

Actualización en el tratamiento de pacientes cicladores rápidos y otros bipolares resistentes

I. Fernández Pérez, M. J. de Frutos, E. Luján y J. Ortiz del Romero

Hospital Psiquiátrico de Madrid. Madrid

Up-date in treatment of rapid cycling and other refractory bipolar disorders

Resumen

Introducción. Actualización en el tratamiento de pacientes cicladores rápidos y otros bipolares resistentes.

Métodos. Se han realizado varias búsquedas bibliográficas en diferentes bases de datos como Pub-Med, Cochrane y Embase, desde el año 1998 hasta diciembre de 2001. Ha sido revisada bibliografía aportada por casas comerciales y diversas monografías.

Resultados. Se han seleccionado 30 artículos: 11 revisiones, 17 estudios abiertos y dos artículos sobre recomendaciones globales. De los 17 estudios abiertos, 10 han sido sobre el topiramato (25 a 400 mg/día) como coadyuvante de otro estabilizador; la mejoría osciló entre un 40 y un 70%; cuatro añadiendo gabapentina al tratamiento previo, a dosis de 60 a 5.600 mg/día, con mejorías entre el 27 y el 92%; uno con mexiletina (200 a 1.200 mg/día), donde tuvieron una respuesta completa en el 46%, parcial en el 15% y ausencia de respuesta en el 38%, respuesta del 100% en maníacos o mixtos y del 38% en sujetos con depresión, y dos con lamotrigina (50 a 500 mg/día), con una mejoría del 52 al 80%. Con risperidona a dosis de 2-3 mg/día como coadyuvante se ha visto mejoría en un 62%. La olanzapina tiene efectos antimaniacos a corto plazo, con mejorías del 49% en monoterapia y del 57% como coadyuvante.

Conclusiones. Son fundamentales más estudios doble ciego para valorar la eficacia en monoterapia o como adyuvantes a corto plazo o en mantenimiento y comparando los fármacos entre sí y con el tratamiento convencional. Los autores coinciden en señalar la posible efectividad de la gabapentina y el topiramato asociándolos a otro estabilizador, así como de lamotrigina en fases depresivas.

Palabras clave: Cicladores rápidos. Trastorno bipolar refractario. Tratamiento.

Summary

Introduction. Up-date in the treatment of rapid cycling and other resistant bipolar disorders.

Methods. A Medline research of the literature was performed in several databases as Pub-Med, Cochrane and Embase, from 1998 to December 2001. We have also reviewed bibliography supplied by different laboratories and several monographies.

Results. 30 articles were selected: 11 reviews, 17 open-labeled studies and 2 articles on general recommendations. From the 17 open-labeled studies, 10 were on topiramate (25 to 400 mg/day) as a coadjuvant of another stabilizer. Improvement ranged from 40 to 70%; 4 adding gabapentin to the previous treatment, at the dosage of 60 to 5,600 mg/day, 27 and 92% showed improvement; 1 with mexiletine (200 to 1,200 mg/day) in which 46% were full responders, 15% partial responders and 38% had no response, 100% response in manic or mixed and 38% in depressed patients; and 2 with lamotrigine (50 to 500 mg/day) in which 52 to 80% showed improvement. With risperidone at the dosage of 2-3 mg/day as coadjuvant, improvement was seen in 62%. Olanzapine had direct short-term antimanic effects, with 49% improvement in single drug therapy and 57% as coadjuvant.

Conclusions. More double-blind studies are necessary to assess efficacy in monotherapy or as coadjuvants, in short-term or even in monotherapy, and to compare the different treatments with each other as well as with the conventional treatment. The authors agree in pointing out the efficacy of gabapentin and topiramate associated to another stabilizer, and also of lamotrigine in depressed phases

Key words: Rapid cycling. Refractory bipolar disorder. Treatment.

INTRODUCCIÓN

El concepto de ciclación rápida (CR) fue introducido en 1974 por Dunner y Tieve para designar aquellos pa-

cientes que presentan cuatro o más episodios anuales; se usa principalmente en el contexto de la enfermedad maníacodepresiva y sus diversos subtipos. La prevalencia de cicladores rápidos en la población bipolar suele oscilar entre el 15-20%^{1,6,31}, aunque parece que está aumentando en los últimos años por el mayor uso de antidepresivos^{2-4,28}, sobre todo tricíclicos y el uso intermitente²⁸. Se relaciona también con una frecuencia mayor en pacientes hipotiroideos, en los que tienen alteraciones neurológicas y aquellos que toman corticoides.

Correspondencia:

Isabel Fernández Pérez
P.º de las Delicias, 65 A, esc. 2, 6.º C
28045 Madrid
Correo electrónico: prinfresa@hotmail.com

El litio (Li) es el tratamiento estándar para los episodios maníacos agudos y para la prevención de recaídas del trastorno bipolar. Sin embargo, entre un 20-30% de los pacientes⁵ no responde a su administración. En CR el fracaso del tratamiento con Li aumenta hasta un 80%⁶. Como alternativa se usan diversos fármacos antiepilépticos que tradicionalmente son el valproato (Val) y la carbamazepina (CBZ).

La necesidad de buscar otros fármacos para mejorar el tratamiento en los casos que no responden adecuadamente ha ampliado el interés por los nuevos antiepilépticos como el topiramato (Top), la gabapentina (Gab) o la lamotrigina (Lam) y por los antipsicóticos atípicos como la clozapina (clz), la olanzapina (olz) o la risperidona (ris). El Top comparte propiedades farmacológicas con el Val y la CBZ, bloquea los canales de sodio (como ambos fármacos) y aumenta la actividad del ácido γ -aminobutírico (GABA) como ocurre con el Val, modula la neuroexcitación mediada por el glutamato y por algunos canales de calcio y es inhibidor débil de la anhidrasa carbónica. La Gab es análoga estructuralmente al GABA, pero su acción no parece equivalente, es calcioantagonista en neocórtex e hipocampo, no se metaboliza ni se fija a las proteínas, se elimina por el riñón y su baja toxicidad la hace útil en ancianos y en los que toman otros fármacos. En el caso de la Lam, bloquea los canales del sodio, los receptores 5-HT₃ e inhibe la liberación presináptica de glutamato. La clz y la olz son dibenzodiazepinas, antagonistas parciales del receptor D₂ y fuertes de D₁ y D₄, potente acción antiserotonérgica 5-HT₂ y 5-HT₃, antiadrenérgica α_1 y α_2 (sobre todo clz), potente acción anticolinérgica y antihistamínica H₁. La ris es un derivado benzisoxazólico, antagonista potente D₂ y sin acción D₁; es el antiserotonérgico 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} más potente; es también antiadrenérgico α_1 y α_2 y antihistamínico H₁.

MÉTODOS

Para realizar esta revisión se han llevado a cabo varias búsquedas de la bibliografía existente en diferentes bases de datos como Pub-Med, Cochrane y Embase. Se han introducido los términos que dan nombre a la revisión (rapid, cycling, treatment, resistance y bipolar disorder) y se ha limitado la búsqueda a las publicaciones desde el año 1998 hasta diciembre de 2001, que fueran en inglés, que trataran sobre seres humanos y que incluyeran resúmenes. Se descartaron aquellos artículos que versaban sobre el trastorno bipolar en general y no sobre pacientes resistentes y los que no incluían tratamiento. El término *rapid cycling* no está aún incluido como tal en el MeSH y se ha buscado como concepto exacto. Se han seguido asimismo referencias desde estos artículos para concretar algunos aspectos que parecieran de utilidad.

Han sido también revisadas fuentes bibliográficas aportadas por casas comerciales en lo concerniente a profundizar en la eficacia de algunos fármacos, que en la bibliografía existente parecían tener un papel más importante en la actualidad.

TABLA 1. Treinta artículos revisados

Tipo de artículo (n.º)	Fármaco estudiado	Referencia
Revisiones (11)		1-4, 15-17, 25-28
Estudios abiertos (17)	10 topiramato	5-14
	4 gabapentina	18-21
	1 mexiletina	22
	2 lamotrigina	23, 24
Guías de tratamiento (2)		29, 30

Finalmente cabe mencionar que han sido usadas diversas monografías que han aportado la visión global del artículo y el punto desde el que hemos partido para la revisión.

Han sido revisados 30 artículos (tabla 1): 11 revisiones, 17 estudios abiertos y dos artículos sobre recomendaciones globales. De los 17 estudios abiertos, 10 han sido sobre el Top, cuatro sobre Gab, uno sobre mexiletina y dos sobre Lam.

RESULTADOS

Topiramato

De la totalidad de la búsqueda bibliográfica hemos encontrado 10 artículos^{5,14} (tabla 2) en los que se valora la eficacia del Top (a dosis de entre 25 a 400 mg/día) como tratamiento coadyuvante a pacientes que estaban recibiendo previamente Li, CBZ, Gab, Val o Lam. La valoración de la mejoría clínica en estos estudios se hizo mediante las escalas HAM-D (Escala Hamilton de Depresión), YMRS (*Young Manía Rating Scale*), AEG (escala de funcionalidad), SCDI (escala de ánimo actual) y CGI (Escala de Impresión Clínica Global para el trastorno bipolar). La

TABLA 2. Topiramato en el tratamiento de los pacientes bipolares refractarios al tratamiento convencional

Estudio	Muestra	Diseño	Resultados (mejoría, %)
Kusukumar et al. (1999)	19 CR	Retrospectivo	53
Kusukumar et al. (p 6. 032)	27 CR	Abierto	69
Plon et al. (1999)	4 BR	Casos	50 clara, 50 leve
Vieta et al. (1999)	21 BR	Abierto prospectivo	40
Vieta et al. (P 16. 04)	22 BR	Abierto prospectivo	67
Roy Chengappa et al. (1999)	16 BR	Abierto	56
Roy Chengappa (P 6. 036)	20 (CR 6)	Abierto	60
Sachs et al (1999)	14 (CR 7)	Retrospectivo	61
Hussain et al. (1999)	45 BR	Abierto	61
Heinz et al. (2000)	11 BR	Abierto encendido- apagado	70
Vieta et al. (2001)	21 BR	Abierto, serie de casos	38,1 manía 19 depresión

mejoría en estos casos osciló entre un 40 y un 70 %, objetivándose en cuatro de estos estudios una pérdida de peso en pacientes que tenían un índice de masa corporal (IMC) superior al 28 que osciló entre 11 ± 6 kg. Los abandonos fueron desde un 0% en los estudios de Plon et al. y de Roy Chengappa et al. a un 50% en el estudio de Sachs et al., estando causados la mayoría de éstos por efectos secundarios, siendo los más frecuentes: sedación, dificultad para concentrarse, ataxia, cefalea, temblores y sintomatología psicótica. En otros casos fue la falta de eficacia la que provocó el abandono. En otro artículo¹⁴ se valoró también con HDRS-17 (Escala Hamilton para la Depresión de 17 ítems), pero la dosis media de Top fue de 75-200 mg/día, habiéndose encontrado a las 2 semanas un 38,1% de mejoría en la manía y un 19% de mejoría en la depresión con efectos secundarios moderados del tipo de parestesias o de alteraciones del sistema nervioso central.

Gabapentina

En los cuatro estudios revisados en los que se añadió Gab (tabla 3) al tratamiento previo de Li, Val, CBZ o ris las dosis de Gab fueron de 60 a 5.600 mg/día. La valoración clínica se hizo con la escala de HDRS, la Escala de Manía de Beck y la CGI y la mejoría osciló entre un 88 y un 53%, aunque Botts et al.¹⁶ en su revisión encontraron que la mejoría oscilaba del 27 al 92%. Los abandonos en estos cuatro estudios fueron de un 0% en el estudio de Afftshuler et al.¹⁸ a pesar de los efectos secundarios y de un 28,5% en el de Vieta et al.¹⁵; en la revisión los abandonos fueron de un 42 a un 58% por efectos secundarios, recaídas o ineficacia. Los efectos secundarios encontrados más frecuentes fueron: somnolencia, disminución de la coordinación, mareo, molestias gastrointestinales y edemas maleolares. En otro estudio¹⁹ se valora la eficacia de la Gab como coadyuvante con un seguimiento superior a 6 meses, utilizando las escalas de HAM-D y YMRS, incluyendo a pacientes con intolerancia o ineficacia con al menos dos estabilizadores del estado de ánimo. La dosis media fue de 300 a 600 mg/día y no se usaron antidepresivos o terapia electroconvulsiva (TEC) ni se modificaron las dosis de otros tratamientos concomitantes, se observó una mejoría significativa de sínto-

mas depresivos y maniacos, así como del funcionamiento global y del mantenimiento a los 6 meses, sin encontrar cambios de polaridad en el curso de la enfermedad con el tratamiento. Tampoco se encontraron excesivos efectos secundarios, siendo los más frecuentes la sedación, las alteraciones sexuales y el insomnio, además de una elevada incidencia de temblores y ataxia, sobre todo al asociar la Gab a la CBZ.

En la revisión de Gotor²⁰ se considera que la Gab como antimaniaco es menos eficaz que el Li, que son necesarias dosis mayores y latencias más largas, aunque ésta es superior al Li como estabilizador en pacientes con evolución inestable y emocionalmente cambiantes, además de en el control de los impulsos. A pesar de que la Gab es inferior al Li en la profilaxis, es útil para mejorar la eficacia de éste cuando se usan conjuntamente. Tiene efectos dudosos en la estabilización de los CR, pero no empeora su curso²¹.

Mexiletina

Schaffer²² realiza un estudio abierto con 20 sujetos CR tratados durante 6 semanas con mexiletina (fármaco con propiedades anti-arrítmicas, anticonvulsivantes y analgésicas) a dosis entre 200-1.200 mg/día. Los pacientes incluidos no habían respondido o tolerado ni el Li ni otros anticonvulsivantes como CBZ o Val; se usaron las escalas HAM-D y MSRS, elaborando una escala intermedia entre ambas MSRS, que representaba síntomas depresivos y maniacos. Encontraron una respuesta completa en el 46% de los sujetos, parcial en el 15% y ausencia de respuesta en el 38%, estableciéndose una diferenciación entre sujetos maniacos o con estado mixto donde la respuesta completa o parcial fue del 100% y los sujetos con depresión con respuesta completa o parcial del 38%.

Lamotigina

En una revisión bibliográfica de 11 estudios con Lam, ya sea en monoterapia o asociada a otro estabilizador del estado de ánimo, se observó una mejoría usando dosis de 50 a 500 mg/día de un 52 a un 80%, a pesar de que no se analizaron los abandonos del estudio. Los efectos secundarios más frecuentes fueron: mareos, jaquecas, náuseas, temblor, somnolencia, fatiga, ansiedad y erupciones cutáneas en un 10% las primeras 6 semanas, que se incrementa sustancialmente si se añade Val. Además ocasionalmente apareció un síndrome de Stevens-Johnson que llegó a ser mortal. Calabrese et al.²³ hacen un ensayo clínico a doble ciego controlado con placebo de profilaxis con Lam en monoterapia en CR. Es el primer estudio controlado de un fármaco en una cohorte prospectiva de pacientes CR; se utilizó una muestra de 324 CR de ambos sexos en buenas condiciones físicas y psicológicas y sin alteraciones de laboratorio (incluyendo tiroides y electrocardiograma normal). Se excluyeron pacientes con patología del eje II, con riesgo de suicidio, con

TABLA 3. Gabapentina en el tratamiento de los pacientes bipolares refractarios al tratamiento convencional

Estudio	Muestra	Diseño	Resultados (mejoría, %)
Vieta et al. (1999)	21 BR	Abierto	53
Kenneth et al (1999)	10 BR	Abierto	88
Afftshuler et al (1999)	28 (CR5)	Abierto prospectivo	71
Trevor Young et al. (1990)	37 BR	Abierto prospectivo	Significativa en manía y depresión

puntuaciones > 2 en el ítem 3 de la escala de Hamilton, con comorbilidad psiquiátrica y pacientes en tratamiento previo en los últimos 6 meses con Lam si éste duró más de 6 semanas o si produjo alguna reacción alérgica, incluyendo *rash* cutáneo. En una primera fase abierta o preliminar recibieron durante de 6 semanas Lam en dosis ascendentes de hasta 300 mg/día. Posteriormente, 182 pacientes sin efectos secundarios ni reagudizaciones pasaron a la segunda fase de doble ciego, randomizada y controlada con placebo, administrándoles dosis de Lam de hasta 500 mg/día. Fue bien tolerada, con un tipo y una frecuencia de efectos secundarios igual al placebo, salvo el incremento ligero del peso. Los resultados en el grupo de la Lam fueron de mayor tiempo transcurrido sin necesidad de añadir otro fármaco (80% debía añadirse por depresión), aunque no estadísticamente significativo; mayor supervivencia global (17 semanas con Lam frente a 7 semanas con placebo) a las 6 semanas y un mayor porcentaje de pacientes estables a los 6 meses (41% frente a un 26%), siendo eficaz sobre todo en pacientes CR con trastorno bipolar tipo II.

En un estudio longitudinal abierto en CR²⁴ se comparó la eficacia del Li y la Lam como estabilizadores del humor, se incluyeron 14 pacientes CR que fueron tratados durante 1 año con cualquiera de los dos, observándose que con Li el 43% tuvieron menos de cuatro episodios y el 57% más, pero con Lam el 86% redujo el número de episodios por debajo de cuatro y el 14% superó esta cifra.

En otro artículo de revisión de Calabrese et al.¹⁷ se comenta que la mayoría de CR se presentan con depresión, siendo ésta más frecuente y severa que en el resto de bipolares. La administración de Li y Val a pesar de tener un efecto antimaniaco de un 85% y antidepresivo de un 60% estabiliza a menos de la mitad de los pacientes. Dentro de este artículo hay un ensayo clínico en el que se valora la eficacia del tratamiento combinado con Li y Val durante 6 meses en una cohorte prospectiva de 215 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar tipo I y II CR, con un episodio maniaco-hipomaniaco en los 3 meses previos al estudio, con concentraciones terapéuticas y con o sin comorbilidad con alcohol u otras drogas, observándose que la mayoría de los CR se presentaban en la fase depresiva de la enfermedad y que el tratamiento combinado con Li y Val poseía elevada eficacia en el control de la manía-hipomanía, pero poca de la depresión (efecto antimaniaco en 88 pacientes no comórbidos y 86 comórbidos; efecto antidepresivo en no comórbidos-comórbidos: 61-57 pacientes; estabilización del estado del ánimo: 50 en no comórbidos y 43 en comórbidos). Se observó que los CR sin comorbilidad con alcohol-drogas son más frecuentemente mujeres bipolares tipo II, inician la enfermedad con fases depresivas y tienen un buen cumplimiento farmacológico a diferencia de los comórbidos, que son más frecuentemente hombres bipolares tipo I, con una mayor incidencia relativa de manía-estado mixto. El hecho de la comorbilidad no modifica en sí la evolución de la enfermedad, aunque al provocar un menor cumplimiento farmacológico da lugar a un mayor número de recaídas y por tanto a un peor pronóstico.

Antipsicóticos

Respecto al uso de agentes antipsicóticos en el trastorno bipolar²⁸, se plantean una serie de problemas con los antipsicóticos típicos como la falta de eficacia en mantenimiento, el empeoramiento del curso de la enfermedad, los escasos datos que apoyan su eficacia como profilaxis, así como que el uso concomitante con estabilizadores del humor oscurece la eficacia de éstos.

La clz, aunque posee propiedades como estabilizador del humor en monoterapia, presenta varios riesgos y limitaciones como son el riesgo de agranulocitosis y convulsiones, las interacciones farmacológicas (con CBZ aumenta el riesgo de agranulocitosis) y el alto coste, siendo necesarios más estudios para datos más concluyentes (tabla 4).

La ris se ha mostrado inefectiva para tratar la manía en monoterapia, siendo eficaz como coadyuvante; es más efectiva a dosis bajas (2-3 mg/día). Se considera más eficaz a corto plazo que como tratamiento de mantenimiento (tabla 5).

Con olz se han encontrado efectos antimaniacos a corto plazo, pero no hay estudios sobre su eficacia en profilaxis. Se tienen más estudios que con el resto de atípicos (tabla 6).

Respecto a los efectos secundarios, cabe destacar el riesgo de discinesia tardía que puede aparecer en el curso de la psicosis, siendo sobre todo al inicio del tratamiento; fue de 0,3% para ris y de 0,52% para olz. Los síntomas extrapiramidales son menos frecuentes con clz y ris que con neurolépticos típicos. Se encontró una acatisia de severidad y frecuencia similar, pero el parkinsonismo fue claramente inferior.

Combinaciones

Bowden et al.²⁵ revisan los diversos tratamientos de la enfermedad bipolar, recomendando en los CR la administración de Val, asociando posteriormente otros estabilizadores del estado del ánimo, antipsicóticos y hormonas tiroideas. Según estos autores del 13 al 20% de los bipolares son CR y el 82% de éstos responden mal al Li, aunque no existen prácticamente estudios randomizados y controlados con placebo. Con el Val se ha observado un buen efecto antimaniaco aunque pobre efecto antidepresivo. La CBZ produce un 32% de respuesta en la depresión y un 52% en la manía, aunque para ser eficaz sería necesario asociarla a neurolépticos, antidepresivos y/o Li. Según Okuma la CR predice mala respuesta al Li

TABLA 4. Estudios con clozapina

Estudio	n	Criterio de respuesta	Mejoría (%)	Tipo de tratamiento
Zarate et al.	17	CGI-I	65	Monoterapia
Calabrese et al.	25	YMRS, BPRS	72	Monoterapia

BPRS: *Brief Psychiatric Rating Scale*.

TABLA 5. Estudios con risperidona

Estudio	n	Criterio de respuesta	Mejoría (%)	Tipo de tratamiento
Dwight et al.	8	YMRS, HAM-D	50	Monoterapia
Jacobsen	13	CGI	62	Adyuvante
Tohen et al.	13	BPRS	62	Adyuvante
Sajatovic et al.	5	CGI, YMRS, BPRS	0	Monoterapia
Ghaemi				
Calabrese et al.	25	YMRS, BPRS	72%	Monoterapia

y a la CBZ. Según Bauer y Whytrow las hormonas tiroideas junto con estabilizadores del estado del ánimo son adecuadas en la prevención de la CR. La clz es eficaz en CR o intolerantes previamente a Li, anticomiciales y neurólpticos típicos, aunque no se recomienda su administración a largo plazo por el riesgo de agranulocitosis a no ser que existan claros beneficios. Otros tratamientos que se dan como alternativas o asociados al litio son: neurólpticos, antidepresivos, benzodiacepinas, bloqueantes de los canales de calcio, Lam, TEC y privación total de sueño.

Asimismo, Hilty et al.²⁷ revisan el trastorno bipolar en adultos, encontrando que en episodios agudos pacientes con patrón de CR parecen responder mejor al Val que al Li. En un estudio prospectivo de 15 meses, el 54% de pacientes con manía y el 87% de pacientes con manía mixta tuvieron marcada respuesta al Val también como profilaxis. Consideran también como tratamiento opcional añadir hormona tiroidea como estabilizador hasta alcanzar el 150% de la función tiroidea normal, usando una combinación de estabilizadores, clz sola o combinada con Li o Val.

El grupo de Goodwin²⁶ comparan el Li y los anticonvulsivantes en la prevención del suicidio asociado con trastornos afectivos y establecen diferencias para los CR como su peor respuesta al Li en monoterapia. Citan un estudio reciente retrospectivo de 5 años en CR que fueron tratados con Li solo o combinado con CBZ, donde la mejoría fue más rápida en los que recibieron conjuntamente anticonvulsivante y Li. Describen un estudio con 101 CR donde el Val mostró un marcado efecto profiláctico frente a la manía o los episodios mixtos, con pobre o marcado efecto antidepresivo.

Bauer et al.²⁹ establecen unas guías para el tratamiento de este tipo de pacientes donde establecen que a pesar de que la falta de respuesta al Li es un marcador de

TABLA 6. Estudios con olanzapina

Estudio	n	Criterio de respuesta	Mejoría (%)	Tipo de tratamiento
Tohen et al.	73	BPRS, MADRS	Síntomas depresivos	Monoterapia
Sanger et al.	139	YMRS	49 manía	Monoterapia
McElroy et al.	14	CGI-BP	57	Adyuvante

los CR, hay pocos datos que indiquen que éstos responden mejor a otros anticonvulsivantes, por tanto siguen recomendando el Li como primera línea de tratamiento para estos pacientes, asegurando antes de cambiar a otro anticonvulsivante que se está utilizando la dosis óptima del primero. Proponen tres escalones en el tratamiento (fig. 1).

Indicaciones similares fueron establecidas en el *First International Exchange on Bipolar Disorder*³⁰ en el año 2000, donde recomiendan tratamiento combinado con estabilizadores del humor, antipsicóticos, hormonas tiroideas y nimodipino como adyuvante en estos pacientes.

Tondo et al.² afirman en su estudio que los CR en el trastorno bipolar predicen una mayor morbilidad futura y una peor respuesta al tratamiento, encontrando que el riesgo de CR fue 5,1 veces mayor en bipolares tipo II que en los tipo I (30,3 frente al 6,0%), en menor exceso en mujeres que en hombres (17,9 frente al 11,5%), y asociado con ciclotimia premórbida, primeros episodios depresivos y mayor edad de inicio.

DISCUSIÓN

En los estudios que hemos revisado³²⁻³⁶ destaca el escaso número de pacientes con los que a menudo contaba la muestra. Esto se debe en parte a la dificultad para seleccionar un número suficiente de pacientes para la muestra, ya que la prevalencia del trastorno bipolar refractario es baja (15-20%) dentro de los pacientes bipolares, que son algo más del 1% de la patología psiquiátrica.

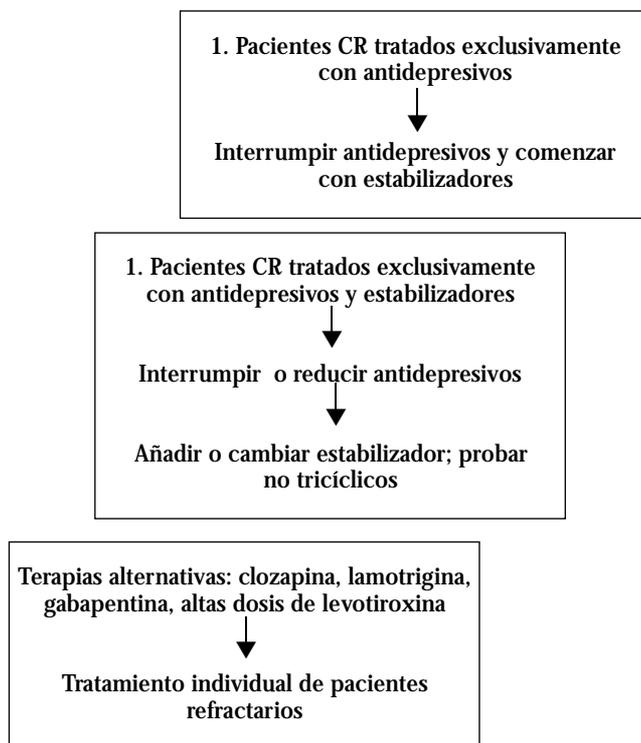


Figura 1. Escalones terapéuticos.

TABLA 7. Efectos secundarios de los fármacos estudiados

<i>Fármaco</i>	<i>Efectos secundarios</i>
Topiramato	Sedación, dificultad concentración, ataxia, cefalea, temblores y síntomas psicóticos
Gabapentina	Somnolencia, alteración coordinación, mareo, molestias gástricas y edemas maleolares
Lamotrigina	Mareos, jaquecas, náuseas, somnolencia, temblor, fatiga, ansiedad, erupciones cutáneas e incluso síndrome de Steven-Johnson
Clozapina	Taquicardia, estreñimiento, sedación, agranulocitosis y convulsiones
Olanzapina	Estreñimiento, somnolencia, aumento peso, hipotensión
Risperidona	Discinesias, hipotensión, sedación, ansiedad, hiperprolactinemia

ca⁵. Se indican los resultados con mexiletina porque, pese a tratarse de un fármaco poco utilizado en este trastorno, los resultados obtenidos son superiores a placebo y puede ser una vía de futuras investigaciones. No se ha encontrado más bibliografía específica relacionada.

En relación con los efectos secundarios (tabla 7) encontramos algunas diferencias entre unos fármacos u otros, lo que nos lleva muchas veces a considerar distintas opciones, teniendo una efectividad terapéutica similar, según cada paciente en particular. En el caso de la Lam un estudio a doble ciego obtuvo una mejoría del 52% y más precoz en aquellos que se encontraban en fase depresiva de la enfermedad. Sin embargo, este fármaco tiene el inconveniente de asociarse al grave síndrome de Steven-Johnson, lo que obliga al clínico a usar dosis bajas (25 mg/kg) e incluso menores (12,5 mg/kg) en aquellos que tengan alguna reacción eritematosa como antecedente y a no asociarlo a valproato, que interacciona con la lamotrigina y disminuye su metabolización. La Gab tiene como ventaja fundamental la práctica ausencia de efectos secundarios, y en el caso del Top el descenso de peso que produce en aquellos pacientes con un IMC superior a 28 podría también considerarse como una ventaja en algunos pacientes (tabla 7).

CONCLUSIONES

Encontramos que son fundamentales investigaciones futuras para esclarecer muchas de las dudas que los resultados de los estudios nos plantean. Consideramos que son necesarios más ensayos clínicos a doble ciego ya que la mayoría de los estudios que encontramos son retrospectivos y no prospectivos, cuyo grado de evidencia es menor y con ello la fiabilidad de los resultados. Es importante saber si los fármacos estudiados funcionan en monoterapia o como adyuvantes, ya que como encontraron Sheila et al. en su revisión al utilizar la Gab en monoterapia encontra-

ron que la mejoría no superaba el 27%, datos semejantes a los obtenidos con placebo. Sería asimismo útil valorar la eficacia comparando directamente los distintos fármacos entre sí y con el tratamiento convencional, así como su eficacia en terapia de mantenimiento.

A pesar de las limitaciones de los diseños por el escaso número de pacientes y el hecho de que la mayoría de los estudios sean abiertos o retrospectivos, los autores coinciden en señalar la posible efectividad de la Gab y el Top asociándolos a otro estabilizador. Parece prometedor el uso de la Lam principalmente en aquellos pacientes en fase depresiva. Sin embargo, son necesarios más estudios a doble ciego para que la significación estadística de los hallazgos permita generalizar los resultados y posibilite hacer recomendaciones sobre el uso de estos fármacos de forma sistemática. La industria farmacológica más potente presiona realizando más estudios de eficacia, a veces dudosa, en detrimento de los fármacos iniciales que ya nadie estudia. Esto abre una puerta para nuevos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coryell W, Endicott J, Keller M. Rapid cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:126-31.
2. Tondo L, Baldessarini RJ. Rapid cycling in women and men with bipolar manic-depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155:1434-6.
3. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994;164:549-50.
4. Calabrese JR, Woyshville MJ. A medication algorithm for the treatment of bipolar rapid cycling. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(Suppl 3):11-18.
5. Kusumakar V, Yatham L, Kutcher S. Topiramato en el tratamiento de una muestra de mujeres con trastorno bipolar refractario (cicladoras rápidas). American Psychiatry Association (APA), Washington, 15-20 May 1999.
6. Plon L, Maguire G, Singh P. Topiramato en el tratamiento del trastorno bipolar refractario. International Psychogeriatric Association (IPA), Vancouver, 15-20 August 1999.
7. Vieta E, Gilabert A, Rodríguez A, García-Castrillón A, Luna MJ, Arrufat F, et al. Topiramato como tratamiento coadyuvante en el tratamiento bipolar refractario. International Psychogeriatric Association (IPA), Vancouver, 15-20 August 1999.
8. Vieta E, Gilabert A, Rodríguez A, García-Castrillón A, Luna MJ, Arrufat F, et al. Effectiveness and safety of topiramate in treatment-resistant bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29:148-52.
9. Roy Chengappa KN, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepally H. Topiramato en el trastorno bipolar. Hamburg: World Psychiatric Association, 6-11 August 1999.
10. Roy Chengappa KN, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepally H. Topiramate as adjunctive treatment in bipolar disorder. Congreso Monográfico sobre Trastorno del Humor; p. 6.036.
11. Sachs G, Sambur M, Demopoulos C, Ghaemi S. Topiramato en el tratamiento del trastorno bipolar refractario. London: European College of Neuropsychopharmacology, 1999; p. 21-5.
12. Hussain MZ, Zubaida A. Treatment of bipolar depression with topiramate. London: European College of Neuropsychopharmacology, 1999; p. 21-5.

13. Grunze HC, Normann C, Langosch J, Schaefer M, Amann B, Sterr A, et al. Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in a open trial with an on-off-on desing. *J Clin Psychiatry* 2001;62:464-8.
14. Vieta E, Gilabert A, et al. Efectividad y seguridad del topiramato en el trastorno bipolar resistente. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29:148-52.
15. Vieta E, Nieto E, Martínez-Arán A, Benabarre A, Colom F, Reinares M, et al. Resultados de la administración de gabapentina como terapia coadyuvante en el trastorno bipolar. *Psiquiatr Biol* 1999;6:202-7.
16. Botts SR, Raskind J. Gabapentin and lamotrigine in bipolar disorder. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:1939-44.
17. Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rappport DJ, Suppes T, Shirley ER, et al. Bipolar rapid cycling: focus on depression as its Hallmark. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 14):34-41.
18. Aftshuler LL, Keck PE Jr, McElroy SL, Suppes T, Brown ES, Denicoff K, et al. Gabapentin in the acute treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar disorders* 1999;1:61-5.
19. Sokolski KN, Green C, Maris DE, DeMet EM. Gabapentin as an adjunct to standard mood stabilizers in outpatients with mixed bipolar symptomatology. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:217-22.
20. Gotor P. Los hijos del litio, la gabapentina a examen. *Actualidades en Psiquiatría*.
21. Young LT, Robb JC, Hasey GM, MacQueen GM, Patelis Siotis I, Marriott M, et al. Gabapentin as an adjunctive treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999;55:73-7.
22. Schaffer A, Levitt A, Joffe R. Mexiletine in treatment-resistant bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000;57:249-53.
23. 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.
24. Walden J, Schaerer L, Schloesser S, Grunze H. An open longitudinal study of patients with bipolar rapid cycling treated with lithium or lamotrigine for mood stabilization. *Bipolar Disord* 2000;2:336-9.
25. Bowden CL, Lecrubier Y, Bauer M, Goodwin G, Greil W, Sachs G, et al. Maintenance therapies for classic and other forms of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2000;59 (Suppl 1): S57-S67.
26. Goodwin FK. Anticonvulsant therapy and suicide risk in affective disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 2): 89-93.
27. Hilty DM, Brady KT, Hales RE. A review of bipolar disorder among adults. *Psychiatr Serv* 1999;50:201-13.
28. Ghaemi S, Goodwin F. Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders; review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(4):354-60.
29. Bauer MS, Callahan AM, Jampala C, Petty F, Sajatovic M, Schaefer V, et al. Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs. *J Clin Psychiatry* 1999;60:9-21.
30. Montgomery SA, Keck PE. First International Exchange on Bipolar Disorder. *J Affect Disord* 2000;59:S81-8.
31. Kaplan H. Trastornos del estado de ánimo: tratamiento somático. En: Post M, editor. 6.ª ed. Editorial Intermédica. p. 109.
32. Montes Rodríguez JM, Ibáñez Cuadrado J, Saiz Ruiz J. Terapias combinadas con neurolépticos en el transcurso del trastorno bipolar. DD y racionalización del tratamiento psicofarmacológico. Madrid: Aula Médica, 2001; p. 183.
33. Vieta E, Gasto C. Trastornos bipolares. Barcelona: Springer Verlag Ibérica, 1997.
34. González Pinto A, Gutiérrez MY, Ezcurra J. Trastorno bipolar. Madrid: Aula Médica, 1999.
35. Cámara Teruel JM, Dualde Beltrán F. Manual de Psicofarmacoterapia. Editorial You & Us, S.A., 2001.
36. Stahl SM. Psicofarmacología esencial de la depresión y el trastorno bipolar. Madrid: Editorial Panamericana, 2001.