

# TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA FASE DEPRESIVA DEL TRASTORNO BIPOLAR (DEPRESIÓN BIPOLAR). PRIMERA PARTE\*

Enrique Chávez-León\*\*

## SUMMARY

Bipolar disorder is a major public health problem, affecting approximately  $1.3 \pm 0.2\%$  of the Mexican population. In addition to the subjects personal suffering, bipolar disorders places substantial burdens on health care services, families, caregivers and employers. In the World Health Organization's Global Burden of Disease study, bipolar disorder ranked sixth among all medical disorders in years of life lost to death or disability.

Bipolar depression, or the depressive phase of bipolar disorder, represents a difficult- to- treat and disabling form of depression. However, in regard to its impact, an insufficient number of studies have explored its treatment. Studies indicate that patients with bipolar disorder spend more time in treatment and take longer to recover from the depressive phase than from the manic phase. Patients with bipolar disorder, experience depressive symptoms more than 3 times more longer than they experience manic symptoms. The median time to recovery from the depressive phase is 9 weeks but from the manic phase is 5 weeks; 22 % of the patients in the depressive phase and only 7 % in the manic phase remained ill for at least 1 year. The median time to full remission is 16.8 weeks for a manic episode but 40 weeks for a depressive episode. In addition to being longer and more persistent, the depressive phase of bipolar disorder is associated with higher rates of morbidity and mortality. The relative risk of suicide among patients with bipolar depression is 34.9 times greater than that among patients with pure mania. Despite the clear clinical implications of these findings, treatment of bipolar depression remains an understudied area, as clinicians and researchers have historically focused on treatment of mania. Although a wide range of mood-stabilizing medications is available, treatment options for bipolar depression remain more limited. The 2002 treatment guidelines from the American Psychiatric Association recommended either lithium or lamotrigine as first-line treatment. Although reviews of clinical trials have concluded that there is evidence of lithium's acute efficacy for bipolar depression, anticonvulsants such as lamotrigine and valproate have also been used to treat bipolar depression. However, lamotrigine requires a slow upward titration to avoid the risk of rash. Other treatments include the adjunctive use of antidepressants with a mood stabilizer. However, antidepressants, may cause problems due to

their potential to induce mania or hypomania or to accelerate cycling.

This paper reviews controlled studies of bipolar depression, outlines criteria for choosing treatment, and provides options for treatment of refractory bipolar depression. The author conducted a comprehensive review of English-language literature describing peer-reviewed and quality class A controlled trials in order to identify agents used for bipolar disorder. Controlled studies to examine the efficacy of treatments for acute bipolar depression were located through electronic searches of several databases and by manual cross search of references and proceedings of international meetings. *Lithium*: There are no double-blind, parallel-design, placebo-controlled studies that have examined the efficacy of lithium monotherapy in comparison with placebo in acute bipolar depression. However, the efficacy of lithium was examined in three placebo-controlled cross-over studies and all of them showed lithium's superiority over placebo. Available data supports the efficacy of lithium in acute bipolar depression. *Valproate*: A recent placebo-controlled, parallel-design study, examined the efficacy of valproate monotherapy. Intent-to-treat analysis indicated that 43 % of the subjects randomized to valproate and 27 % randomized to placebo met criteria for recovery ( $p = .04$ ), but mean change from baseline in HAM-D scores were similar at the end-point to the placebo group. The negative findings in this study could be due to a smaller sample size, so this suggests the efficacy of valproate in acute bipolar depression but this needs to be verified in further larger- scale double- blind trials. *Carbamazepine*: Carbamazepine has some efficacy, but further studies are needed before firm conclusions can be drawn. *Lamotrigine*: In the largest double-blind, placebo-controlled, parallel study of bipolar depression to date, the lamotrigine 200 mg/day group showed a significantly greater improvement compared with the placebo group on the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) scale. In another 10-week double-blind trial in bipolar I and bipolar II depressed patients, above all, no significant differences were noted using last observation carried forward (LOCF). However, a subgroup analysis revealed significant differences favoring lamotrigine in bipolar I but not in bipolar II depressed patients. The efficacy of lamotrigine in preventing depressive episodes in bipolar I disorder

\*Las referencias bibliográficas de este artículo aparecerán en la segunda parte. Vol. 27, No.6, diciembre de 2004.

\*\*Escuela de Psicología, Universidad Anáhuac. Av. Lomas Anáhuac, S/N, Lomas Anáhuac, Huixquilucan, Edo. de México.

Recibido: 10 de junio de 2004. Aceptado: 28 de julio de 2004.

was examined in two recent double-blind placebo-controlled studies. In one of the studies, patients with bipolar I disorder who were currently or recently in a manic or hypomanic phase were treated with lamotrigine monotherapy or add on therapy to other psychotropic medications. Survival analysis showed that lamotrigine was significantly superior to placebo in time, for any mood episode or depressive episode. In the other study, bipolar I depressed patients were treated in an open-label design with lamotrigine monotherapy or add on therapy and those meeting the stabilization criteria were randomized to double-blind treatment with one of three fixed doses of lamotrigine monotherapy, lithium monotherapy or placebo for 18 months. Results using survival analysis indicated that lamotrigine was significantly superior to placebo in delaying time of intervention for any mood episode or a depressive episode. The results of these two double-blind trials clearly indicate that lamotrigine is effective in delaying depressive relapses and recurrences in bipolar I patients. There is no evidence to indicate that lamotrigine induces rapid cycling in bipolar patients. *Gabapentine*: The efficacy of gabapentine monotherapy in comparison with lamotrigine or placebo was examined over a 6-week period in patients with refractory mood disorders. The results of this study indicate that lamotrigine is effective in 45 % of the patients, and gabapentine is no more effective than placebo in treating depressive symptoms. *Topiramate*: No double-blind studies have been reported on the efficacy of topiramate monotherapy in bipolar depression. *Antidepressants*: In double-blind active comparator studies, response rates to imipramina were comparable with the response rates to fluoxetine through significantly lower when compared with tranylcypromine. *Atypical antipsychotics*: Olanzapine is the only atypical antipsychotic that has been tested for its efficacy in a double-blind, placebo-controlled trial in bipolar depression. Response rates were 48.2 % in the olanzapine group, 64.8 % in the olanzapine plus fluoxetine group, and 36.1 % in the placebo group. The results of this study indicate olanzapine's monotherapy efficacy in treating acute bipolar depression.

*Conclusions*: The literature reviewed above indicates that lithium is the only efficient medication in acute bipolar depression and in preventing depressive episodes, and that it has no propensity to induce a manic switch or rapid cycling; also, it should be the first-line treatment for bipolar depression. Lamotrigine is also efficient in acute bipolar depression, and in preventing depressive episodes, but its efficacy in preventing manic episodes has not been proven. The magnitude of the antidepressant effect of olanzapine appears to be somewhat smaller than other established antidepressant medications as well as lamotrigine. The other anticonvulsants, antidepressants, or atypical antipsychotics cannot be recommended as first-line treatments for bipolar depression.

**Key words:** Bipolar disorder, depression, lithium, lamotrigine, valproate.

## RESUMEN

El trastorno bipolar es una enfermedad mental frecuente, severa y recurrente. La prevalencia de sus 2 variantes, el trastorno bipolar tipo I (con manía y depresión recurrentes) y el tipo II (episodios recurrentes de depresión e hipomanía) es, en los Estados Unidos de América, de 2.5 %; la prevalencia del trastorno bipolar tipo I a lo largo de la vida es de 1 %, aunque utilizando criterios más

laxos de diagnóstico puede elevarse hasta 2 – 5 %. En la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México se encontró que la prevalencia del trastorno bipolar tipo I a lo largo de la vida es, en México, de  $1.3 \pm 0.2$  %, en el último año de  $0.9 \pm 0.1$  % y en el último mes de  $0.4 \pm 0.1$  %. En cuanto al género, la prevalencia es un poco mayor entre los hombres ( $1.6 \pm 0.3$ ) que entre las mujeres ( $1.1 \pm 0.2$ ) a lo largo de la vida, similar en el último año ( $0.9 \pm 0.2$  % vs.  $0.8 \pm 0.2$  % respectivamente) e igual en el último mes ( $0.4 \pm 0.1$  %). Su inicio puede presentarse desde la niñez o la adolescencia y persistir a lo largo de la vida. La edad en que aparece el trastorno bipolar I, en México, oscila entre los 3 y los 47 años, y 21.36 años en promedio.

**Objetivos.** En este artículo se revisaron los distintos estudios relacionados con el tratamiento de la depresión del trastorno bipolar, poniendo énfasis en los ensayos clínicos controlados.

**Método.** Se llevó a cabo una búsqueda electrónica para obtener los estudios controlados acerca del tratamiento de la depresión bipolar, y se revisaron manualmente las referencias y procedimientos de las reuniones internacionales.

**Resultados.** *Carbonato de litio*: No existen estudios doble ciego controlados que examinen la efectividad del litio en la depresión bipolar. Los 3 estudios cruzados descritos demuestran su superioridad sobre el placebo. *Valproato*: Sólo existe un ensayo clínico controlado con placebo, en el que se observa que 43 % de los sujetos asignados al azar remitieron con el uso de valproato, en cambio sólo 27 % remitieron con placebo. Sin embargo, al final del estudio los cambios observados en la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) no favorecieron al valproato. Dado que es el único estudio con estas características y que la muestra es pequeña, se requieren estudios posteriores para definir la utilidad del valproato en la depresión bipolar. *Carbamacepina*: La carbamacepina ha demostrado alguna utilidad, sin embargo se requiere mayor estudio antes de establecer una conclusión definitiva acerca de ella. *Lamotrigina*: La lamotrigina a dosis de 200 mg / día resultó más efectiva que el placebo en la sintomatología depresiva, evaluada con la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery Asberg (MADRS) y con la Escala de Impresión Global Clínica (CGI-I). En otro estudio, demostró su utilidad, sólo en el tratamiento del trastorno bipolar tipo I, más no del tipo II. Su efectividad como tratamiento profiláctico se evaluó en 2 ensayos clínicos controlados. Los resultados indican claramente que la lamotrigina es efectiva para retrasar la aparición de las recaídas y las recurrencias depresivas, en pacientes con trastorno bipolar tipo I. *Gabapentina*: El estudio que compara a este medicamento con lamotrigina, en pacientes con trastornos del humor refractarios, señala que su efecto es similar al del placebo e inferior al de la lamotrigina. *Topiramato*: No existen ensayos clínicos controlados que estudien el efecto del topiramato en la depresión bipolar. *Antidepresivos*: El efecto de la imipramina es comparable al de la fluoxetina, pero significativamente menor que el de los inhibidores de la monoaminoxidasa (tranilcipromina). *Antipsicóticos atípicos*: La olanzapina es el único antipsicótico atípico que ha demostrado en ensayos clínicos controlados su utilidad en la fase depresiva del trastorno bipolar, donde la respuesta se observa en un 48.2 % al administrarse como monoterapia y hasta de 64.8 % cuando se administra conjuntamente con fluoxetina. **Conclusiones:** La revisión realizada indica que el carbonato de litio es el único estabilizador del ánimo que es efectivo en la depresión bipolar, pues controla la sintomatología depresiva aguda, previene nuevos episodios y no predispone al paciente a desarrollar manía, por lo que debe considerarse el tratamiento de

primera elección para estos casos. La lamotrigina también resultó efectiva para la depresión bipolar aguda, así como en la prevención de nuevos episodios, pero no se ha comprobado que pueda evitar los episodios maníacos. La magnitud del efecto antidepressivo de la olanzapina parece ser menor que el de los antidepressivos convencionales y que el de la lamotrigina. Otros anticonvulsivantes, los antidepressivos u otras antipsicóticos atípicos no se recomiendan como tratamiento de primera elección. A partir de las observaciones realizadas, se describen dos algoritmos de tratamiento, que pueden utilizarse si el paciente ha recibido o no tratamiento previo con estabilizadores del ánimo. Aunque es relativamente escasa la cantidad de ensayos clínicos controlados, los datos obtenidos a partir de ellos, pueden utilizarse para proveer las alternativas de tratamiento para los pacientes que cursan con episodios depresivos, a lo largo de la evolución del trastorno bipolar. Sin embargo, es necesario un mayor número de estudios para terminar de definir las opciones de tratamiento más apropiadas para los distintos tipos de pacientes.

**Palabras clave:** Trastorno bipolar, depresión, estabilizadores de ánimo.

El trastorno bipolar es una enfermedad mental frecuente, severa y recurrente. La prevalencia de sus 2 variantes, el trastorno bipolar tipo I (con manía y depresión recurrentes) y el tipo II (episodios recurrentes de depresión e hipomanía) es, en los Estados Unidos de América, de 2.5% (56); la prevalencia del trastorno bipolar tipo I a lo largo de la vida es de 1 %, aunque utilizando criterios más laxos de diagnóstico puede elevarse hasta 2 – 5% (97). En la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México (64) se encontró que la prevalencia del trastorno bipolar tipo I a lo largo de la vida es, en este país, de  $1.3 \pm 0.2\%$ ; en el último año de  $0.9 \pm 0.1\%$  y en el último mes de  $0.4 \pm 0.1\%$ . En cuanto al género, la prevalencia es un poco mayor entre los hombres ( $1.6 \pm 0.3$ ) que entre las mujeres ( $1.1 \pm 0.2$ ) a lo largo de la vida, similar en el último año ( $0.9 \pm 0.2\%$  vs  $0.8 \pm 0.2\%$  respectivamente) e igual en el último mes ( $0.4 \pm 0.1\%$ ).

Puede iniciarse en la niñez o en la adolescencia y persistir a lo largo de la vida (28). La edad en que aparece el trastorno bipolar I, en México, oscila entre los 3 y los 47 años, y 21.36 años en promedio (64).

Aunque el curso del trastorno es episódico, su frecuencia y severidad tienden a aumentar conforme transcurre el tiempo y a acompañarse de otros trastornos como el uso de sustancias y alcohol, y de trastornos de angustia (97). La mortalidad se acrecienta debido a las conductas riesgosas en las fases maníacas, las enfermedades médicas y en especial por el riesgo suicida (4, 87).

Los pacientes con trastorno bipolar frecuentemente presentan episodios depresivos a lo largo de su vida, lo que ocasiona problemas familiares, sociales y económicos. La mortalidad por suicidio puede ser hasta

de 20 %, cifra mucho más alta que la de la población general, y representa la principal causa de muerte en jóvenes con trastorno bipolar (72).

Se puede prever que el paciente con trastorno bipolar va a presentar en algún momento de su evolución uno o más episodios de depresión: el 90 % de los pacientes que han presentado un episodio de manía van a presentar en algún momento un episodio depresivo mayor (40). En el caso del trastorno bipolar tipo II, en un seguimiento a 13.4 años, de una muestra de pacientes del Estudio Colaborativo sobre Depresión del Instituto Nacional de Salud Mental (*NIMH Collaborative Depression Study*) se observó que los pacientes presentaron sintomatología afectiva 54% del tiempo: subsindromática en 16% de los casos; depresión menor, distimia o hipomanía 25%; y episodios depresivos mayores 13%. Los síntomas depresivos fueron 39 veces más frecuentes que los hipomaniacos y 22 veces más comunes que las fases mixtas. La depresión ocasiona la sintomatología más duradera en este grupo de pacientes, muy por encima de la manía y la hipomanía. En el trastorno bipolar tipo I la relación es de tres a uno y en el tipo II treinta y siete a uno (53).

El trastorno bipolar ocasiona limitaciones psicosociales importantes que pueden persistir hasta 2 años después de la recuperación (20). Estas dificultades pueden deberse en parte a los síntomas depresivos.

Para la presente revisión se considera a la depresión bipolar como un episodio depresivo mayor en un paciente que cumple con los criterios de trastorno bipolar tipo I, esto es un período de dos o más semanas con ánimo bajo y/o anhedonia y cuatro síntomas depresivos más, que pueden consistir en alteraciones del apetito y/o del peso, insomnio o hipersomnias, agitación o enlentecimiento, fatiga o disminución de la energía, sentimientos de inutilidad o culpa, indecisión o dificultades en la atención-concentración, ideas o conductas suicidas y que previamente haya presentado un episodio maníaco o uno mixto (5).

La depresión bipolar se caracteriza por afectar por igual a hombres y a mujeres, inicio temprano en la vida de los pacientes y episodios más frecuentes (76). Aunque en general se acepta que no existen diferencias neurobiológicas entre la depresión mayor y la depresión bipolar, Akiskal, Walker, Puzantian, King, Rosenthal y Dranon (1) y Weissman, Prusoff y Merikangas (101) han observado que la depresión bipolar con frecuencia presenta síntomas psicóticos, sobre todo en los casos de inicio temprano, un mayor riesgo de suicidio, y el uso concomitante de alcohol y drogas (40). Más recientemente Mitchell, Wilhelm, Parker, Austin, Rutgers y Malhi (67) señalaron otras características de la depresión bipolar como el retardo psicomotor y los síntomas atípicos.

El trastorno bipolar de ciclos rápidos, se caracteriza por que en un año se presentan cuatro o más episodios de oscilaciones patológicas en el estado de ánimo (manía o depresión) y en esta forma de trastorno bipolar, las fases depresivas son más frecuentes, recurrentes y severas (15).

A pesar de que la fase depresiva sigue siendo un reto terapéutico, existen pocos estudios sobre el tema (47). El tratamiento de la depresión bipolar necesita conceptualizarse de manera distinta al tratamiento del trastorno depresivo mayor (depresión unipolar), pues su objetivo primordial no es tan sólo controlar los síntomas depresivos, sino evitar la aparición de un episodio maníaco.

Dado el grado de morbilidad y mortalidad a que se asocia la fase depresiva del trastorno bipolar, es importante revisar el estado actual de la investigación clínica sobre este tema, identificando las intervenciones farmacológicas y clínicas útiles, que optimicen el tratamiento de estos pacientes.

## TRATAMIENTO CON ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

Los estabilizadores del ánimo son fármacos que reducen la frecuencia y la severidad de los episodios maníacos, hipomaníacos, depresivos o mixtos de los pacientes con trastorno bipolar; no exacerban otros síntomas del estado de ánimo ni provocan la aparición de nuevos ciclos sino que previenen la aparición de nuevos episodios (10, 68).

Los medicamentos de primera línea para la fase depresiva del trastorno bipolar son el carbonato de litio, el ácido valpróico/valproato de sodio/valproato de magnesio y la carbamacepina. Estos tres medicamentos tienen un efecto estabilizador del ánimo, además de que tanto la carbamacepina como el valproato, tienen un efecto anticonvulsivante ya conocido. Cuando se utilizan solos tienen un efecto antidepresivo, que varía entre un 30 y un 80% (81).

Por ejemplo, cuando el tratamiento de la fase depresiva se lleva a cabo con carbonato de litio, Price y Heninger (79) después de analizar 13 estudios, concluyeron que entre 60 y 80% de los pacientes responden al litio. Si el paciente presentaba un cuadro depresivo debido a la suspensión de su tratamiento con litio, debía reiniciarse éste con el mismo fármaco; en cambio cuando el paciente había seguido bien su tratamiento con este estabilizador, y a pesar de ello entraba en una fase depresiva, debían tomarse otras medidas, inclusive lo que Janicak, Davis y Ayd (50) han propuesto, añadir un fármaco antidepresivo, o bien utilizar la lamotrigina, que puede considerarse como un posible estabilizador del ánimo (68).

El uso de los estabilizadores del ánimo tiene la ventaja de que éstos resultan útiles, tanto para la fase de manía, como para lograr períodos largos de eutimia (ánimo normal) y no provocan que el paciente, que se encuentra en la fase depresiva caiga en una fase de manía, como ocurre cuando se utilizan los antidepresivos. Por esta razón, en la depresión bipolar se ha recomendado que la primera intervención farmacológica se inicie con un estabilizador del ánimo o bien, si ya lo utiliza, se maximice u optimice su uso (60). En el cuadro 1 se describen los principales estabilizadores del ánimo.

## CARBONATO DE LITIO

Este ión, es el estabilizador del ánimo más antiguo, el más barato y estudiado en el tratamiento del trastorno bipolar. En todos los estudios realizados se ha demostrado su utilidad. Cuando se le sustituye por placebo, aproximadamente 52% de los pacientes recaen. En un reciente estudio meta-analítico de 33 estudios, Baldessarini, Tondo y Hennen (6) observaron que su uso disminuía hasta 13 veces la frecuencia de suicidios en esta población (0.197% con tratamiento con litio *vs* 2.57% sin litio). Sin embargo se ha observado, en los diversos estudios que se han realizado con esta sustancia, que entre 42 y 64% de los pacientes pueden no responder (89). En el cuadro 2 se resumen los ensayos clínicos que estudian la efectividad del carbonato de litio como tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar.

### *Administración del carbonato de litio*

Aunque en los estudios iniciales se utilizaban dosis de carbonato de litio suficientes para lograr niveles plasmáticos hasta de 1.5 mEq/L, en la actualidad se buscan niveles plasmáticos (litemias) de 0.6 mEq/L a 1.2 mEq/L (82). Para lograrlos se administran entre 600 y 1200 mg de carbonato de litio diariamente, iniciando con la dosis más baja y realizando la primera litemia a los 4–5 días, doce horas después de la última toma. De acuerdo con el resultado, se aumenta la dosis de litio en 150 o 300 mg y nuevamente 4–5 días después de realiza otra litemia, hasta lograr una concentración plasmática de 0.8 mEq/L. Debe tenerse presente que la concentración plasmática de 0.6 mEq/L, aunque produce menos efectos secundarios, también se relaciona con falta de respuesta, persistencia de sintomatología afectiva (síntomas subclínicos) y una mayor tendencia a las recaídas. Ahora bien, una concentración sérica mayor a 1 mEq/L, aunque favorece la remisión completa de los síntomas también se asocia a una mayor frecuencia e intensidad de efectos secundarios.

**CUADRO 1. Estabilizadores del ánimo**

<i>Nombre genérico</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Presentación</i>	<i>Dosis de administración</i>
Acido valprórico	Depakene® Cápsulas de 250 mg Valprosid® Cápsulas de 250 mg	Frasco de 30 y 60 cápsulas de 250 mg Frasco de 30 y 60 cápsulas de 250 mg	Iniciar con 15 mg/ kg en dosis divididas e ir incrementando hasta 60 mg/kg /día para lograr niveles séricos de 50 a 125 µg/mL.
Valproato de magnesio	Atemperator® Tabletas de 200, 400 y 500 mg Atemperator LP® Tabletas de liberación prolongada de 600 mg Atemperator G® Granulado de 200 y 400 mg Criam® Tabletas de 200, 400 y 500 mg	Caja con 20 y 40 tabletas de 200 y 400 mg Caja con 10 y 20 tabletas de 500 mg Caja con 10 y 20 tabletas de liberación prolongada de 600 mg Caja con 20 y 40 sobres de 200 y 400 mg Caja con 40 tabletas de 200 mg Caja con 10 y 20 tabletas de 400 mg Caja con 20 tabletas de 500 mg	
Valproato de sodio	Leptilán® Grageas de 150 y 300 mg (equivalentes a 130 y 260 mg de ácido valprórico)	Caja con 20 grageas de 150 y 300 mg	
Valproato disódico	Epival® Comprimidos de 250 y 500 mg Epival Sprinkle® Cápsulas de 125 mg	Frasco con 30 comprimidos de 250 y 500 mg	
Carbonato de litio	Lithium® Comprimidos de 300 mg Carbolit® de 300 mg	Frasco con 50 comprimidos de 300 mg Caja con 50 comprimidos litemias (0.6 a 1.0 mEq/L)	Iniciar con 300 mg dos veces al día. Incrementar la dosis (150-300 mg) cada 5- 7 días en función de las
Comprimidos de 300 mg			
Carbamacepina	Carbazina® Tabletas de 200 mg Clostedal® Tabletas de 200 y 400 mg  Neugerón® Tabletas masticables de 100 mg Tabletas de 200 y 400 mg  Neugerón LP® Tabletas de liberación prolongada de 200 y 400 mg Tegretol® Comprimidos de 200 y 400 mg  Tegretol LC® Gragea de liberación prolongada de 200 y 400 mg * Genérico® Tabletas de 200 mg	Caja con 20 tabletas de 200 mg Caja con 20 tabletas de 200 mg Caja con 10 tabletas de 400 mg Caja con 20 tabletas masticables de 100 mg Caja con 10, 20 y 40 tabletas de 200 y 400 mg Caja con 10, 20 y 40 tabletas de liberación prolongada de 200 y 400 mg Caja con 10 y 20 comprimidos de 200 mg Caja con 10 comprimidos de 400 mg Caja con 10 y 20 grageas de liberación prolongada de 200 y 400 mg	Iniciar con 200 mg dos veces al día hasta alcanzar la dosis terapéutica de 800 a 1,200 mg/ día y niveles séricos de 6 - 10 µg/mL.
Gabapentina	Neurontin® Cápsulas de 300 y 600 mg	Caja con 15 y 30 cápsulas de 300 y 600 mg	900 a 3, 600 mg/ día
Lamotrigina	Lamictal® Tabletas dispersables y/ o masticables de 5, 25, 50 y 100 mg	Caja con 28 tabletas de 5 y 25 mg Caja con 14 y 28 tabletas de 50 y 100 mg	Iniciar con 25 mg/ día y cada dos semanas aumentar 25 mg hasta llegar a 200 mg/ día o más si es necesario (500 mg / día).
Oxcarbazepina	Trileptal® Grageas con capa entérica de 300 y 600 mg	Caja con 20 y 50 grageas de 300 y 600 mg	600 a 2,400 mg / día
Topiramato	Topamax® Tabletas de 25 y 100 mg Topamax Sprinkle® Cápsulas de 15 y 25 mg	Frasco con 20 tabletas de 25 y 100 mg Frasco con 60 cápsulas de 15 y 25 mg	600 a 2, 400 mg/ día

Después de iniciar el tratamiento con litio debe evaluarse diariamente al paciente, buscando datos de intoxicación, tales como temblor, náusea, vómito, diarrea y confusión mental.

La presentación habitual del carbonato de litio consiste en cajas de 50 tabletas o comprimidos de 300

mg, por lo que se requieren entre 2 y 4 comprimidos diarios, en general, aunque puede haber personas que inclusive puedan sufrir intoxicación con la dosis inicial o bien requieran dosis de 1500 mg o más para lograr los niveles séricos mencionados.

La administración del litio puede hacerse en 2 o 3

**CUADRO 2. Ensayos clínicos que evalúan el efecto de los estabilizadores del ánimo sobre la fase depresiva del trastorno bipolar tipo I**

Fármaco y estudio	N	Pacientes	Diseño y duración del estudio	Resultado
<b>Carbonato de litio</b>				
Goodwin y cols, 1972 (39)	40	Trastorno bipolar tipo I y II Hospitalizados	Diseño cruzado, doble ciego vs placebo > 3 semanas	Respuesta mayor del litio vs placebo
Baron y cols, 1975 (8)	9	Trastorno bipolar tipo I y II Hospitalizados	Diseño cruzado, doble ciego vs placebo 4 semanas	Respuesta mayor del litio vs placebo
Mendels, 1976 (65)	13	Trastorno bipolar tipo I y II Hospitalizados	Diseño cruzado, doble ciego vs placebo 6 semanas	Nueve de los 13 pacientes mejoraron, 6 de los 9 recayeron al cambiar a placebo
<b>Carbamacepina</b>				
Ballenger y Post, 1980 (7)	13	Trastorno bipolar tipo I Hospitalizados	Diseño cruzado, doble ciego vs placebo 5 a 16 semanas	No hubo diferencia significativa entre carbamacepina y placebo
<b>Valproato</b>				
Sachs y cols, 2001 (84)	43	Trastorno bipolar tipo I Externos	Ensayo clínico controlado, doble ciego vs placebo 8 semanas de la depresión	No hubo diferencia entre el valproato y el placebo en la tasa de remisión, ni en la disminución
<b>Lamotrigina</b>				
Calabrese y cols, 1999 (14)	195	Trastorno bipolar tipo I Externos	Ensayo clínico controlado, doble ciego vs placebo 7 semanas	La lamotrigina a dosis de 200 mg/ día mejor que el placebo. La dosis de 50 mg / día es insuficiente
Bowden y cols, 2000 (11)	206	Trastorno bipolar tipo I y II	Ensayo clínico controlado, doble ciego vs placebo 10 semanas	La lamotrigina sólo resultó útil en la depresión del trastorno bipolar tipo 1 y no del tipo 2
Frye y cols, 2000 (33)	31	Trastornos del humor refractarios	Ensayo clínico controlado, doble ciego vs gabapentina y placebo	La lamotrigina fue mejor que la gabapentina y el placebo
<b>Antidepresivos</b>				
Cohn y cols, 1989 (19)	89	Trastorno bipolar tipo I y II Externos	Ensayo clínico controlado, doble ciego vs placebo 6 semanas	La fluoxetina y la imipramina tienen un efecto similar entre ellas y mejor que el placebo
Himmelhoch y cols, 1991 (46)	56	Trastorno bipolar tipo I y II Externos	Ensayo clínico controlado, doble ciego, no placebo 6 semanas	La tranilcipromina (IMAO) tiene un efecto mayor que la imipramina
Thase y cols, 1992 (95)	16	Trastorno bipolar tipo I Externos	Diseño cruzado, doble ciego, no placebo 6 semanas	La tranilcipromina (IMAO) tiene un efecto mayor que la imipramina
<b>Antipsicóticos</b>				
Tohen y cols, 2002 (98, 99)	833	Trastorno bipolar tipo I y II Externos	Ensayo clínico controlado, doble ciego vs placebo 8 semanas	La combinación de fluoxetina y olanzapina y la olanzapina sola tuvieron un efecto mejor que el placebo.

dosis. Se usan dos dosis para facilitar el apego al tratamiento; sin embargo, la administración de la dosis dividida en 3 tomas, ocasiona menos efectos secundarios.

Aproximadamente 10% de los pacientes que empiezan tratamiento con litio no toleran sus efectos secundarios y deben suspender el tratamiento, o bien a largo plazo desarrollan complicaciones tales como hipotiroidismo, fibrosis renal intersticial, aumento de peso, acné y psoriasis (83).

#### **Estudios de laboratorio recomendados**

Antes de iniciar el tratamiento con carbonato de litio se recomienda realizar evaluación médica completa, determinación del funcionamiento tiroideo, química sanguínea (urea y creatinina), biometría hemática, examen general de orina y electrocardiograma. Se debe realizar un registro de todos los medicamentos que usa el paciente (sobre todo diuréticos, desinflamatorios y antibióticos como la eritromicina, que elevan los niveles

séricos del carbonato de litio). En algunos casos es necesario realizar depuración de creatinina de 24 horas.

#### **Efectos secundarios del carbonato de litio**

Los efectos secundarios del litio son frecuentes y molestos, pero rara vez ponen en riesgo la salud del paciente.

La queja más frecuente es la presencia de temblor (45%), que se puede tratar con propranolol a dosis bajas (desde 10 mg), en forma diaria, o bien, cuando el paciente se encuentre en una situación en que el temblor le resulte especialmente molesto o embarazoso.

Otro problema frecuente es el incremento de peso, que puede variar, pero que casi siempre es importante (mayor a 10 Kg. en 20% de los casos), y se debe a un aumento en la ingesta de carbohidratos; su manejo obviamente requiere una dieta baja en carbohidratos.

Algunos pacientes desarrollan poliuria y polidipsia, debido a la incapacidad para concentrar su orina (79%). Aunque los estudios a largo plazo señalan que la lesión

renal es rara, se debe mantener la vigilancia del funcionamiento renal en estos pacientes. Puede resultar útil administrar una dosis de carbamacepina u oxcarbazepina, para controlar este síntoma; previamente se recomendaba el uso de metoclopramida e inclusive diuréticos tiazídicos, pero es preferible manejar este efecto secundario con los anticonvulsivantes mencionados.

Los pacientes a veces se quejan de problemas cognitivos, por ejemplo de memoria o bien de cierto embotamiento. Presentan también cansancio, quizás debido al intercambio que sufre el sodio a nivel muscular.

Aunque la diarrea puede ser un síntoma de intoxicación, puede presentarse inclusive a dosis terapéuticas (20%).

Ciertos pacientes desarrollan hipotiroidismo debido al uso de litio, lo que requiere el uso concomitante de hormonas tiroideas. Se recomienda el uso de tiroxina (T4) para el manejo del hipotiroidismo inducido por litio en el trastorno bipolar, a diferencia de la triyodotironina (T3) que se utiliza en el hipotiroidismo inducido por litio en el trastorno depresivo mayor. Cuando se administra la T4 debido a que los niveles de TSH se encuentran por arriba de lo normal, es prudente buscar no suprimirla por debajo de sus niveles normales para evitar el hipertiroidismo subclínico.

La leucocitosis también es un efecto secundario, que en general no requiere manejo (52).

Debe vigilarse la presencia de alteraciones dermatológicas como el acné y también la alopecia, que ocurren en 3% de los pacientes.

Finalmente el edema puede presentarse en un porcentaje bajo de los pacientes.

Dado que existe un mayor riesgo de trastornos cardiovasculares, como la Enfermedad de Ebstein en el recién nacido y mortalidad prenatal, es recomendable suspender el uso de este medicamento durante el embarazo; tampoco es recomendable utilizar carbamacepina ni valproato debido a su potencial teratogénico.

Dunner, Patrick, Fieve (25) y Swann, Bowden, Morris, Calabrese, Petty y Small (93) han descrito que los pacientes con trastorno bipolar de ciclos rápidos (4 o más episodios de manía y/o depresión en un año), aquéllos que presentan síntomas mixtos (síntomatología simultánea de manía y depresión, o bien cambios a lo largo de horas de sintomatología maníaca a depresiva o viceversa), y los que abusan de sustancias son, en general, resistentes al carbonato de litio. Debido a ello está indicada la utilización de otros medicamentos estabilizadores del ánimo.

Aunque la utilidad del litio en pacientes bipolares cicladores rápidos es menor que la del valproato, en

pacientes bipolares tipo I, Goodwin, Fireman, Simon, Hunkeler, Lee y Revicki (42) observaron una menor frecuencia de intentos suicidas (10.8 vs 31.3 por 1000 personas al año,  $p < .001$ ), de hospitalización por intentos suicidas (4.2 vs 10.5 por 1000 personas al año) y de fallecimiento por suicidio (0.7 vs 1.7 por 1000 personas al año) con el uso del carbonato de litio en comparación con el valproato. El riesgo de morir por suicidio fue 2.7 veces mayor cuando el paciente no tomaba litio, sino valproato.

La comparación del uso del carbonato de litio con la carbamacepina, sólo resultó significativa en el caso de los intentos suicidas que requirieron hospitalización (2.9 veces más), no en el número de intentos suicidas, ni en los suicidios consumados.

La combinación del litio con valproato o carbamacepina, también se asoció con una mayor frecuencia de intentos suicidas, que requirieron o no hospitalización, y nuevamente se observó que no hubo diferencias en el caso de las muertes por suicidio.

Era predecible el hallazgo de que al no utilizar estabilizador alguno se exponía a los pacientes a un mayor número de intentos suicidas (1.4 veces), hospitalización por intento suicida (1.6 veces) y suicidio (2.2 veces).

Los autores evalúan algunas variables que pudieran haber influido en los hallazgos, y la única que resultó significativa fue el cambio de litio a valproato, que aumentó a 2 (IC 95%= 1.1 – 3.4) el riesgo relativo de hospitalización por intento suicida; en el caso opuesto, el cambio de valproato a litio no fue significativo (IC 95%= 0.9 a 3.6).

Llama la atención que sólo 53% recibieron tratamiento con algún estabilizador del ánimo. El estudio incluyó 20, 638 miembros de dos planes de salud, principalmente mujeres, menores de 45 años. Los suicidios, en total 53, se dieron con arma de fuego (30%), envenenamiento (26%), ahorcamiento/sofocación (21%) y 23% por métodos diversos. Los intentos suicidas ocurrieron 6.2 veces más frecuentemente que los suicidios.

Dado que se trató de un estudio naturalístico, aunque permitió incluir una población muy grande, no fue posible controlar las variables de manera segura.

No se conoce a qué se debe el efecto del litio en la disminución de la frecuencia de suicidio en los pacientes bipolares, aunque se ha propuesto que es precisamente por su efecto sobre la depresión (39)

Por otro lado, Thies-Flechtner, Muller-Oerlinghausen y Selbert (96) al comparar el efecto del tratamiento de mantenimiento con litio vs carbamacepina en 175 pacientes con trastorno bipolar que habían estado hospitalizados, observaron que el grupo en tratamiento con carbonato de litio no había

tenido muertes por suicidio, ni intentos suicidas, comparado con 9 suicidios ocurridos en el grupo tratado con carbamacepina.

Recientemente, al hacer el estudio de 21 familias de probandos bipolares, Passmore, Garnham, Duffy, MacDougall, Munro, Slaney, Teehan y Alda (74) observaron que los pacientes de las 14 familias respondedoras a litio, tenían un curso episódico y tenían antecedentes de familiares con trastorno bipolar.

## **VALPROATO DE SODIO/VALPROATO DE MAGNESIO/ÁCIDO VALPRÓICO**

En 1994, el valproato correspondía a 25% de los tratamientos utilizados en el trastorno bipolar y a 38 % del trastorno esquizoafectivo (29). En 1996, 50% de los pacientes, tanto con trastorno bipolar como con trastorno esquizoafectivo, tratados por la Oficina de Salud Mental del Estado de Nueva York, recibían valproato (18), lo que demuestra cómo, en un período breve de tiempo, el valproato se ha convertido en uno de los tratamientos más usados para el manejo del trastorno bipolar.

Aunque este anticonvulsivante resulta útil en el tratamiento de la fase maníaca del trastorno bipolar e inclusive en los pacientes cicladores rápidos (61) y con manifestaciones mixtas, su efecto antidepressivo es variable (77), aunque sí ha mostrado alguna utilidad en el tratamiento tanto de la depresión bipolar como unipolar (22). Solomon, Keitner, Ryan y Miller (90) realizaron una revisión de la administración simultánea del valproato con el litio en el manejo de los pacientes bipolares, concluyendo que era efectiva y segura.

El único ensayo clínico controlado, doble ciego, comparando al valproato contra placebo, no demostró que este estabilizador fuera más efectivo que el placebo para hacer remitir el cuadro depresivo en el trastorno bipolar (84).

### **Administración del valproato**

La dosis de valproato debe ser suficiente para obtener un nivel sérico de 40 a 150 mcg/mL. Aunque no existe una relación entre estos niveles séricos y el efecto antidepressivo (78), se recomienda que los niveles séricos sean mayores a 45 mcg/mL, pues de otra forma no se puede esperar un efecto antidepressivo, pero inferiores a 125 mcg/mL, para que los efectos secundarios no sean tan intensos.

### **Efectos secundarios**

Los efectos secundarios inmediatos, más importantes son: náusea, molestias gastrointestinales, somnolencia y temblor. El efecto tardío más frecuente es el aumen-

to o la pérdida de peso. Aunque no está clara la asociación entre el uso de valproato y el desarrollo de ovarios poliquísticos, es necesario el considerar los siguientes hallazgos.

Existen informes neurológicos que sugieren que las mujeres con epilepsia que han usado valproato por períodos prolongados de tiempo están en alto riesgo de desarrollar hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos (71), especialmente cuando se inicia el tratamiento en mujeres jóvenes (34, 48). El hiperandrogenismo se caracteriza por niveles anormalmente altos de testosterona, androstenediona o sulfato de dehidroepiandrosterona. El síndrome de ovarios poliquísticos se caracteriza por ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo y anovulación crónica. Clínicamente, se manifiesta por hirsutismo y anomalías menstruales. Entre un 30 y un 50% de las pacientes presentan además obesidad (34). Se han sugerido los siguientes mecanismos para explicar estas alteraciones.

Isojarvi, Laatikainen, Knip, Parkarinen, Juntunen y Myllyla (49) propusieron que se debe precisamente al aumento de peso, que está asociado con hiperinsulinemia y niveles séricos bajos de proteína 1 fijadora de factor de crecimiento parecido a la insulina (*insuline-like growth factor-binding protein 1*), lo que llevaría a desarrollar hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos.

Herzog (44) propuso un mecanismo alternativo, en que sugiere que las alteraciones antes mencionadas se deben a la elevación en los niveles de estradiol, causada por el valproato, dado que disminuye su metabolismo hepático. Los niveles altos de estradiol, disminuyen los niveles de hormona folículo-estimulante (FSH) y así inducen a los ovarios poliquísticos.

Dado que los informes se refieren a pacientes con diagnóstico de epilepsia, queda por aclarar si, como observaron Herzog, Seibel, Schomer, Vaitukaitis y Gerschwind (45) existe una relación entre la presencia de ovarios poliquísticos y la actividad epiléptica interictal del hemisferio izquierdo, que al alterar al Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal a su vez modifica la secreción de gonadotropinas. El mismo grupo, también ha observado alteraciones endocrinas en hombres con epilepsia del lóbulo temporal, como hipogonadismo e hiperprolactinemia (44).

Los informes descritos aportan pruebas de que las mujeres tratadas con valproato por tiempo prolongado parecen tener una mayor frecuencia de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos, que otras mujeres epilépticas tratadas con otros anticonvulsivantes. Hasta el momento no existen estudios que investiguen esta asociación en poblaciones de mujeres con trastorno bipolar, y posiblemente el poder establecer una conclusión definitiva lleve algunos años, por lo que vale la pena tener en mente las siguientes precauciones:

- Tanto el médico que lo prescribe, como las pacientes que reciban valproato por tiempo prolongado, deben tener conocimiento de estos efectos endocrinos potenciales.
- Las pacientes menores de 20 años, deben considerarse como un grupo de riesgo, y sólo se les administrará valproato cuando otros estabilizadores del ánimo hayan fallado. Además deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento y cada año, con determinación de testosterona sérica y ultrasonido pélvico para descartar la aparición de estas complicaciones (88).
- Si a lo largo del tratamiento aparecen síntomas, como hirsutismo o alteraciones en el ciclo menstrual, debe considerarse el cambio de estabilizador del ánimo.

## CARBAMACEPINA

Aunque la *Food and Drugs Administration* (FDA) no ha aprobado la carbamacepina como un medicamento estabilizador del ánimo, se utiliza en el tratamiento del trastorno bipolar para sustituir al carbonato de litio o bien como fármaco coadyuvante de éste y del valproato en los pacientes que no responden completamente al tratamiento. Los estudios de tratamiento profiláctico muestran que hasta un 72% de pacientes con trastorno bipolar responde a este anticonvulsivante (43). La dosis que se requiere varía y puede oscilar entre 600 y 1200 mg/día, pero deben utilizarse como guía los niveles séricos de 5 a 12 mcg/mL). A diferencia del manejo del episodio maníaco, en que se puede establecer a las 2-3 semanas si el tratamiento resultará útil, en el caso de la depresión hay que esperar más tiempo para comprobar el efecto del antidepresivo. Después de que el fármaco ha controlado la fase aguda, puede llegar a ocurrir que en un tiempo variable, el efecto estabilizador de la carbamacepina se pierda, por lo que podría ser necesario el considerar cambiar a otros fármacos estabilizadores. Deben tenerse presentes ciertas precauciones relativas a este medicamento: si se guarda en lugares húmedos, como en el botiquín del baño, puede inactivarse en grado variable, debido a que absorbe humedad, y llegar a perder hasta la tercera parte de su actividad.

Cuando se administra junto con el valproato, debe utilizarse una dosis menor de carbamacepina, ya que el valproato la desplaza de su unión a proteínas, además de que aumenta los niveles séricos de su metabolito 10,11- epóxido. También debe aumentarse la dosis del valproato para mantener los niveles séricos apropiados.

Además de los efectos secundarios frecuentes de la carbamacepina, como el mareo, la ataxia, la sedación y la diplopia, que ocurren con mayor frecuencia 2 horas después de la toma, puede observarse una disminu-

ción de la cuenta leucocitaria a 3000-4000 debido a su acción inhibitoria sobre el factor estimulante de las colonias en la médula ósea. Sin embargo debe diferenciarse de la agranulocitosis, la pancitopenia y la anemia aplásica, por medio de una biometría hemática basal y de otras, realizadas de manera intermitente. En caso de que el paciente presentara fiebre, faringitis, erupción cutánea, petequias, equimosis o sangrado, debe realizarse inmediatamente una biometría hemática.

Aunque no se revierte el efecto del litio sobre la adenilatoclasa relacionada con la diabetes insípida, la carbamacepina tiene un efecto agonista sobre la vasopresina a nivel del receptor, corrigiendo en algún grado este efecto secundario del carbonato de litio. Sin embargo, por medio de este mecanismo puede ocasionar hiponatremia, cuando se utiliza sola. También disminuye los niveles séricos de T3 y T4, sin modificar los de TSH, y eleva los niveles de colesterol, debido al incremento en las lipoproteínas.

La hepatitis secundaria a carbamacepina es rara, pero puede ocurrir con el uso de este fármaco; aunque no tiene efecto sobre la frecuencia cardíaca ni la presión arterial, disminuye la conducción auriculoventricular.

Las reacciones cutáneas son efectos secundarios que pueden llevar a suspender el uso de carbamacepina. Las alteraciones cutáneas asociadas con este medicamento son: ulceraciones orales, enrojecimiento, urticaria, síndrome de Steven-Johnson y fotosensibilidad. Si se administra una dosis inicial baja y se incrementa lentamente, el riesgo de estas alteraciones cutáneas disminuye, al igual que en el caso de la lamotrigina. En caso de alergia cutánea a carbamacepina, tampoco debe administrarse la amitriptilina, pues existe reacción alérgica cruzada.

Debe considerarse que diversos anticonvulsivantes, incluida la carbamacepina, se han asociado con malformaciones congénitas, cuando se han utilizado durante el embarazo. Kaaja, Kaaja y Hiilesmaa (54) observaron en 970 mujeres con epilepsia, tratadas en su mayoría durante el primer trimestre del embarazo, 3.8% de malformaciones mayores (*vs* 0.8% habitual) y una tasa de defectos del tubo neural 14 veces mayor que la habitual en la población finlandesa. El uso del valproato aumentó 4.1 veces la frecuencia de malformaciones, la carbamacepina 2.5 y la oxcarbacepina 10.8; en ningún caso los niveles séricos estuvieron por arriba de lo normal.

Se ha documentado que utilizada junto con el carbonato de litio tiene un efecto antidepresivo aditivo (23), lo mismo que con nimodipino en pacientes resistentes (75).

La carbamacepina fue el primer anticonvulsivante que demostró su utilidad en el tratamiento del trastorno bipolar, inclusive en los casos resistentes a carbona-

to de litio. Sin embargo, en la actualidad el valproato la ha desplazado como estabilizador del ánimo de primera línea, pues es raro que un paciente con depresión bipolar remita completamente con la administración de este anticonvulsivante. En el cuadro 2 se incluye el ensayo clínico que estudia la efectividad de la carbamacepina, como tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar.

## LAMOTRIGINA

Kalogjera-Sackellares y Sackellares (55) trataron con lamotrigina a 13 pacientes epilépticos que pasaban por un episodio depresivo concomitante y observaron que en las dos evaluaciones que realizaron, a las 5 semanas y a los 3 meses, hubo una mejoría significativa de la depresión; anteriormente Calabrese, Bowden, McElroy y cols. (14) habían observado una mejoría de moderada a marcada en 68% de pacientes que sufrían un episodio depresivo.

Este anticonvulsivante, que bloquea la entrada de sodio a las neuronas, ha resultado útil a dosis desde 50 hasta 200 mg, con tasas de respuesta de 50 a 60% de los pacientes con depresión bipolar, como lo demuestra el estudio de Calabrese, Bowden, Sachs y Ascher (14) en el que el 56% de los pacientes que recibieron 200 mg y 48% de los que recibieron 50 mg mostraron una mejoría significativa de la sintomatología depresiva, en comparación con 29% de los pacientes que habían recibido placebo. La mejoría se observó a partir de la tercera semana y continuó a lo largo de las 7 semanas que duró el estudio. Otro estudio que demostró la utilidad de la lamotrigina sobre el placebo en pacientes bipolares 1, fue el de Bowden, Calabrese y Asher (11). En este mismo estudio los pacientes bipolares tipo 2 respondieron por igual a la lamotrigina que al placebo.

Algunas observaciones señalan que la lamotrigina también es efectiva para disminuir la frecuencia de recaídas en la depresión bipolar (86).

Calabrese, Yatham, Suppes, McElroy, Goldberg, Goodwin y Bowden (17) revisaron 8 ensayos clínicos y concluyeron que la lamotrigina no ocasiona desencadenamiento de manía, ni tampoco episodios adversos serios o que lleven a la discontinuación del tratamiento.

Se ha estudiado la lamotrigina como tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar, tanto en los pacientes cuyo último episodio fue depresivo (16), como en aquellos que recientemente tuvieron un episodio maníaco o hipomaníaco (12). Se observó que la lamotrigina y el carbonato de litio resultan mucho más eficaces que el placebo para prevenir los episodios,

tanto maníacos como depresivos, y que, al parecer, la lamotrigina es especialmente efectiva contra las fases depresivas y el litio contra las fases maníacas. En el análisis acumulativo de estos 2 ensayos clínicos para determinar el efecto profiláctico de la lamotrigina y el litio, Goodwin, Bowden, Calabrese, Grunze, Kasper, White, Greene y Leadbetter (41) observaron que ambos estabilizadores tienen un efecto profiláctico sobre las fases depresivas; sin embargo sólo el litio es útil para evitar la aparición de episodios maníacos.

Los investigadores que establecieron el “espectro fenotípico” de las familias respondedoras a litio (74) observaron que los pacientes de 7 familias respondedoras a lamotrigina, tenían ciclos rápidos, comorbilidad con trastorno de pánico y abuso de sustancias, y antecedentes familiares de trastorno esquizoafectivo, trastorno depresivo mayor y trastorno de pánico.

Sus efectos secundarios más frecuentes son el dolor de cabeza, el insomnio y el *rash* cutáneo (dermatitis exfoliativa); 7% aproximadamente de los pacientes debe suspender el tratamiento debido al *rash*, el cual ocurre con una frecuencia de 3x1000. El riesgo de este efecto secundario, potencialmente mortal, aumenta cuando se administra a niños que usan otros anticonvulsivantes y si se aumenta rápidamente la dosis. El *rash* puede aparecer entre la segunda y la octava semana; si es el caso se debe retirar inmediatamente la lamotrigina, debido al riesgo de necrosis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson. Se recomienda iniciar con 25 mg al día e incrementar la dosis paulatinamente a lo largo de 6 a 8 semanas (66). Sadock y Sadock (85) proponen esquemas de incremento de dosis dependiendo de si se está administrando o no algún otro anticonvulsivante:

- Si se emplea la lamotrigina sola, las primeras dos semanas deben administrarse 25 mg, la tercera y cuarta semanas se administran 50 mg y de la quinta en adelante se va aumentando la dosis de la misma forma hasta llegar a 100–200 mg/día (500 mg/día, máximo).
- Si se utiliza junto con la carbamacepina, pueden administrarse 50 mg/día las primeras dos semanas, 100 mg/día la tercera y cuarta semanas y 200 mg/día la quinta y sexta semanas, y posteriormente ir aumentando, paulatinamente, la dosis hasta 500 mg/día (700 mg/día, dosis máxima).
- Cuando se administran conjuntamente la lamotrigina y el valproato, debe considerarse que este último disminuye la eliminación de la lamotrigina (su vida media habitual es ya de por sí de 25 horas), y por lo mismo se necesita iniciar y aumentar la dosis del medicamento de manera más lenta. Por esta razón, las primeras dos semanas se deben administrar 25

mg en días alternos, las semanas 3 y 4, 25 mg/día, la quinta y sexta semanas utilizar 50 mg/día y paulatinamente aumentar hasta 200 mg/día como dosis máxima (ver cuadro).

La administración puede hacerse en dos dosis a lo largo del día, se une en un 50% a las proteínas, y en un porcentaje muy alto se elimina, junto con su metabolito inactivo, por el riñón.

Cuando se decide suspender el tratamiento con otro estabilizador del ánimo, debe tenerse en mente que es

indispensable modificar las dosis de lamotrigina que se tomaba inicialmente, en el caso del valproato aumentar la dosis y en el caso de la carbamacepina disminuirla.

La lamotrigina inhibe a la dihidrofolato reductasa, enzima responsable de la generación del ácido fólico, por lo que está contraindicada en el embarazo.

En el cuadro 2 se resumen los ensayos clínicos que estudian la efectividad de la lamotrigina, como tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar.

**RESPUESTAS DE LA SECCION  
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA  
Autoevaluación**

- 1. E**
- 2. B**
- 3. D**
- 4. E**
- 5. B**
- 6. D**
- 7. C**
- 8. A**
- 9. C**
- 10. E**
- 11. D**
- 12. C**
- 13. C**
- 14. B**
- 15. A**
- 16. B**