuado puede disminuir considerablemente la morbilidad y mortalidad. No obstante, el tiempo necesario para la recuperación es mayor que el observado en los episodios puros. Si el primer episodio es mixto, habrá



**Figura 1.** Ansiiedad, irritabilidad y agitación como síntomas nucleares de la manía mixta. Estudio IMPACT: un estudio multinacional de pacientes con manía pura o mixta según el DSM-5 (n = 700). DSM-5: quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Fuente: Vieta et al. *J Affect Disord.* 2014;156:206-13.

un riesgo mayor de depresión, suicidio, cronificación y ciclado rápido. Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta para escoger el tratamiento.

Los objetivos del tratamiento eficaz consisten en mejorar la adherencia, minimizar el deterioro funcional, disminuir los síntomas maníacos, depresivos, psicóticos y cognitivos lo más rápido posible y prevenir nuevos episodios. La buena relación médico-paciente es fundamental. Para lograrla se debe brindar información sobre la enfermedad y su tratamiento y ayudar al paciente a reconocer los síntomas prodrómicos para tratarlos lo antes posible.

De acuerdo con las recomendaciones actuales, debe emplearse litio o ácido valproico combinado con un antipsicótico, preferentemente atípico. En episodios leves, la monoterapia con litio, valproato u olanzapina puede ser suficiente. El valproato debe evitarse en mujeres en edad fértil, como indica el reciente comunicado de la Agencia Europea del Medicamento que ha reforzado las precauciones que deben tomarse en dichos casos,

debido al riesgo de anomalías del neurodesarrollo estructurales y funcionales de los hijos de mujeres tratadas con valproato durante el embarazo. El riesgo de suicidio debe evaluarse minuciosamente. El tratamiento antidepressivo debe suspenderse, ya que exacerba la sintomatología y aumenta la labilidad y el riesgo de viraje<sup>8</sup>. Si es posible, debe evitarse el uso de antidepressivos en todo momento. Las benzodiazepinas pueden emplearse ante la presencia de ansiiedad o insomnio. Puede ser necesario administrar dosis elevadas y la remisión se observará más tardíamente en comparación con los casos de manía pura. Puesto que los pacientes con episodios mixtos presentan más efectos adversos, es necesario brindar una psicoterapia de apoyo e información sobre el tratamiento. La agitación es un síntoma frecuente en la manía, tanto pura como mixta. La ansiiedad y la irritabilidad durante un episodio maníaco pueden ser precursores de la agitación e indicar de forma precoz la necesidad de una intervención temprana para prevenir y tratar la agitación.



## CONCLUSIÓN

El artículo comentado supone una evidencia de la mejoría aportada por el nuevo modelo de diagnóstico de los episodios mixtos de manía el cual, utilizado en la práctica clínica habitual redundará en un mejor diagnóstico y como consecuencia un mejor y más temprano abordaje de estos pacientes con especial gravedad clínica.

## Bibliografía

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
3. McIntyre RS, Tohen M, Berk M, Zhao J, Weiller E. DSM-5 mixed specifier for manic episodes: evaluating the effect of depressive features on severity and treatment outcome using asenapine clinical trial data. *J Affect Disord*. 2013;150:378-83.
4. Malhi GS. Diagnosis of bipolar disorder: who is in a mixed state? *Lancet*. 2013;381:1599-600.
5. González-Pinto A, Aldama A, González-Pinto A, Mosquera F, Pérez de Heredia JL, Ballesteros J, Gutiérrez M. Dimensions of mania: differences between mixed and pure episodes. *Eur Psychiatry*. 2004;19:307-10.
6. Perugi G, Quaranta G, Dell'Osso L. The significance of mixed states in depression and mania. *Curr Psychiatry Rep*. 2014;16:486.
7. González-Pinto A, Galán J, Martín-Carrasco M, Ballesteros J, Maurino J, Vieta E. Anxiety as a marker of severity in acute mania. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126:351-55.
8. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013;170:1249-62.

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Ansiedad, activación y agitación psicomotriz en el trastorno bipolar

Iñaki Zorrilla<sup>a</sup>, Edurne Basterreche<sup>b,c</sup>, Purificación López<sup>a,c</sup>, Margarita Sáenz<sup>a</sup> y Ana M. González-Pinto Arrillaga<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitario de Álava, CIBERSAM, Vitoria.

<sup>b</sup>Hospital Psiquiátrico de Zamudio, Red de Salud Mental, Zamudio, Vizcaya.

<sup>c</sup>Universidad del País Vasco, Vasco (UPV/EHU), Leioa, Vizcaya.

### Introducción

Recientemente hemos asistido a un cambio en el diagnóstico del trastorno bipolar en la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5)<sup>1</sup>. Dentro de los criterios diagnósticos de la manía aparece como necesaria la presencia no solo de euforia o irritabilidad, sino también la presencia de activación. Otro cambio de enorme calado es la posibilidad de diagnosticar “con síntomas mixtos” episodios depresivos bipolares, e incluso unipolares, junto con episodios hipomaniacos, además de los clásicos episodios maniacos con síntomas mixtos<sup>2</sup>.

Centrándonos en la activación, su importancia para el diagnóstico del trastorno bipolar había sido señalada de forma reiterada por varios autores<sup>3,4</sup>, y muy especialmente para diferenciarla de otros trastornos depresivos o psicóticos<sup>5,6</sup>. La activación es un elemento nuclear de la manía, consecuencia de una desinhibición global, incluyendo los sistemas de motivación y de recompensa, pero también de una desinhibición motora.

A lo largo de este artículo vamos a profundizar en diversos aspectos relacionados con el incremento de la activación durante el trastorno bipolar definiéndolo como un aspecto clave dentro de la psicopatología presente en dicho trastorno, tanto como síntoma nuclear de la manía como de la depresión y manía con síntomas mixtos, conforme con los criterios diagnósticos del DSM-5. Pondremos en relación

además esta activación con la ansiedad e inquietud psicomotriz y con la agitación.

### Componentes principales de la manía

La manía es la manifestación más específica del trastorno bipolar y la euforia, irritabilidad y el incremento de la actividad se señalan como síntomas nucleares de la manía. Sin embargo, algunos síntomas relacionados con el trastorno bipolar han sido más controvertidos hasta épocas recientes. Un ejemplo son los síntomas depresivos presentes durante los episodios de manía en aquellos episodios definidos hasta el DSM-4 como episodios mixtos.

Numerosas investigaciones pusieron de manifiesto que la mezcla de síntomas maniacos y depresivos era una realidad innegable, que además confería gravedad al trastorno bipolar<sup>7-9</sup>. Muchos de estos estudios tuvieron una perspectiva dimensional que fue muy útil para demostrar que no se trataba tan solo de una impresión clínica, o una lectura actualizada de la psiquiatría clásica. Aunque no fue el primero, Kraepelin centró la atención sobre los episodios mixtos a los que dedica un capítulo completo en su tratado *Manic-depressive insanity and paranoia*. Kraepelin conceptualiza estos cuadros en ocasiones como estados clínicos y en otros como fenómenos transicional entre las dos formas principales de la enfermedad. “Algunos síntomas mórbidos se desva-



necen con más rapidez, otros más lentamente, y al mismo tiempo otros fenómenos del estado que se está desarrollando empiezan a emerger...” El autor los clasifica en seis tipos diferentes en función de las diversas combinaciones de síntomas maníacos y depresivos en el humor, la actividad y el pensamiento: depresión agitada, depresión ideofugala, estupor maníaco, manía depresiva o ansiosa, manía inhibida y manía improductiva.

Aunque se olvidó el tema durante décadas, en 1974, Murphy y Beigel<sup>10</sup> analizan factorialmente la Manic-State Rating Scale (MSRS) e identifican dos subtipos de manía: “paranoide-destrutivo” y “eufórico-grandioso”. Pese a que esta tipología fue ampliamente aceptada, los esfuerzos por confirmarla han tenido un éxito limitado. Double intentó replicar los resultados obtenidos por Beigel y Murphy con la realización de dos análisis factoriales independientes a partir de la MSRS y la Young Manic Rating Scale (YMRS) y obtienen dos soluciones de tres factores. Para la Young Mania Rating Scale (YMRS), se identifica: “trastorno del pensamiento, conducta agresiva e hiperactividad y elevación del humor y síntomas vegetativos” y para la MSRS: “trastorno motor y del discurso, agresividad y expansividad irreal del humor”<sup>11</sup>.

Pero fue realmente el trabajo de Cassidy et al<sup>3</sup> en el año 1998 el que con una metodología más depurada presenta su modelo de 5 dimensiones: *la dimensión disfórica de la manía*. La relevancia de este trabajo reside, fundamentalmente, en que centra el estudio dimensional de la manía en torno a los estados mixtos de un intento por aclarar su naturaleza, aportando un soporte estadístico, así como su relación con la manía pura. Se identifican 5 dimensiones clínicas independientes, una de las cuales, el “factor disforia”, representa los síntomas depresivos durante la manía y tiene una distribución bimodal, que confirma que la manía disfórica constituye un subtipo de manía dentro del síndrome maníaco general. Este modelo representa el punto de partida para el estudio dimensional de los cuadros maníacos mixtos, puesto que analiza y plantea, por primera vez, la presencia de una dimensión depresiva en la manía. Solo un año después Serreti et al<sup>22</sup> intentan validar los resultados obtenidos por Cassidy et al, pero plantean el estudio dimensional de la manía desde un enfoque longitudinal. Para ello, utilizan una selección de 16 de los 38 ítems del Operational Criteria Checklist for Psychotic Illness e identifican 3 factores de manía (“excitación física y motora”, “psicosis” e “irritabilidad”) que en general, coinciden con los descritos por Cassidy et al, excepto porque Serreti et al no identifican una dimensión compuesta por clínica depresiva. Aunque el estudio fue consis-

tente, la crítica principal de este trabajo es que no empleó escalas de depresión para su análisis, por lo que los autores obviaron la presencia de los síntomas depresivos<sup>12</sup>. En el mismo año Dilsaver et al<sup>4</sup> retoman el estudio dimensional de la manía en la línea propuesta por Cassidy et al e identifican una solución de cuatro factores entre los que incluye una dimensión depresiva<sup>4</sup>. Para el análisis factorial utilizan una selección de 37 ítems de la SADS (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia), entre los que se incluye una valoración explícita de la sintomatología depresiva.

En el año 2003 González-Pinto et al<sup>13</sup> se centran nuevamente en la dimensión depresiva de la manía, pero en esta ocasión se emplean 2 de las escalas estandarizadas más utilizadas en la práctica clínica para cuantificar la sintomatología afectiva: la Escala de Depresión de Hamilton de 21-ítems<sup>14</sup> y la YMRS<sup>15</sup>. Se identificaron 5 componentes:

- El factor 1 (depresión) explicó el 15,21% de la varianza e incluyó el estado de ánimo depresivo, la ideación suicida, la culpa, las obsesiones y la ansiedad psíquica.
- El factor 2 (disforia) representó el 13,95% de la varianza e incluyó el comportamiento agresivo, la irritabilidad y la falta de *insight*.
- El factor 3 (hedonismo) explicó el 11,18% de la varianza e incorporó el aspecto, el interés sexual, la euforia y el sueño.
- El factor 4 (psicosis) representó el 9,13% de la varianza e incluyó la sintomatología psicótica, las obsesiones y la ansiedad psíquica.
- El factor 5 (activación) explicó el 11,33% de la varianza e incluyó el lenguaje acelerado, el aumento de la activación motora y de la energía, y el pensamiento y el habla alterada.

Este factor 5 definido como activación es prácticamente idéntico al factor 2 de Cassidy et al y similar al primer factor descrito por Double y están presentes en los análisis del resto de autores descritos anteriormente. Este factor está constituido por los ítems 2,6 y 7 de la escala YMRS. Con todo ello, se concluye que la manía comparte 3 síntomas nucleares (como el hedonismo, la disforia y la activación) que en determinados casos se pueden acompañar de las otras 2 dimensiones: la dimensión psicótica y la dimensión depresiva. La dimensión psicótica ha sido también validada desde el punto de vista clínico y biológico<sup>16,17</sup>.

El hecho de que la activación aparezca como síntoma nuclear de la manía; se componga de activación tanto del lenguaje como del pensamiento, el habla, la energía y la actividad motora tuvo un gran interés debido a que el foco estaba puesto enton-

ces en las dificultades para establecer un diagnóstico temprano en los pacientes bipolares<sup>9</sup>. Quedaba claro que la euforia no estaba presente en muchos pacientes bipolares, y la irritabilidad resultaba excesivamente común con otros trastornos psiquiátricos. El tiempo para el diagnóstico correcto se situaba en unos 10 años<sup>18</sup> desde la aparición del primer episodio, siendo objetivo de la investigación y de la clínica encontrar herramientas para la mejora diagnóstica.

Por ello, en los últimos años se ha profundizado en la investigación sobre la dimensión "activación" por su valor predictivo en el diagnóstico de trastorno bipolar. Así, Henry et al<sup>19</sup> presentan la activación como síntoma nuclear para el diagnóstico de la manía<sup>19</sup>. En 2012, Cassano et al<sup>5</sup> encuentran que la activación motora permite diferenciar los trastornos unipolares de los bipolares<sup>5</sup>. Más adelante, Arrasate et al<sup>6</sup> utilizan la dimensión activación en una muestra de primeros episodios psicóticos, y ven que se consolida como una herramienta para el diagnóstico precoz, diferenciándola de otros trastornos psicóticos<sup>6</sup>. Todo ello valida la importancia que el DSM-5 ha dado a la activación, aunque es cierto que existe una mayor controversia en que se exija una presencia simultánea de la activación con la euforia o la irritabilidad.

### Circuitos neuronales que median la activación en el trastorno bipolar

En los últimos años se ha profundizado en el estudio de diversos factores involucrados en el desarrollo del trastorno bipolar con el fin de poder mejorar aspectos diagnósticos y terapéuticos. Además de esto, se ha hecho un especial esfuerzo en conocer aspectos relacionados con los circuitos neuronales que ejercen un papel importante en este trastorno<sup>20</sup>. En esta línea, en la literatura científica se pueden encontrar múltiples estudios que emplean técnicas de neuroimagen funcional y tareas de inhibición de señal<sup>21,22</sup>. Tanto en los adultos como en los niños con trastorno bipolar se han detectado alteraciones en la inhibición motora relacionado con la impulsividad durante la manía. La señal de inhibición motora en adultos sanos se ha vinculado con la activación de la corteza prefrontal que activa de forma secundaria los circuitos estriatales<sup>23</sup>. La respuesta inhibitoria en jóvenes con trastorno bipolar se ha asociado con una activación disminuida en la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal y el estriado<sup>21</sup>. Tras la revisión bibliográfica se puede deducir que en el trastorno bipolar existe un déficit en la inhibición motora y que esta se relaciona con la impulsividad.

La disregulación en la corteza prefrontal, el núcleo *accumbens* y de la corteza cingulada anterior parece que es pieza clave para comprender la patofisiología del trastorno bipolar<sup>24</sup>.

En la literatura científica se ha señalado que en las personas con manía hay una menor activación de la corteza cingulada anterior, observada ya en niños con trastorno bipolar durante los fallos en la inhibición motora en comparación con la hallada en sanos. Esto indica que la detección de errores durante la inhibición motora puede desarrollarse de forma anormal en comparación con individuos sanos<sup>23</sup>.

### Ansiedad , inquietud y agitación psicomotriz

En un artículo reciente, se ha puesto de manifiesto que la ansiedad se asocia a irritabilidad y agitación, con mayor frecuencia en los trastornos mixtos<sup>25</sup>. La ansiedad forma parte del componente depresivo de la manía, pero también es fácil de entender que ansiedad e inquietud motora puedan asociarse. La inquietud es la fase previa a la agitación y puede ser el reflejo de la desinhibición motora, de la ansiedad somática o de ambas. La detección temprana de estos síntomas puede ser útil para evitar contenciones mecánicas.

La presencia de ansiedad durante la manía puede servir también de pista para reconocer los casos más graves, y así poder aplicar terapias más incisivas. La gravedad de los casos con ansiedad comórbida se ha demostrado hace poco tiempo<sup>26</sup>. En un análisis dimensional reciente de pacientes con trastorno bipolar se ha encontrado una sobrerepresentación de temperamento ansioso asociado a presencia de síntomas mixtos, y criterios de gravedad como ideación autolítica<sup>27</sup>. En este caso, el análisis factorial encontraba ansiedad asociada también a inquietud psicomotriz. Habitualmente, depresión y activación se ven como elementos contrarios. Sin embargo, frecuentemente aparecen combinados con potenciales consecuencias serias (como pobre control de los impulsos, ansiedad y riesgo de conducta suicida). También la ansiedad se ha asociado a peor respuesta en la depresión bipolar<sup>28</sup>.

### Conclusiones

La activación es una dimensión nuclear del trastorno bipolar, y resulta una herramienta útil en el diagnóstico diferencial del trastorno bipolar con los primeros episodios psicóticos y la depresión unipolar. En el DSM-5 aparece la activación como

elemento nuclear del diagnóstico de la manía. En el trastorno bipolar existe un déficit en la inhibición motora y esta se relaciona con la impulsividad mediada por circuitos frontoestriados (la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal y el estriado). La presencia de ansiedad durante la manía puede servir también de pista para reconocer los casos más graves, y así poder aplicar terapias más incisivas. La ansiedad se asocia también a la inquietud psicomotriz, que puede evolucionar a agitación si no se trata precozmente.

## Bibliografía

- Colom F, Vieta E. The road to DSM-V. Bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology*. 2009;42:209-18.
- Vieta E, Valentí M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord*. 2013;148:28-36.
- Cassidy F, Forest K, Murry E, Carroll BJ. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:27-32.
- Dilsaver SC, Chen YR, Shoaib AM, Swann AC. Phenomenology of mania: evidence for distinct depressed, dysphoric and euphoric presentations *Am J Psychiatry*. 1999;156:426-30.
- Cassano GB, Rucci P, Benvenuti A, Miniati M, Calugi S, Maggi L, et al. The role of psychomotor activation in discriminating unipolar from bipolar disorders: a classification-tree analysis. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:22-8.
- Arrasate M, González-Ortega I, Alberich S, Gutierrez M, Martínez-Cengotitabengoa M, Mosquera F, et al. Affective dimensions as a diagnostic tool for bipolar disorder in first psychotic episodes. *Eur Psychiatry*. 2014;29:424-30.
- González-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, González Gómez C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs*. 2007;21:611-26. [Review: González-Pinto A et al. *Eur Psychiatry*. 2004;19:307-10]
- González-Pinto A, Barbeito S, Alonso M, Alberich S, Haidar MK, Vieta E, et al. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:671-6.
- Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Mosquera F, Ballesteros J, Lopez P, Ezcurra J, et al. First episode in bipolar disorder: misdiagnosis and psychotic symptoms. *J Affect Disord*. 1998;50:41-4.
- Murphy DL, Beigel A. Depression, elation and lithium carbonate responses in manic patients subgroups. *Arch Gen Psychiatry*. 1974;31:643-8.
- Double DB. The factor structure of manic rating scales. *J Affect Disord*. 1990;18:113-9.
- Serreti A, Macciardi F, Smeraldi E. Identification of symptomatologic patterns common to major psychoses: proposal for a phenotype definition. *Am J Med Genet*. 1996;67:393-400.
- González-Pinto A, Ballesteros J, Aldama A, Pérez de Heredia JL, Gutierrez M, Mosquera F, et al. Principal components of mania. *J Affect Disord*. 2003;76:95-102.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
- Young RC, Biggs T, Ziegler E, Meryer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
- Dávila R, Zumárraga M, Basterreche N, Arrúe A, Zamalloa MI, Anguiano JB. Influence of the catechol-O-methyltransferase e Val108/158Met polymorphism on the plasma concentration of catecholamine metabolites and on clinical features in type I bipolar disorder—a preliminary report. *J Affect Disord*. 2006;92: 277-81.
- Basterreche N, Dávila R, Zumárraga M, Arrúe A, González-Torres MA, Zamalloa MI, et al. Biological correlates of the congruence and incongruence of psychotic symptoms in patients with type 1 bipolar disorder. *Neuropsychobiology*. 2008;58:111-7.
- Angst J, Cassano G. The mood spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7 Suppl 4:4-12.
- Henry C, M'Bailara K, Lépine JP, Lajnef M, Leboyer M. Defining bipolar mood states with quantitative measurement of inhibition/activation and emotional reactivity. *J Affect Disord*. 2010;127:300-4.
- Weathers JD, Stringaris A, Deveney CM, Brotman MA, Zarate CA Jr, CA, Connolly ME, et al. A developmental study of the neural circuitry mediating motor inhibition in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2012;169: 633-41.
- Vargas C, López-Jaramillo C, Vieta E. A systematic literature review of resting state network—functional MRI in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;150:727-35.
- Logan GD, Schachar Rj, Tannock R. Impulsivity and inhibitory control. *Psychol Sci*. 1997;8:60-64.
- Mazzola-Pomietto P, Kaladjian A, Azorin JM, Anton JL, Jeanningros R. Bilateral decrease in ventrolateral prefrontal cortex activation during motor response inhibition in mania. *J Psychiatr Res*. 2009;43:432-41.
- Pomarol-Clotet E, Moro N, Sarró S, Goikolea JM, Vieta E, Amann B, et al. Failure of de-activation in the medial frontal cortex in mania: evidence for default mode network dysfunction in the disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13:616-26.
- Vieta E, Grunze H, Azorin JM, Fagiolini A. Phenomenology of manic episodes according to the presence or absence of depressive features as defined in DSM-5: results from the IMPACT self-reported online survey. *J Affect Disord*. 2014;156:206-13.
- González-Pinto A, Galán J, Martín-Carrasco M, Ballesteros J, Maurino J, Vieta E. Anxiety as a marker of severity in acute mania. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126: 351-5.
- Pacchiarotti I, Nivoli AM, Mazzarini L, Kotzalidis GD, Sani G, Koukopoulos A, et al. The symptom structure of bipolar acute episodes: in search for the mixing link. *J Affect Disord*. 2013;149:56-66.
- Tohen M, Calabrese J, Vieta E, Bowden C, Gonzalez-Pinto A, Lin D, et al. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression. *J Affect Disord*. 2007;104:137-46.

## PRÁCTICA CLÍNICA

### Manejo de la agitación psicomotriz. ¿Podemos disminuir las sujeciones mecánicas?

Iñaki Zorrilla y Patricia Pérez Arrieta

Hospital Universitario de Álava. CIBERSAM, Vitoria.

Mujer de 19 años que ingresa en la unidad de agudos de psiquiatría procedente del servicio de urgencias.

#### DESCRIPCIÓN

##### Antecedentes personales

La familia de la paciente niega complicaciones durante el embarazo con un parto a término. El desarrollo psicomotriz fue adecuado, así como la escolarización y la relación con iguales contando con una buena red social. Es estudiante universitaria en el momento del ingreso.

Entre los antecedentes personales que refiere cabe destacar que no presenta alergias medicamentosas conocidas y que carece de antecedentes medicoquirúrgicos de interés.

Desde el punto de vista de los antecedentes psiquiátricos, la familia refiere que durante la adolescencia presentó un cuadro de trastorno de la conducta alimentaria no especificado, motivo por el que realizó seguimiento por su médico de atención primaria y por el servicio de psicología de la Asociación de Pacientes con Anorexia y Bulimia. Dicho trastorno se encuentra controlado en los últimos años.

Respecto a su patrón de consumo de sustancias tóxicas, realiza consumos de alcohol de forma ocasional con carácter lúdico y centrados en el fin de

semana. Hasta hace un año, dicho consumo se realizaba de forma conjunta con consumo de cannabis, pero en la actualidad no está presente.

La paciente es la mayor de una familia de 3 hermanos. Los padres se divorciaron hace 4 años y desde hace 2 años convive con la madre y el hermano mediano. Está matriculada en la universidad y realiza estudios de enfermería con un buen rendimiento.

En la familia existen antecedentes de enfermedad mental. Por un lado, la madre presenta esquizofrenia paranoide con mala adherencia al tratamiento y con descompensaciones frecuentes que han requerido ingresos tanto en la unidad de agudos como en la de media estancia. El hermano menor se encuentra en seguimiento en la unidad de psiquiatría infantil por dificultades en la socialización. El hermano mayor se encuentra integrado en el programa de prevención de enfermedad del hospital universitario por disminución de la funcionalidad.

##### Enfermedad actual

La paciente es conducida de forma involuntaria al servicio de urgencias por su familia por pre-



sentar alteraciones de conducta de difícil manejo en el entorno durante los 2 meses previos al ingreso.

### Exploración psicopatológica

En el servicio de urgencias, la paciente se encuentra consciente y orientada en las 3 esferas; abordable y colaboradora con una inquietud psicomotriz moderada. Muestra conductas desinhibidas con cierto grado de desorganización. Muestra un lenguaje verborreico, con presión del habla, llegando incluso a presentar un discurso descarrilado y soliloquios.

Respecto al ánimo, este fluctúa entre la disforia y la hipertimia, acompañándose de risa frecuente congruente con su estado de ánimo.

En la esfera de pensamiento, la paciente muestra interpretaciones delirantes centradas en su familia y vivencias autorreferenciales en los momentos en los que se encuentra en la calle; ideas de tinte megalomaniaco sobre sus capacidades y sus logros verbalizando múltiples planes “quiero hacer medicina, quiero ser escritora...”. No hay alteraciones en la sensopercepción. No presenta ideación autolítica ni conductas auto no heteroagresivas.

Durante los últimos meses ha tenido un apetito irregular y ha presentado un cuadro de insomnio que se ha ido agravando progresivamente hasta convertirse en un cuadro de insomnio global.

### Exploraciones complementarias

Durante su estancia en la unidad de agudos se llevan a cabo las siguientes exploraciones:

- Analítica de sangre, bioquímica, hemograma, hormonas tiroideas: normal.
- Serología negativa.
- TC cerebral: leve ensanchamiento de cisuras de Silvio y surcos frontales para la edad de la paciente. El resto del estudio craneal no presenta alteraciones. Quiste de retención en seno maxilar izquierdo. Concha bullosa.

### EVOLUCIÓN

Al ingresar, la paciente presenta un cuadro de agitación psicomotriz, presión del pensamiento, desinhibición e inadecuación conductual con actitud auto y heteroagresiva en el contexto de una gran desorganización tanto psíquica como conductual. Verbaliza ideación delirante megalomaniaca y autorreferencial. Se constata insomnio global que la familia refería.

Ante este cuadro se inicia tratamiento con antipsicóticos a dosis crecientes llegando a dosis de olanzapina de 30 mg, siendo necesario añadir benzodicepinas (clorazepato dipotásico hasta 150 mg/día) y levomepromazina hasta 150 mg/día. En los momentos de mayor agitación se administra zuclopentixol intramuscular con efecto limitado. Finalmente se añade al tratamiento quetiapina a dosis ascendentes por falta de control clínico, alcanzando dosis de 600 mg/día.

Ante la falta de respuesta y la persistencia de clínica de agitación, se precisa contención mecánica que se prolonga de forma intermitente durante 1 semana ante el riesgo de fuga y para preservar la integridad de la paciente.

Dada la evolución tórpida que presenta, se decide realizar un replanteamiento del abordaje psicofarmacológico. Por un lado, ante la presencia de clínica maniaca se inicia tratamiento con un estabilizador del humor (sales de litio), a dosis ascendentes hasta alcanzar litemias en rango adecuado. Por otro lado, tras el ensayo con diversos antipsicóticos a dosis plenas y mantenidas en el tiempo, y ante la falta de respuesta y adecuado control sintomático se decide iniciar tratamiento con clozapina.

Durante el proceso de cambio de antipsicótico —y dado que la paciente presenta un cuadro en el que destaca una importante activación psicomotriz acompañada de mal control de impulsos, tensión y excitación— se decide (dada la experiencia de otras estrategias farmacológicas) sustituir las benzodicepinas y el zuclopentixol intramuscular por loxapina inhalada. Se administran 2 dosis de loxapina (separadas entre sí 2 h), mejorando la inquietud psicomotriz.

La paciente colabora en la administración de la loxapina y, desde la primera dosis, se observa una disminución en el nivel de activación y agitación psicomotriz que hace que no sea preciso utilizar de nuevo la contención mecánica y facilita la adecuada toma de las sales de litio y de la clozapina. La paciente valora muy positivamente la sustitución de la medicación.

Todo ello conlleva una remisión, primero del cuadro de agitación y, posteriormente, de la clínica maniforme. La paciente hace crítica de la ideación delirante y de las conductas referidas anteriormente. Esto nos permite iniciar un abordaje más en profundidad de aspectos relacionados con la psicoeducación (conciencia de enfermedad, necesidad de tratamiento y de seguimiento psiquiátrico, necesidad de abstinencia de consumo de tóxicos) y la identificación de factores estresantes que han podido ejercer un papel importante al inicio de la enfermedad. Los valores de litio y clozapina se encuentran en rango terapéutico.

## DIAGNÓSTICO

- Primer episodio psicótico con síntomas maníacos.
- Probable episodio esquizoafectivo de tipo maníaco.

## RECOMENDACIONES AL ALTA

Seguimiento tras el alta hospitalaria en el programa de primeros episodios psicóticos.

## TRATAMIENTO

- Clozapina (100 mg) comprimidos orales. Ingesta: medio en el desayuno, y uno y medio en la cena
- Carbonato de litio (400 mg) comprimidos orales. Ingesta: desayuno y cena.
- Lormetazepam (2 mg) comprimidos orales por la noche si no duerme.



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** ADASUVE 9,1 mg polvo para inhalación (unidosis). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada inhalador de dosis única contiene 10 mg de loxapina y dispensa 9,1 mg de loxapina. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Polvo para inhalación (unidosis) (polvo para inhalación). Dispositivo blanco con una boquilla en un extremo y una pestaña que sobresale en el otro extremo. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas:** ADASUVE está indicado para el control rápido de la agitación de leve a moderada en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar. Los pacientes deben recibir tratamiento regular inmediatamente después de controlar los síntomas de agitación aguda. **4.2 Posología y forma de administración:** ADASUVE sólo se administrará en un contexto hospitalario y bajo la supervisión de un profesional sanitario. Se deberá disponer de tratamiento broncodilatador con beta-agonistas de acción rápida para tratar posibles efectos adversos respiratorios graves (broncoespasmo). **Posología:** La dosis inicial recomendada de ADASUVE es 9,1 mg. En caso necesario, se puede administrar una segunda dosis a las 2 horas de la primera. No se administrarán más de dos dosis. Se puede administrar una dosis menor, de 4,5 mg, si el paciente no tolera la primera dosis de 9,1 mg o si el médico decide que una dosis menor es más adecuada. El paciente debe estar en observación durante la primera hora después de cada dosis para detectar los posibles signos y síntomas del broncoespasmo. **Ancianos:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADASUVE en pacientes mayores de 65 años de edad. No se dispone de datos. **Insuficiencia renal y/o hepática:** ADASUVE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se dispone de datos. **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADASUVE en niños (menores de 18 años de edad). No se dispone de datos. **Forma de administración:** Via inhalatoria. El producto está envasado en una bolsa sellada. **Importante:** No se sacará el producto de la bolsa hasta que se vaya a usar. Cuando sea necesario, se extraerá el producto de la bolsa. Una vez retirada la pestaña aparecerá una luz verde, que indica que el producto está listo para usar (Nota: una vez retirada la pestaña, el producto debe utilizarse en un plazo de 15 minutos). Para administrar el medicamento, el paciente inhala a través de una boquilla con una inspiración profunda y continuada. Una vez realizada la inhalación, se retirará la boquilla de la boca y se contendrá la respiración unos segundos. El medicamento se habrá administrado cuando la luz verde se apague. Es posible que el dispositivo exterior se caliente durante el uso. Esto es normal. Las instrucciones completas sobre el uso de ADASUVE se encuentran en la sección de información para el profesional sanitario del prospecto. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a la amoxapina. Pacientes con signos/síntomas respiratorios agudos (p.ej., sibilancias) y con enfermedad activa de las vías respiratorias (como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] (ver la sección 4.4)). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Es importante un uso correcto del inhalador ADASUVE para la administración de la dosis completa de loxapina. Los profesionales sanitarios se asegurarán de que el paciente utiliza el inhalador adecuadamente. ADASUVE puede tener una eficacia limitada en los pacientes que están tomando medicamentos concomitantes, principalmente otros antipsicóticos. **Broncoespasmo:** En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes con asma o EPOC, se ha observado broncoespasmo con mucha frecuencia. Cuando se produjo, normalmente se notificó en los 25 minutos posteriores a la dosis. En consecuencia, se vigilará convenientemente a los pacientes tratados con ADASUVE tras la administración de la dosis. ADASUVE no se ha estudiado en pacientes con otras formas de enfermedad pulmonar. Si se produce broncoespasmo tras el tratamiento con ADASUVE, se puede tratar con un broncodilatador beta-agonista de acción rápida, por ejemplo salbutamol (ver las secciones 4.2 y 4.8). ADASUVE no se volverá a administrar a pacientes que hayan desarrollado algún signo/síntoma respiratorio (ver la sección 4.3). **Hipoventilación:** Dados los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) de la loxapina, ADASUVE se usará con precaución en los pacientes con afectación respiratoria, como por ejemplo los pacientes con descenso en el nivel de consciencia o pacientes con depresión del SNC por alcoholismo u otros medicamentos de acción central, por ejemplo ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos etc. (ver la sección 4.5). **Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:** ADASUVE no se ha estudiado en pacientes ancianos, incluidos los pacientes con psicosis relacionada con demencia. En los estudios clínicos realizados con medicamentos antipsicóticos atípicos y convencionales se ha demostrado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte frente a los tratados con placebo. ADASUVE no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia. **Síntomas extrapiramidales:** Los síntomas extrapiramidales (como la distonía aguda) son efectos de clase conocidos de los antipsicóticos. ADASUVE se utilizará con precaución en pacientes con historial conocido de síntomas extrapiramidales. **Discinesia tardía:** Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con loxapina debe considerarse la interrupción del mismo. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento. **Síndrome neuroléptico maligno (SNM):** Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y signos de inestabilidad autónoma (pulso o tensión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir niveles elevados de creatinina fosfoquinasa, mioglobinuria (rhabdólisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta sin razón aparente sin otras manifestaciones clínicas de SNM, se debe suspender el tratamiento con ADASUVE. **Hipotensión:** Se ha referido hipotensión leve en ensayos clínicos de corta duración (24 horas) y controlados con placebo en pacientes agitados tratados con ADASUVE. Si se requiere la administración de vasopresores, se prefiere utilizar noradrenalina o fenilefrina. No se recomienda el uso de adrenalina, ya que la estimulación de los beta-adrenoreceptores puede empeorar la hipotensión en el contexto de un bloqueo parcial de los alfa-adrenoreceptores inducido por loxapina (ver la sección 4.5). **Cardiovasculares:** No se dispone de datos sobre el uso de ADASUVE en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispondrían a los pacientes a sufrir hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensores). **Intervalo QT:** La prolongación clínicamente relevante del intervalo QT no parece estar asociada a una dosis única de ADASUVE. Se debe actuar con precaución cuando ADASUVE se administra a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o historia familiar de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Se desconoce el posible riesgo de prolongación de QTc tras varias dosis y la interacción con medicamentos que se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc. **Crisis/Convulsiones:** La loxapina se utilizará con precaución en pacientes con historial conocido de convulsiones, ya que disminuye el umbral de las convulsiones. Se han referido crisis en pacientes tratados con loxapina oral a niveles de dosis antipsicóticas y se pueden producir en pacientes epilépticos, incluso aunque se mantenga la terapia con fármacos anticonvulsivos de rutina (ver la sección 4.5). **Actividad anticolinérgica:** Dada la acción anticolinérgica, ADASUVE se administrará con precaución en pacientes con glaucoma o tendencia a retención de orina, en particular con la administración concomitante de medicamentos antiparkinsonianos de tipo anticolinérgico. **Intoxicación o enfermedad física (delirio):** No se ha evaluado la seguridad y eficacia de ADASUVE en pacientes con agitación por intoxicación o enfermedad física (delirio). ADASUVE se utilizará con precaución en pacientes intoxicados o con delirio (ver la sección 4.5). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios formales de las interacciones. Potencial de que ADASUVE afecte a otros medicamentos: No cabe esperar que la loxapina produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos que se metabolizan a través de isoenzimas del citocromo P450 (CYP450). El potencial de que la loxapina y sus metabolitos (amoxapina, 7-OH-loxapina, 8-OH-loxapina y N-óxido de loxapina) inhiban el metabolismo de fármacos mediado por CYP450 se ha investigado in vitro para las CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. No se observó inhibición significativa. La administración concomitante de benzodiazepinas u otros hiposedantes o depresores respiratorios se puede asociar a una sedación excesiva y a depresión o fallo respiratorio. Si se considera necesario administrar benzodiazepinas además de loxapina, se vigilará que no se produzca una sedación excesiva o hipotensión ortostática en los pacientes. Se recomienda actuar con precaución si se combina loxapina con otros medicamentos que se sabe que disminuyen el umbral de las convulsiones, por ejemplo fenotiazinas o butirofenonas, clozapina, antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tramadol, mefloquina (ver la sección 4.4). En estudios in vitro se ha indicado que loxapina no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), pero sí la inhibe. No obstante, a concentraciones terapéuticas no se cree que inhiba el transporte mediado por la P-gp de otros medicamentos de un modo clínicamente significativo. Dado que los principales efectos de loxapina son sobre el SNC, ADASUVE se utilizará con precaución en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, por ejemplo ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos etc. El uso de loxapina en pacientes con intoxicación por alcohol o medicamentos (prescritos o ilícitos) no se ha evaluado. La loxapina puede producir depresión respiratoria grave si se combina con otros depresores del SNC (ver la sección 4.4). **Potencial de que otros medicamentos afecten a ADASUVE:** La loxapina es un sustrato de las monoóxigenasas que contienen flavina (FMO) y de varias isoenzimas del citocromo CYP450. Por tanto, el riesgo de interacciones metabólicas causadas por un efecto sobre una isoenzima individual es limitado. Se debe actuar con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con otros medicamentos inhibidores o inductores de estas enzimas, en concreto si se sabe que el medicamento concomitante inhibe o induce varias de las enzimas implicadas en el metabolismo de la loxapina. Dichos medicamentos pueden modificar la eficacia y la seguridad de ADASUVE de un modo irregular. Si es posible, se evitará el uso concomitante de inhibidores de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacino, enoxacino, propranolol y refecoxib) Adrenalina: La administración conjunta de loxapina y adrenalina puede dar lugar a un empeoramiento de la hipotensión (ver la sección 4.4). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: Los recién nacidos expuestos repetidamente a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas, incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia de gravedad y duración variable tras el parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe considerar vigilar estrechamente a los recién nacidos. ADASUVE solo se usará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto. Lactancia: Se desconoce la magnitud de la excreción de loxapina o sus metabolitos en la leche materna. No obstante, se ha demostrado que loxapina y sus metabolitos son transportados en la leche de perras lactantes. Se recomienda que las mujeres no amamenten durante un periodo de 48 horas tras la administración de loxapina y que desechen la leche producida durante ese periodo. **Fertilidad:** No se dispone de datos específicos sobre la fertilidad en seres humanos. Se sabe que en seres humanos, el tratamiento prolongado con antipsicóticos puede conducir a pérdida de la libido y amenorrea. En ratas hembra se han observado efectos sobre la reproducción (ver la sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos de loxapina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Dado que puede causar somnolencia / sedación, fatiga o mareos, los pacientes no deberán manejar maquinaria peligrosa, incluidos vehículos a motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la loxapina no les afecta de forma negativa (ver la sección 4.8). La influencia de ADASUVE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es muy grande. **4.8 Reacciones adversas:** Resumen del perfil de seguridad. La evaluación de las reacciones adversas a partir de datos de estudios clínicos se basa en dos ensayos clínicos de fase 3 y uno de fase 2A de corta duración (24 horas) y controlados con placebo, que reclutaron 524 pacientes adultos con agitación asociada a esquizofrenia (incluyendo 27 pacientes con trastorno esquizoafectivo) o trastorno bipolar, tratados con ADASUVE 4,5 mg (265 pacientes) o ADASUVE 9,1 mg (259 pacientes). En estudios con pacientes agitados se notificó broncoespasmo como una reacción adversa infrecuente pero grave, mientras que en pacientes con enfermedad activa de las vías respiratorias, fue frecuente y a menudo requirió tratamiento con un broncodilatador beta-agonista de acción rápida. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con ADASUVE fueron disgeusia, sedación/somnolencia y mareos (los mareos fueron más habituales tras el tratamiento con placebo que con loxapina). **Lista tabulada de reacciones adversas:** Las reacciones adversas indicadas a continuación se clasifican usando la convención siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). **Tabla 1: Reacciones adversas:** **Clasificación MedDRA por órganos y sistemas:** **Trastornos del sistema nervioso:** Muy frecuentes: sedación /somnolencia. Frecuentes: mareos. Poco frecuentes: distonía, discinesia, oculogíria, temblor, acatisia/inquietud. **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes: hipotensión. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Frecuentes: irritación de garganta. Poco frecuentes: broncoespasmo (incluida disnea). **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: disgeusia. Frecuentes: sequedad de boca. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuentes: fatiga. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas:** **Broncoespasmo:** En ensayos clínicos de corta duración (24 horas) y controlados con placebo en pacientes con agitación asociada a esquizofrenia o trastorno bipolar sin enfermedad activa de las vías respiratorias el broncoespasmo (que incluye notificaciones de sibilancias, disnea o tos) fue poco frecuente en los pacientes tratados con ADASUVE. No obstante, en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con asma persistente de leve a moderada o con EPOC de moderada a grave, las reacciones adversas de broncoespasmo fueron muy frecuentes. La mayoría de estos acontecimientos se produjo en los 25 minutos posteriores a la dosis, fueron de gravedad leve a moderada y se pudieron aliviar con un broncodilatador inhalado. Reacciones adversas observadas con el uso de loxapina oral crónica. Con la administración oral crónica de loxapina se notificaron reacciones adversas entre las que se incluyen sedación y somnolencia, síntomas extrapiramidales (p. ej., temblor, acatisia, rigidez y distonía), efectos cardiovasculares (p. ej., taquicardia, hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática, mareos y síncope) y efectos anticolinérgicos (p. ej., xerofalmia, visión borrosa y retención urinaria). **4.9 Sobredosis:** No se han notificado casos de sobredosis con ADASUVE en los estudios clínicos. En caso de sobredosis accidental, los signos y síntomas dependerán del número de unidades tomadas y de la tolerabilidad de cada paciente. Como cabría esperar a partir de las acciones farmacológicas de la loxapina, los hallazgos clínicos pueden variar desde depresión leve del SNC y del sistema cardiovascular a hipotensión profunda, depresión respiratoria e inconsciencia (ver la sección 4.4). Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que aparezcan síntomas extrapiramidales y/o crisis convulsivas. También se ha notificado insuficiencia renal tras sobredosis de loxapina oral. El tratamiento de la sobredosis es esencialmente sintomático y de apoyo. La hipotensión grave podría responder a la administración de noradrenalina o fenilefrina. No se debe usar adrenalina, ya que su uso en pacientes con bloqueo adrenérgico parcial puede reducir más la presión arterial (ver las secciones 4.4 y 4.5.). Las reacciones extrapiramidales graves se tratan con agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos o con difenhidramina clorhidrato y se iniciará terapia con anticonvulsivos según esté indicado. Otras medidas incluyen oxígeno y fluidos intravenosos. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS (Ver ficha técnica completa)** **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes:** Ninguno **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original hasta que se vaya a usar con el fin protegerlo de la luz y la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** ADASUVE se presenta en una bolsa de aluminio multilaminada sellada. ADASUVE 9,1 mg se presenta en una caja de 1 unidad. El inhalador blanco (carcasa) está formado mediante moldeado con policarbonato de calidad médica. **6.6 Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Alexza UK, Limited, 10 Station Road, Henley-RG91AY Reino Unido **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EU/1/13/823/004 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Fecha de la primera autorización: 20 de febrero de 2013 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **11. CON RECETA MÉDICA.** Uso Hospitalario. **12. PVL (IVA):** 72,8€

Desde los primeros signos...

# ADASUVE® CONTROLA RÁPIDAMENTE LA AGITACIÓN I-3



1 min. 2 min. 3 min. 4 min. 5 min. 6 min. 7 min. 8 min. 9 min. **10 min.**

Indicado para el tratamiento rápido  
de la agitación leve-moderada  
en adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar<sup>1</sup>



Rápido inicio, liberación  
rápida y fiable<sup>1</sup>



Tratamiento no invasivo,  
sin agujas



Fácil de administrar,  
activado por inhalación<sup>1</sup>

**BIBLIOGRAFÍA:**

1. ADASUVE®. Ficha Técnica. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

2. Lesem, et al. Rapid acute treatment of agitation in individuals with schizophrenia: multicentre, randomised, placebo-controlled study of inhaled loxapine. *The British Journal of Psychiatry* (2011) 198, 51–58.

3. Kwentus, et al. Rapid acute treatment of agitation in patients with bipolar I disorder: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial with inhaled loxapine. *Bipolar Disorders* 2012; 14: 31–40.