

M. A. Pérez-Ceballos
N. Vega-Gil
M. B. Sánchez
J. A. Armijo

Utilización de los antiepilépticos en el trastorno bipolar

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Universidad de Cantabria
Santander

Objetivo. El trastorno bipolar es una enfermedad crónica de difícil manejo terapéutico que genera altos índices de discapacidad. Aunque el litio es el fármaco de primera elección, hay pacientes que no responden o que presentan efectos secundarios. Una alternativa al litio es el uso de determinados antiepilépticos. Se revisan los datos sobre la eficacia de los antiepilépticos clásicos y nuevos en el tratamiento del trastorno bipolar obtenidos en ensayos controlados.

Desarrollo. Los resultados de numerosos ensayos clínicos avalan el empleo de los antiepilépticos clásicos como la carbamazepina y el valproato en monoterapia en el tratamiento agudo de los episodios maniacos severo, mixtos o leves, así como en el tratamiento crónico del trastorno bipolar. Los nuevos antiepilépticos presentan en general un perfil de reacciones adversas e interacciones más favorable que el litio, pero los datos sobre su eficacia en el trastorno bipolar son todavía escasos. La eficacia de la oxcarbazepina en la manía es similar a la de la carbamazepina. La lamotrigina se perfila como la mejor alternativa al litio en episodios depresivos. El topiramato no parece aportar beneficio en la manía aguda. El levetiracetam parece aportar un beneficio, pero no se dispone de ensayos con asignación aleatoria, doble ciego y controlados con placebo, y la gabapentina no está claro si aporta o no un beneficio.

Conclusiones. El litio continúa siendo el tratamiento de elección del trastorno bipolar, pero la carbamazepina y el valproato pueden considerarse también fármacos de primera línea. La oxcarbazepina y la lamotrigina pueden ser una buena opción en algunos pacientes. Otros nuevos antiepilépticos pueden aportar beneficios en el trastorno bipolar, pero se necesitan pruebas más sólidas de su eficacia.

Palabras clave:
Antiepilépticos. Trastorno bipolar. Cicladores rápidos.

Actas Esp Psiquiatr 2006;34(1):55-64

Use of antiepileptic drugs in bipolar disorder

Objective. Bipolar disorder is a chronic disease difficult to treat that generates a high degree of incapacity. Although lithium remains the first choice drug, some patients do not respond and others show adverse reactions. One alternative to lithium is the use of certain antiepileptic drugs. Data on the efficacy of old and new antiepileptic drugs in bipolar disorder obtained in controlled clinical trials are reviewed.

Development. Results in many clinical trial support the use of some old antiepileptic drugs such as carbamazepine and sodium valproate in monotherapy in the acute treatment of severe, mixed or mild manic episodes as well as in the management treatment of bipolar disorder. Overall, new antiepileptic drugs show a better profile of adverse reactions with fewer interactions than lithium, but data on their efficacy in bipolar disorder remain scarce. Oxcarbazepine efficacy in mania is similar to that of the carbamazepine. Lamotrigine is becoming the best alternative to lithium in depressive episodes. Topiramate does not appear to be effective in acute treatment of manic episodes. Levetiracetam seems to produce some benefits, but controlled, randomized and double blind clinical trials are not yet available. Data on gabapentin efficacy are controversial.

Conclusions. Although lithium is still the first choice for the treatment of bipolar disorder, carbamazepine and valproate are also first choice drugs. Oxcarbazepine and lamotrigine may be a good option in some patients. Other new antiepileptic drugs may also be effective in bipolar disorder but more solid evidence of their efficacy is needed.

Key words:
Antiepileptic drugs. Bipolar disorder. Rapid cycling.

Correspondencia:
Juan A. Armijo
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
39008 Santander (Cantabria)
Correo electrónico: facasj@humv.es

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar es una enfermedad crónica de difícil manejo terapéutico que genera altos índices de discapacidad. La recurrencia de sus episodios provoca un deterioro

importante del entorno laboral y social del paciente bipolar, con hospitalizaciones frecuentes y altas tasas de suicidio, del 10-15%¹.

Se caracteriza por la aparición, de forma cíclica, de episodios depresivos, maníacos o mixtos que pueden alternar con periodos de normalidad². Los estabilizadores afectivos se consideran la clave de la intervención farmacológica, tanto para el tratamiento de los episodios agudos como para su profilaxis, y pueden administrarse asociados o no con antipsicóticos y/o antidepresivos.

El litio, empleado desde 1949 para el manejo de la manía, es el fármaco de elección en el trastorno bipolar. Se emplea tanto en la fase aguda como en la fase de mantenimiento. Sin embargo, su uso está limitado por: *a)* un estrecho intervalo óptimo (0,6-0,8 mEq/l) que obliga a un control periódico de la litemia para evitar niveles séricos ($2 \geq$ mEq/l que puedan producir toxicidad^{3,4}; *b)* un perfil de efectos adversos poco favorable, ya que el 75% de los pacientes con litio sufren algún tipo de efecto secundario como temblor, confusión, poliuria, polidipsia, aumento de peso, náuseas, vómitos, cambios en el electrocardiograma, hipotiroidismo o alteraciones renales⁴, y *c)* respuestas diferidas e incompletas, ya que se estima que casi el 40% de los pacientes no responde bien al litio, desde el comienzo (especialmente los pacientes cicladores rápidos) o por pérdida de eficacia con el tiempo⁵.

Así pues, el litio no se considera un tratamiento plenamente satisfactorio para estos pacientes, lo que ha motivado la búsqueda de alternativas que mejoren su tratamiento. En los últimos años algunos antiepilépticos clásicos y otros nuevos se han ido perfilando como alternativas razonables al litio.

Hay datos que avalan la eficacia de algunos antiepilépticos clásicos (carbamazepina, valproato) como estabilizadores del ánimo. Además de aportar un beneficio en las formas refractarias al litio, presentan un perfil de efectos secundarios diferente al litio y son mejor tolerados. Los nuevos antiepilépticos (gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina y topiramato), que tienen menos efectos adversos y menos interacciones que los antiepilépticos clásicos, parecen tener menor riesgo teratogénico y no requieren monitorizaciones periódicas; podrían ser también una alternativa en el tratamiento del trastorno bipolar en casos resistentes⁶.

Se revisan los datos disponibles sobre la eficacia, la tolerabilidad, las indicaciones y el nivel de evidencia de los principales antiepilépticos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar obtenidos en ensayos clínicos controlados.

ANTIEPILÉPTICOS CLÁSICOS

La carbamazepina y el valproato utilizados desde la década de 1970 en psiquiatría son, junto al litio, los fármacos

empleados en el tratamiento de la manía aguda y en el tratamiento de mantenimiento (profilaxis de recidivas) del trastorno bipolar, asociados en algunos casos a antipsicóticos y/o antidepresivos.

Carbamazepina

El mecanismo de acción de la carbamazepina en el trastorno bipolar se ha relacionado con su capacidad de inhibir las descargas amigdalinas y, por tanto, el desarrollo de fenómenos de sensibilización (*kindling*)⁷.

Tratamiento agudo

En la manía, la carbamazepina fue superior al placebo en un ensayo con asignación aleatoria y cruzado⁸ y comparable al litio en dos ensayos con asignación aleatoria y doble ciego^{9,10} (tabla 1). En uno de los estudios se observó mejoría significativa en ambos grupos (litio y carbamazepina) y los pacientes con litio mostraron una mejoría ligeramente mayor que los pacientes con carbamazepina, pero que no alcanzó una diferencia significativa¹⁰.

En la depresión bipolar, la carbamazepina ha demostrado que es más eficaz que el placebo en la fase depresiva del trastorno bipolar en, al menos, dos ensayos clínicos controlados y doble ciego^{11,12}.

Tratamiento crónico

La eficacia de la carbamazepina en el tratamiento crónico del trastorno bipolar es controvertida. Un metaanálisis publicado en 1995 que incluyó cuatro ensayos clínicos con asignación aleatoria, doble ciego, con 206 pacientes comparó la carbamazepina con el litio sin encontrar diferencias¹³ (tabla 1). Sin embargo, el débil poder estadístico de los estudios incluidos no permite considerar que la «falta de significación estadística» implique «igualdad de eficacia».

En un ensayo posterior, con asignación aleatoria, doble ciego, con 52 pacientes, comparando litio con carbamazepina y con su combinación, se observó una superioridad significativa del litio frente a la carbamazepina en el porcentaje de pacientes en los que se consiguió suprimir los episodios maníacos (11% con litio, 4% con carbamazepina y 33% con litio más carbamazepina; $p < 0,01$)¹⁴. En este estudio, los cicladores rápidos respondieron pobremente al litio (28%) y a la carbamazepina (19%), y mejor a la combinación de ambos fármacos (56,3%; $p < 0,05$). Así pues, la combinación de litio más carbamazepina parece ser más eficaz que el litio sólo para prevenir episodios maníacos en cicladores rápidos y en la manía mixta.

Por último, en un reciente estudio de 171 pacientes, la capacidad para prevenir nuevos episodios maníacos del litio

Tabla 1 Ensayos clínicos sobre el uso de la carbamazepina en el trastorno bipolar

Referencia	N	Diagnóstico	Tipo de estudio	Objetivos	Resultado del estudio
Tratamiento agudo					
11	22	Trastorno bipolar	Doble ciego	Compara CBZ y placebo	CBZ mejor que placebo (7 de 9 maníacos con mejoría parcial o marcada y 5 de 13 depresivos con mejoría significativa)
9	52	Pacientes con manía hospitalizados	Controlado con asignación al azar	Compara CBZ y litio	CBZ igual que litio
10	34	Pacientes con manía	Controlado con asignación al azar	Compara CBZ y litio	CBZ igual que litio
Tratamiento crónico					
13	179	Pacientes hospitalizados con episodio de manía (50% resistente a litio)	Metaanálisis: 4 ensayos doble-ciego	Compara CBZ y litio	CBZ igual que litio (pero el poder estadístico del estudio era débil)
14	52	Pacientes ambulatorios con trastorno bipolar	Doble-ciego cruzado	Compara CBZ, litio y CBZ + litio	Litio mejor que CBZ ($p < 0,01$). Los cicladores rápidos respondieron mejor a la combinación de CBZ más litio ($p < 0,05$)
15	171	Pacientes con trastorno bipolar	Doble-ciego	Compara CBZ y litio	Litio mejor que CBZ en pacientes con síntomas clásicos ($p < 0,01$) y similar en atípicos

CBZ: carbamazepina.

fue significativamente mayor que la de la carbamazepina ($p < 0,01$) en pacientes con síntomas clásicos (trastorno bipolar tipo I) y similar a la carbamazepina en bipolares con síntomas atípicos¹⁵.

Los estudios disponibles han permitido identificar a los pacientes bipolares que pueden beneficiarse del tratamiento con carbamazepina mediante los siguientes marcadores predictivos: *a*) pacientes bipolares que no han recibido tratamiento con estabilizadores afectivos previamente¹⁶; *b*) pacientes con sintomatología atípica^{15,17}; *c*) disfóricos y cicladores rápidos; *d*) pacientes resistentes al tratamiento con litio; *e*) menores de 30 años, y *f*) pacientes sin historia familiar de trastorno bipolar^{18,19}. Aunque no se ha establecido un intervalo óptimo de concentraciones séricas de carbamazepina para el trastorno bipolar, se utiliza el establecido en epilepsia (4-12 mg/l) para minimizar el riesgo de toxicidad²⁰. La carbamazepina está aprobada en España para el tratamiento de segunda elección del episodio maníaco severo o mixto y del episodio maníaco leve.

Valproato

El mecanismo a través del cual ejerce su acción estabilizadora afectiva es desconocido. Es posible que esté relacionado con sus efectos gabaérgicos²¹, ya que se ha observado que los pacientes con altos niveles de ácido γ -aminobutírico (GABA) plasmáticos presentan una mejor respuesta al valproato²².

Tratamiento agudo

En la manía la Cochrane Library²³ ha revisado 10 ensayos clínicos con asignación aleatoria (valorada como clase B, es decir, poco clara según los criterios Cochrane), doble ciego (excepto uno) y controlados (con placebo, litio, olanzapina, haloperidol o carbamazepina) (tabla 2). Ocho valoraron la eficacia del valproato en episodios de manía aguda y dos en manía mixta. Se concluyó que el valproato fue más eficaz que el placebo en el tratamiento de la manía (riesgo relativo [RR]: 0,62; intervalo de confianza [IC] 95 % de 0,51 a 0,77), pero no se observaron diferencias significativas entre el valproato y el litio (RR: 1,05; IC 95 % de 0,74 a 1,50), ni entre el valproato y la carbamazepina (RR: 0,66; IC 95 % de 0,38 a 1,16). Esta revisión sugiere también que el valproato puede ser menos eficaz que la olanzapina en el control de los síntomas maníacos, si bien la olanzapina produjo mayor ganancia de peso y sedación. No hubo diferencias significativas respecto al haloperidol.

En la depresión bipolar no hay ningún ensayo publicado con asignación aleatoria y controlado que valore la eficacia del valproato en los episodios depresivos.

Tratamiento crónico

En una revisión sistemática se investigó la eficacia y tolerabilidad del valproato comparándolo con placebo y con otros estabilizadores afectivos²⁴; sólo se identificó un ensayo

Tabla 2 Ensayos clínicos sobre el uso del valproato sódico en el tratamiento agudo del trastorno bipolar²³

Referencia	N	Diagnóstico	Duración del ensayo	Tipo de estudio	Objetivos	Dosis y/o niveles	Resultado del estudio
53	43	Trastorno bipolar	21 días	Doble-ciego	Compara VPA y placebo	VPA 50-100 mg/l	VPA más eficaz que placebo
26	27	Manía	21 días	Doble-ciego	Compara VPA y litio	VPA 1.500-3.000 mg/día	VPA igual que litio
54	179	Pacientes hospitalizados con episodio de manía (50% resistentes a litio)	21 días	Multicéntrico. Doble-ciego	Compara VPA, litio y placebo	VPA < 150 mg/l	VPA más eficaz que placebo e igual que el litio
55	36	Pacientes hospitalizados con episodios maníacos o mixtos	36 días	Simple-ciego	Compara VPA y haloperidol	VPA 50 mg/l y haloperidol 0,2 mg/kg/día	VPA igual que haloperidol
56	136	Pacientes hospitalizados con manía	21 días	Multicéntrico. Doble-ciego	Compara VPA y placebo	VPA 20 mg/kg/día	VPA más eficaz que placebo
57	30	Pacientes ambulatorios con trastorno bipolar	4 semanas	Doble-ciego	Compara VPA y CBZ	VPA 1.000-2.200 mg/día y CBZ 800-1.600 mg/día	VPA igual que CBZ
58	42	Bipolares maníacos o con episodios mixtos	6 semanas	Simple-ciego	Compara VPA, CBZ y litio	VPA 85-110 mg/l, CBZ 7-10 mg/l y litio 0,8-1,2 mEq/l	VPA igual que CBZ y que litio
59	251	Trastorno bipolar tipo I en pacientes hospitalizados maníacos o mixtos	Desconocido	Doble-ciego	Compara VPA y olanzapina	VPA 50-125 mg/l y olanzapina 5-20 mg/día	VPA igual que olanzapina
60	120	Desconocido	12 semanas	Doble-ciego	Compara VPA y olanzapina	VPA 750-3.250 mg/día. Olanzapina 2-25 mg/día	VPA igual que olanzapina

CBZ: cabamazepina; VPA: valproato sódico.

clínico con asignación aleatoria y controlado²⁵. El estudio comparó divalproex (un preparado de valproato utilizado en Estados Unidos) con litio y con placebo durante un período de 12 meses, en pacientes con trastorno bipolar tipo I. El divalproex no fue superior al placebo ni al litio en la prevención de nuevos episodios, aunque las retiradas por nuevos episodios fueron menores en el grupo del divalproex que en el grupo placebo (RR: 0,63; IC 95% de 0,44 a 0,90). En cuanto a la tolerabilidad, los abandonos motivados por reacciones adversas en el grupo de divalproex fueron más frecuentes que en el grupo placebo (RR: 1,87; IC 95% de 1,01 a 3,47), pero menos frecuentes que en el grupo con litio (RR: 0,62; IC 95% de 0,42 a 0,92)²⁵.

Los ensayos clínicos disponibles sugieren que los pacientes con mejor respuesta al valproato son: *a)* los pacientes con episodios disfóricos o mixtos, y *b)* los cicladores rápidos^{26,27}. Además, en ambos grupos la asociación de litio y valproato ha mostrado que es más eficaz que la monoterapia^{26,28}. Por otra parte se ha establecido una relación entre la eficacia y/o toxicidad del valproato en el trastorno bipolar (tanto en situación aguda como en el tratamiento de mantenimiento) y sus niveles séricos, ya que niveles entre

45 y 100-125 mg/l fueron más eficaces que niveles por debajo de 45 mg/l y mejor tolerados que niveles por encima de 125 mg/l²⁹. El valproato se considera, junto al litio, un fármaco de primera línea en el tratamiento del episodio maniaco severo o mixto (en episodios mixtos se prefiere el valproato al litio), del episodio maniaco leve, y como terapia de mantenimiento del trastorno bipolar en Estados Unidos¹. Sin embargo, en España no está autorizado en estas indicaciones.

ANTIÉPILÉPTICOS NUEVOS

Los nuevos antiepilépticos probados en el trastorno bipolar (oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, gabapentina y levetiracetam) tienen en general menos efectos secundarios y menos interacciones que los antiepilépticos clásicos³⁰. Por sus características podrían ser una buena alternativa para los pacientes bipolares, incluyendo los casos resistentes⁶.

Oxcarbazepina

Es un análogo estructural de la carbamazepina con un espectro similar a ésta. La principal diferencia con la carba-

mazepina son sus características farmacocinéticas. Produce menos inducción enzimática, lo que hace que produzca menos interacciones³⁰.

Tratamiento agudo

En la manía, un ensayo doble ciego controlado con placebo en el que se introdujo y retiró la oxcarbazepina en seis pacientes con manía redujo los síntomas maniácos en el 50% de los pacientes frente al 26% con placebo³¹ (tabla 3). En otros dos ensayos doble ciego se observó que la eficacia de la oxcarbazepina en la manía aguda era similar a la obtenida con el litio o el haloperidol³²; sin embargo, ambos estudios carecían del poder estadístico necesario para aclarar si había o no diferencias entre la eficacia de la oxcarbazepina y el litio. En la depresión no hemos encontrado datos procedentes de ensayos clínicos controlados.

El perfil de efectos adversos y de interacciones de la oxcarbazepina es más favorable que el de la carbamazepina. La Sociedad Americana de Psiquiatría¹ propuso la oxcarbazepina como fármaco de segunda elección en el tratamiento del episodio maniaco severo o mixto y del episodio maniaco leve. Sin embargo, en España aún no está autorizada en esta indicación.

Lamotrigina

Su mecanismo de acción es desconocido, aunque se ha sugerido que su capacidad reguladora del ánimo pudiera estar asociada a la inhibición de la liberación presináptica de ácido glutámico (en la depresión se han evidenciado alteraciones del sistema glutamérgico), el bloqueo de los canales de calcio (en pacientes bipolares existen elevaciones significativas en las concentraciones del calcio intracelular) o al bloqueo de los receptores serotoninérgicos^{33,34}.

Tratamiento agudo

En la manía hay tres ensayos clínicos controlados, pero con limitaciones metodológicas importantes. Dos ensayos no encontraron diferencias significativas entre lamotrigina y placebo o gabapentina, pero se atribuyeron al pequeño tamaño de la muestra de los estudios y a los altos índices de respuesta al placebo^{35,36} (tabla 4). El tercer ensayo comparó la lamotrigina con el litio y tampoco encontró diferencias significativas, pero en este caso además de una muestra pequeña se manejaron litemias bajas³⁷. En un cuarto ensayo con asignación aleatoria realizado en 45 pacientes con manía hospitalizados, en el que se evaluó la eficacia y tolerabilidad de la lamotrigina frente a olanzapina y litio, se observó una mejoría significativa en los distintos grupos de tratamiento³⁸.

En la depresión hay un ensayo multicéntrico doble ciego en el que se incluyeron 195 pacientes con enfermedad bipolar tipo I en fase depresiva tratados con 50 mg/día o 200 mg/día de lamotrigina o con placebo en el que se encontró una mejoría significativamente mayor en los dos grupos de lamotrigina que en el grupo placebo³⁹. La respuesta favorable se observó en el 56% de los pacientes tratados con 200 mg/día de lamotrigina frente al 37% de los que recibieron placebo. Además, en este estudio no se encontró una mayor incidencia de episodios maniácos, hipomaniácos o mixtos en los pacientes tratados con lamotrigina (5,4%) que en el grupo placebo (4,5%).

Tratamiento crónico

En un ensayo que incluyó 175 pacientes, con asignación aleatoria y doble ciego en el que se comparó la lamotrigina con el litio y placebo durante 18 meses, la lamotrigina y el

Tabla 3

Ensayos clínicos sobre el uso de la oxcarbazepina en el tratamiento del trastorno bipolar

Referencia	N	Diagnóstico	Tipo de estudio	Objetivos	Dosis de OXC (mg/día)	Resultado del estudio
31	6	Manía	Doble ciego. Controlado con placebo. Diseño on-off-on	Compara OXC y placebo	1.800-2.100	OXC mejor que placebo (51% de reducción en los síntomas con OXC frente al 26% con placebo)
32	38	Manía aguda	Doble ciego	Compara OXC y haloperidol	2.400 (media)	OXC igual que haloperidol en la reducción de síntomas maniácos tras 2 semanas de tratamiento
32	52	Manía aguda	Doble ciego	Compara OXC y litio	1.400 (media)	OXC igual que litio en la reducción de síntomas maniácos tras 2 semanas de tratamiento

OXC: oxcarbazepina.

Tabla 4 **Ensayos clínicos sobre el uso de la lamotrigina en el tratamiento del trastorno bipolar**

Referencia	N	Diagnóstico	Tipo de estudio	Objetivos	Dosis y/o niveles	Resultado del estudio
Tratamiento agudo						
39	195	TB tipo I. Fase depresiva	Doble-ciego,	Compara LTG y placebo	50 ó 200	LTG mejor que placebo
35	31	TB tipo I y II. Depresión unipolar	Doble-ciego y cruzado	Compara LTG, gabapentina y placebo	274 (media)	LTG (52%) mejor que gabapentina (26%) y mejor que placebo (23%)
36	16	Manía, hipomanía. Estados mixtos	Doble-ciego	Compara LTG y placebo	200	LTG igual que placebo, (probablemente por baja n del estudio)
37	30	TB tipo I. Fase maníaca	Doble-ciego	Compara LTG y litio	100	LTG igual que litio
38	45	Manía aguda	Doble-ciego	Compara LTG, litio y olanzapina	100	LTG igual que litio e igual que olanzapina
Tratamiento crónico						
41	463	TB tipo I	Doble ciego	Compara LTG, litio y placebo	50, 200 ó 400	LTG mejor que placebo en los episodios depresivos Litio mejor que placebo en los episodios maníacos, hipomaniacos o mixtos
40	175	TB tipo I	Doble ciego	Compara LTG, litio y placebo.	100-400	LTG mejor que placebo en los episodios depresivos Litio mejor que placebo en los episodios maníacos, hipomaniacos o mixtos
42	182	TB tipo I o II. Cicladores rápidos	Doble ciego	Compara LTG y placebo	100-500	LTG (41%) mejor que placebo (26%)

LTG: lamotrigina; TB: trastorno bipolar.

litio prolongaron el tiempo hasta la aparición de cualquier episodio más que el placebo (lamotrigina frente a placebo, $p < 0,05$; litio frente a placebo, $p < 0,01$)⁴⁰ (tabla 4). En este estudio la lamotrigina prolongó el tiempo hasta la aparición de un episodio depresivo y el litio prolongó el tiempo hasta la aparición de un episodio maníaco, hipomaniaco o mixto respecto al placebo. La mayor eficacia de la lamotrigina en los episodios depresivos y del litio en los maníacos se confirmaron en otro estudio de similar diseño realizado en 463 pacientes con trastorno bipolar en el que se evaluó la capacidad de suprimir los episodios depresivos y maníacos de la lamotrigina o el litio al año de tratamiento⁴¹. En este estudio se suprimieron los episodios depresivos en el 57% de los pacientes con lamotrigina, 46% de los tratados con litio y 45% de los que recibieron placebo y se suprimieron los episodios maníacos en el 77, 86 y 72% de los pacientes, respectivamente. En los cicladores rápidos, cuya prevalencia suele oscilar entre el 15-20% de los pacientes con trastorno bipolar, hay dos ensayos clínicos que confirman la eficacia de la lamotrigina como una buena opción para el tratamiento de mantenimiento. En el primer ensayo, doble ciego, se comparó la eficacia de la lamotrigina en monoterapia con la de la gabapentina en monoterapia y con placebo en 31 pacientes refractarios al tratamiento convencional (11

con trastorno bipolar tipo I, 14 con trastorno bipolar tipo II y 6 con depresión unipolar), de los que 23 eran cicladores rápidos³⁵. El 52% de los pacientes respondieron a la lamotrigina, el 26% a la gabapentina y el 23% al placebo ($p < 0,05$). El principal efecto adverso fue la ganancia/pérdida de peso, ya que con la lamotrigina se perdía peso ($-0,96 \pm 3,11$ kg) y con la gabapentina se ganaba peso ($1,83 \pm 5,04$ kg). En el segundo ensayo, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 182 pacientes cicladores rápidos, el 41% de los pacientes con lamotrigina no presentaron recaídas durante 6 meses frente al 26% de los que recibieron placebo ($p < 0,05$)⁴².

El principal inconveniente de la lamotrigina es el riesgo de alteraciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema) que aparecen con más frecuencia en la 4.^a-6.^a semana de tratamiento con una incidencia del 0,1% en los adultos y del 1-2% en los niños. La introducción gradual de la lamotrigina con una lenta escalada de la dosis puede evitar este tipo de reacción adversa.

La lamotrigina ha demostrado que es eficaz para el tratamiento agudo y crónico de las depresiones del trastorno bipolar, de los cicladores rápidos y de los pacientes bipolares refractarios a otros tratamientos. El efecto de la lamotrigina

en la manía está todavía sin aclarar. La lamotrigina está autorizada en España para la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Topiramato

Es estructuralmente distinto de otros antiepilépticos. Su mecanismo de acción como estabilizador afectivo, no aclarado por el momento, podría tener relación con los mecanismos propuestos para su acción anticonvulsiva, tales como la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje, la facilitación de la acción del GABA sobre el receptor GABA_A y el antagonismo de la acción excitadora glutamérgica sobre el receptor kainérgico³⁰.

La mayoría de los datos disponibles con topiramato proceden de ensayos abiertos, con el riesgo potencial de falsos positivos debido a sesgos⁴³. En un ensayo preliminar simple ciego, en el que se comparó el topiramato con el bupropión en pacientes con depresión bipolar, se observó una mejoría en el 56% de los pacientes con topiramato y en el 59% de los tratados con bupropión, pero no hubo diferencias significativas entre ambos fármacos⁴⁴.

En datos no publicados, presentados en el American Psychiatric Association Annual Meeting de 2004, sobre cuatro ensayos clínicos, doble ciego controlados con placebo que compararon el topiramato con placebo, no se observó que el topiramato fuera eficaz en el tratamiento agudo de la manía. En dos de estos ensayos se comparó el topiramato con el litio, siendo la eficacia del litio mayor que la del topiramato⁴⁵ (tabla 5).

El topiramato no está autorizado en España para el tratamiento del trastorno bipolar, pero una posible ventaja del topiramato es que produce pérdida de peso, especialmente

en los primeros 2 meses de tratamiento, a diferencia de otros estabilizadores del ánimo como el valproato que suelen producir aumento de peso^{30,46}.

Gabapentina

La gabapentina presenta mejor tolerabilidad y menos interacciones que otros antiepilépticos. El mecanismo de acción anticonvulsiva no es bien conocido. Es posible que estén implicados la inhibición de los canales de sodio, el aumento de la liberación de GABA y la reducción de la de ácido glutámico, así como la fijación a una subunidad reguladora del canal de calcio dependiente de voltaje³⁰.

La mayoría de los estudios publicados son estudios abiertos y no controlados, con muestras pequeñas y heterogéneas⁴⁷. En un ensayo controlado con placebo en pacientes bipolares tipo I en los que persistían episodios de manía, hipomanía o mixtos a pesar del tratamiento basal (litio, valproato o la asociación de ambos) se añadieron gabapentina o placebo. En ambos grupos se observó mejoría, pero ésta fue significativamente mayor en el grupo con placebo que en el grupo con gabapentina ($p < 0,05$)⁴⁸ (tabla 5).

Actualmente se está explorando la gabapentina como potenciador de otros eutimizantes o para casos con gran componente de ansiedad, pero todavía no hay estudios doble ciego y controlados con placebo que demuestren su eficacia. La gabapentina no está autorizada en España para el tratamiento del trastorno bipolar.

Levetiracetam

Su mecanismo de acción como estabilizador afectivo es desconocido, pero posee cierta acción facilitadora gabaérgica que podría estar implicada en este efecto.

Tabla 5					
Ensayos clínicos sobre el uso del topiramato y la gabapentina en el tratamiento del trastorno bipolar					
Referencia	N	Diagnóstico	Tipo de estudio	Dosis del antiepiléptico (mg/día)	Resultado del estudio
Topiramato					
44	36	TB tipo I y II	Simple ciego	50-300	Reduce la puntuación basal HDRS-17 $\geq 50\%$ en el 56% de los pacientes con topiramato y en el 59% con bupropión, sin diferencia significativa entre ambos fármacos
45		TB tipo I			
Gabapentina					
48		TB tipo I	Ensayo controlado con placebo	900-3.600	Descenso en la YMRS mayor en el grupo placebo (-9) que en el grupo gabapentina

HDRS-17: *Hamilton Depression Rating Scale*-17 items. YMRS: *Young Mania Rating Scale*.

En los pacientes epilépticos en tratamiento con levetiracetam se ha observado una disminución del estado de ánimo, de lo que se infiere que el levetiracetam podría tener propiedades antimaniacas. Se han publicado tres casos de pacientes bipolares, dos de ellos cicladores rápidos, que mostraron mejoría de sus síntomas depresivos y maníacos/mixtos cuando se les asoció levetiracetam a su tratamiento convencional^{49,50}. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos con asignación aleatoria, doble ciego y controlados con placebo que confirmen este efecto.

CONCLUSIÓN

Los antiepilépticos son un conjunto heterogéneo de fármacos a los que en las últimas décadas se les están atribuyendo propiedades y usos diferentes al uso antiepiléptico reconocido inicialmente. De hecho, su utilización para el tratamiento del dolor neuropático (neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, síndrome del miembro fantasma, etc.), en el dolor no neuropático (migraña) y en patología psiquiátrica se ha incrementado considerablemente⁵¹.

Los antiepilépticos clásicos carbamazepina y valproato, empleados en el trastorno bipolar desde la década de 1970, cuentan en la actualidad con datos suficientes que avalan su empleo en monoterapia en el tratamiento agudo de los episodios maníacos severos o mixtos y en los leves, así como en el tratamiento crónico. Estos fármacos han demostrado un claro beneficio en los pacientes con manía disfórica o mixta, cicladores rápidos y pacientes resistentes al litio. Sin embargo, de los dos, sólo la carbamazepina está autorizada en España en esta indicación.

Con los nuevos antiepilépticos con un perfil de efectos adversos claramente más favorable que el del litio y menos interacciones, los datos actuales son menos sólidos y en ocasiones contradictorios. La calidad dudosa de muchos de los estudios disponibles, abiertos, sin asignación aleatoria, con muestras pequeñas y con escalas de valoración no estandarizadas, hace difícil obtener conclusiones. No obstante, ponen de manifiesto efectos beneficiosos y ventajas puntuales que subrayan la conveniencia de realizar ensayos doble ciego y controlados con placebo que confirmen su eficacia y aclaren su papel en el tratamiento del trastorno bipolar⁵².

La oxcarbazepina, con un perfil que puede superponerse al de la carbamazepina en la manía, tiene menos riesgo de inducción y por tanto de interacciones. La lamotrigina se perfila, con un grado de evidencia moderado, como la mejor alternativa al litio en episodios depresivos sin inducir un incremento de la frecuencia de episodios maníacos o hipomaniacos, estando autorizada en España para esta indicación. El topiramato no parece aportar beneficio en el tratamiento agudo de la manía y con el levetiracetam no se dispone de ensayos con asignación aleatoria, doble ciego y controlados con placebo. No está claro si la gabapentina aporta o no un beneficio.

Tabla 6	Opciones terapéuticas recomendadas y nivel de evidencia en el tratamiento del trastorno bipolar	
	Primera opción	Segunda opción
Episodio maníaco		
Leve	Litio (I), VPA (I), antipsicótico atípico (olanzapina) en monoterapia	CBZ (II) u OXC (II)
Severo y mixto	Litio (I) o VPA (I)* más antipsicótico atípico	CBZ (II) u OXC (II) más antipsicótico atípico
Episodio depresivo	Litio (I) o LTG (II)	Litio más antidepressivo (III)
Mantenimiento	Litio (I) o VPA (I)	LTG, CBZ, OXC (II) TPM, GBP, LEV (III)

Entre paréntesis se indica el nivel de evidencia. Nivel I: recomendación con pruebas clínicas sólidas. Nivel II: recomendación con pruebas clínicas moderadas. Nivel III: puede recomendarse en circunstancias concretas. CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; LEV: levetiracetam; OXC: oxcarbazepina; TPM: topiramato; VPA: valproato sódico. * El VPA es preferible en los episodios mixtos. Modificada de Hirschfeld RMA, et al¹.

En la tabla 6 se recogen el posible papel de los antiepilépticos en el tratamiento agudo y crónico del trastorno bipolar y los niveles de evidencia que lo apoyan.

BIBLIOGRAFÍA

- Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Perlis RH, Suppes T, et al. Practice guideline for treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1-50.
- Ballús C. Trastornos del estado de ánimo (afectivos). En: Ferreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*, 14 ed. Madrid: Mosby/Doyma, 2000; p. 1800-3.
- Perlis RH, Sachs GS, Lafer B, Otto MW, Stephen PD, Faraone SV, et al. Effect of abrupt change from standard to low serum levels of lithium: a reanalysis of double-blind lithium maintenance data. *Am J Psychiatry* 2002;159:1155-9.
- Nasrallah HA, Kuo I. Side effects in the treatment of bipolar affective disorder. *Psychiatry Mental Health* 2003;8.
- Goodwin FK. Rationale for using lithium in combination with other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;63(Suppl. 5):18-24.
- Corbella B, Vieta E. Tratamientos en investigación: nuevos antiepilépticos. <http://www.psiquiatria.com/interpsiquis2001/2031>.
- Post R, Uhde T, Kramlinger K, Rubinow D. Carbamazepine treatment of mania: clinical and biochemical aspects. *Clin Neuropharmacol* 1986;9(Suppl. 4):547-9.
- Ballenger JC, Post RM. Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: a preliminary report. *Commun Psychopharmacol* 1978;2:159-75.

9. Small JG, Klapper MH, Milstein V, Kellams JJ, Miller MJ, Marhenke JD, et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:915-21.
10. Lerer B, Moore N, Meyendorff E, Cho SR, Gershon S. Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1987;48:89-93.
11. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980;137:782-90.
12. Post RM, Unde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986;143:29-34.
13. Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;166:378-81.
14. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, Ali SO, Leverich GS, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470-8.
15. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiology* 2000;42(Suppl. 1):2-10.
16. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA, LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:144-51.
17. Greil W, Kleindienst N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise specified. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:283-5.
18. Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 1993;27:138-45.
19. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res* 1987;21:71-83.
20. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Squillace KM. Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1983;140:1602-4.
21. Fawcett J. Valproate use in acute mania and bipolar disorder: an international perspective. *J Clin Psychiatry* 1989;50(Suppl.):10-2.
22. Petty F, Rush AJ, Davis JM, Calabrese JR, Kimmel SE, Kramer GL, et al. Plasma GABA predicts acute response to divalproex in mania. *Biol Psychiatry* 1996;39:278-84.
23. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. (Última actualización en septiembre de 2002).
24. Macritchie KAN, Geddes JR, Scott J, Haslam DRS, Goodwin GM. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. (Última actualización en marzo de 2001).
25. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomised placebo-controlled 12 month trial of divalproex and lithium in the treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
26. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992;149:108-11.
27. Mondimore FM, Fuller GA, de Paulo JR. Drug combinations for mania. *J Clin Psychiatry* 2003;63(Suppl. 5):25-31.
28. Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Kazim A, et al. A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:95-9.
29. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calabrese JR, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry* 1996;153:765-70.
30. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson, 2003; p. 517-41.
31. Emrich HM, Altmann H, Dose M, von Zerssen D. Therapeutic effects of GABA-ergic drugs in affective disorders. A preliminary report. *Pharmacol Biochem Behav* 1983;19:369-72.
32. Emrich HM. Studies with oxcarbazepine (Trileptal) in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5:83-8.
33. Zerjav-Lacombe S, Tabarsi E. Lamotrigine: a review of clinical studies in bipolar disorders. *Can J Psychiatry* 2001;46:328-33.
34. Pinzón A. Lamotrigina: evidencia de su utilidad en el trastorno bipolar. *Medunar* 2001;11:107-13.
35. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:607-14.
36. Anand A, Oren DA, Berman RM. Lamotrigine treatment of lithium failure in outpatient mania: a double blind, placebo controlled trial. En: Soares JC, Gershon S, editores. *Abstract book of the third international bipolar conference Pittsburgh: Munksgaard*, 1999; p. 23.
37. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry* 2000;12:5-10.
38. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *Euro Neuropsychopharmacol* 1999;9(Suppl. 4):119-23.
39. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
40. Bowden CL, Calabrese JR, Sach G, Yatham LM, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment on recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
41. Calabrese JR, Bowden CL, Sach G, Yatham LM, Behnke K, Mehtone OP, et al., Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1013-24.
42. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000;61:841-50.
43. Maidment ID. The use of topiramate in mood stabilization. *Ann Pharmacother* 2002;36:1277-81.
44. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S, Srinivasan J, Sagman D, Kennedy SH. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar Disord* 2002;4:207-13.
45. Sachs GS, Kushner SF, Wang D, Olson W, Capece J, Fazio L, et al. Topiramate in adults with acute bipolar I mania: Pooled results. En: *New Research and Abstracts, 2004 American Psychiatric Association Annual Meeting*. Abstract NR365:135.

46. Fernández I, de Frutos MJ, Luján E, Ortiz del Romero J. Actualización en el tratamiento de pacientes cicladores rápidos y otros bipolares resistentes. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;31:149-55.
47. Letterman L, Markowitz JS. Gabapentin: a review of published experience in the treatment of bipolar disorder and other psychiatric conditions. *Pharmacotherapy* 1999;19:565-72.
48. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord* 2000;2:249-55.
49. Goldberg JF, Burdick KE. Levetiracetam for acute mania. *Am J Psychiatry* 2002;159:148.
50. Braunig P, Kruger S. Levetiracetam in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2003;17:239-41.
51. Bazil CW. Antiepileptic drug in the 21st century. *CNS Spectrums* 2001;6:156-65.
52. Muzina DJ, El-Sayegh S, Calabrese JR. Antiepileptic drugs in psychiatry. Focus on randomised controlled trial. *Epilepsy Res* 2002;50:195-200.
53. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62-8.
54. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271:918-24.
55. McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomised comparison of divalproex loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57:142-6.
56. Muller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate add-on therapy in acute manic episodes. A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:195-203.
57. Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology* 2000;150:15-23.
58. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:713-20.
59. Tohen M, Baker RW, Altshuler L, Zarate CA, Ketter TA, Milton DR, et al. Olanzapine versus divalproex for the treatment of acute mania. *Stanley Foundation Conference on Bipolar Disorder. Amsterdam, 21 y 22 de septiembre de 2000.*
60. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Somerville KW. A comparison of the efficacy, safety and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63:1148-55.