

Oxcarbazepina en el trastorno bipolar y trastornos esquizoafectivos

División de Salud Mental
Althaia Xarxa Assistencial
Manresa

Desde la década de 1970 con el valproato y la carbamazepina varios fármacos antiepilépticos se han establecido como opciones terapéuticas en el trastorno bipolar. Según el nivel I de la medicina basada en la evidencia se ha confirmado la eficacia del valproato y la carbamazepina en el tratamiento de la manía, si bien su papel en el tratamiento de mantenimiento es menos evidente que el del litio. La lamotrigina ha demostrado también con un nivel I de evidencia su eficacia en el tratamiento de la depresión y el mantenimiento del trastorno bipolar. La oxcarbazepina es un cetoanálogo de la carbamazepina con similar estructura y perfil antiepiléptico. La oxcarbazepina tiene menos efectos secundarios importantes y menos interacciones farmacológicas que la carbamazepina y el valproato. La evidencia disponible sugiere que la oxcarbazepina puede ser efectiva en el tratamiento de la manía y en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. Son necesarios nuevos estudios doble-ciego controlados con placebo que lo confirmen definitivamente.

Palabras clave:

Trastorno bipolar. Antiepilépticos. Oxcarbazepina.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(Suppl. 3):28-38

Oxcarbazepine in the bipolar and schizoaffective disorders

Starting in the 1970s with valproate and carbamazepine several anticonvulsant drugs have been established as treatment option in bipolar disorder. Level I of evidence based medicine confirm the efficacy of valproate and carbamazepine in the treatment of mania but their role in maintenance therapy is less clear than of lithium. Level I of evidence based medicine also confirm the efficacy of lamotrigine in the treatment of depression and in the maintenance therapy of bipolar disorder. Oxcarbazepine is a chemical keto-derivative of carbamazepine with a similar structure and antiepileptic profile. Oxcar-

bazepine has less severe adverse effects and less pharmacological interactions than carbamazepine and valproate. The available evidence suggest that oxcarbazepine may be effective in the treatment of mania and in the maintenance treatment of bipolar disorder. Further double-blind placebo controlled studies are needed for confirm this statement.

Key words:

Bipolar disorder. Anticonvulsant. Oxcarbazepine.

INTRODUCCIÓN

Historia de los antiepilépticos en la psicosis maniacodepresiva

La carbamazepina y la valpromida

Ya a mediados de la década de 1960 Lambert¹ en Francia indicó el posible rol de la sal del ácido valproico, la valpromida, en el tratamiento del trastorno bipolar. Posteriormente en 1971² publicó un artículo en el que hablaba de las propiedades «timorreguladoras» de la valpromida a largo plazo en la psicosis maniacodepresiva. En Francia y en otros países de Europa (entre ellos España) se utilizaba de manera modesta desde entonces la depamida (la sal de ácido valproico) como estabilizador en el trastorno bipolar. Los primeros trabajos sobre la utilidad de la carbamazepina datan de la década de 1970 en Japón debido a la búsqueda de una alternativa al tratamiento con litio que entonces no estaba autorizado en ese país. Así, Takezaki y Hanaoka en 1971³ describieron el tratamiento de 10 pacientes maníacos con carbamazepina, de los cuales 7 respondieron. Poco después Okuma en el año 1973⁴ halló en un estudio abierto que la carbamazepina tenía un efecto profiláctico en 14 de los 27 pacientes en que se utilizó. Posteriormente, Ballanger y Post⁵ hallaron un efecto profiláctico de la carbamazepina en 13 pacientes bipolares (en su mayoría cicladores rápidos o no respondedores al litio) durante un período de 4 meses. Del mismo modo, Okuma⁶ en el año 1981 demostró en un estudio profiláctico controlado con placebo de 1 año en 22 pacientes bipolares la eficacia de la carbamazepina en el tra-

Correspondencia:

Evaristo Nieto
Santa Joaquina, 17
08243 Manresa (Barcelona)
Correo electrónico: enietor@gmail.com

tamiento de mantenimiento. De ese modo para la mayoría de los psiquiatras del mundo, entre ellos los españoles, la carbamazepina se confirmó como la principal alternativa al litio entre mediados de la década de 1980 y mediados de la década de 1990 hasta que se produjo la eclosión del valproato.

Estudios sobre el valproato en Estados Unidos

No fue hasta principios de la década de 1990 en que Calabrese y Deluchi⁷ hallaron en Estados Unidos que el ácido valproico tenía marcados efectos en el tratamiento de la manía, estados mixtos y ciclación rápida, y especialmente (hasta un 63% de respuesta) en los pacientes que no habían mejorado con litio, carbamazepina o ambos. Fue a partir de entonces, y sobre todo del estudio de Bowden del año 1994⁸, en el que 179 pacientes maníacos fueron tratados con litio, valproato o placebo, demostrándose una eficacia comparable entre litio y valproato (alrededor del 50%) y en ambos casos superior al placebo (sólo del 25%) que la prescripción de valproato para el tratamiento de la manía aumentó exponencialmente en los años siguientes en Estados Unidos, llegando a superar a la del litio. De manera concomitante en muchos países de Europa, entre ellos España coincidiendo con el auge del interés por el trastorno bipolar y con el aumento del diagnóstico de la enfermedad se disparó la utilización de valproato muy por encima de lo que había significado la valpromida o incluso la carbamazepina.

Los últimos 10 años

En la última década, coincidiendo con la consolidación de la utilización de los antiepilépticos clásicos, especialmente del valproato, han aparecido varios antiepilépticos nuevos, de los cuales varios estudios abiertos presumían una feliz utilización en el trastorno bipolar. Estos nuevos fármacos fueron el topiramato, la lamotrigina y la gabapentina. Desgraciadamente, la realización de estudios controlados con placebo (nivel I de evidencia) sólo han confirmado la utilidad real de la lamotrigina, mientras que el papel del topiramato y la gabapentina en el tratamiento del trastorno bipolar es mucho más limitado como posibles coadyuvantes, pero sin tener eficacia real sobre ninguna de las fases ni sobre el mantenimiento de la enfermedad. También se ha comercializado en estos últimos años en España la oxcarbapentina, un derivado del metabolismo de la carbamazepina, del cual desde principios de la década de 1980⁹ existían estudios abiertos en Alemania que confirmaban que compartía la misma acción antimaniaca que su precursor la carbamazepina. Sobre la utilidad de este antiepiléptico en el trastorno bipolar hablaremos ampliamente al final de este artículo. Finalmente cabe señalar que otros nuevos antiepilépticos como la tiagabina, la zonisamida y el levetiracetam también han sido propuestos para el tratamiento del trastorno bipolar, pero el nivel de evidencia es muy escaso, pues sólo existen pequeños estudios abiertos.

Mecanismo de acción de los antiepilépticos en el trastorno bipolar

Post et al. basándose en que las recurrencias en el trastorno bipolar se van incrementando en el tiempo y que la manía puede suscitar episodios ulteriores de manía sin que exista desencadenante ambiental como en las fases iniciales de la enfermedad desarrollaron dos teorías o modelos de explicación de la PMD¹⁰:

1. La sensibilización conductual progresiva por cocaína y otros psicoestimulantes.
2. El *kindling* amigdalár. Dado que existía un paralelismo lógico con la epilepsia debido a que las convulsiones pueden suscitar nuevas convulsiones, se llevaron a cabo a partir de finales de la década de 1960, como señalamos en el apartado anterior, ensayos con valpromida y carbamazepina en el tratamiento de las fases maniacas.

De todos modos el mecanismo de acción del valproato y la carbamazepina sigue estando poco claro¹¹ tanto en su acción antiepiléptica como antimaniaca:

1. Por una parte, en la membrana celular los agentes anticonvulsivos parecen actuar en los canales iónicos, incluyendo los canales del sodio, de potasio y calcio, lo cual podría relacionarse con el mecanismo número 2.
2. Por otra parte, directamente o por la acción anterior pueden potenciar la neurotransmisión inhibitoria debida al ácido γ -aminobutírico y reducir la neurotransmisión excitadora debida al glutamato.

ANTIÉPILÉPTICOS EN EL TRASTORNO BIPOLAR SEGÚN LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

La carbamazepina

En las fases eufóricas: hipomanía, manía y fase mixta

Desde principios de la década de 1970 varios estudios^{3,4} mostraron que la carbamazepina era superior al placebo en el tratamiento de la manía. Okuma realizó en 1990¹² un estudio controlado de 105 pacientes maníacos tratados con haloperidol con escasa respuesta, de los cuales la mitad fueron asignados a tratamiento con carbamazepina y la otra mitad a litio, de manera ciega, hallando una mejoría de moderada a marcada en ambos grupos. Sin embargo, la ausencia de una rama de continuación con placebo y los niveles bajos de litio limitan los resultados de este estudio. Posteriormente en 1991 Small¹³ realizó un estudio doble ciego de comparación a 8 semanas de 52 pacientes maníacos ingresados asignados a litio o carbamazepina, mostrándose las dos drogas igual de eficaces. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) basándose en el resultado de

dos estudios multicéntricos doble ciego^{14,15} que demostraron la superioridad de la carbamazepina de liberación retardada (no disponible en España) frente a placebo en el tratamiento de la manía y fases mixtas ha aprobado el uso de la carbamazepina en el tratamiento de esas fases. Los niveles de carbamazepina óptimos para el tratamiento de las fases eufóricas fueron fijados por Post et al. y deben oscilar entre 8 y 12 mEq/ml¹⁶.

La carbamazepina en las fases depresivas

Aunque existen seis estudios controlados con placebo del tratamiento de la depresión con carbamazepina, el número total de pacientes es bajo y la tasa de respuesta global modesta de sólo el 44%¹⁷. De los seis estudios, en tres se incluyen un total de 30 pacientes bipolares y en 1 el tratamiento era combinado con litio. Por tanto, el efecto antidepresivo de la carbamazepina es modesto y su utilidad en el tratamiento de la depresión bipolar limitado¹⁸.

La carbamazepina en el tratamiento de mantenimiento

Sólo existen dos estudios controlados con placebo del tratamiento de mantenimiento de carbamazepina en el trastorno bipolar. El primero de Okuma de 1981⁶ de 1 año de duración demostró que 6 de los 10 pacientes tratados con carbamazepina permanecían bien al final del estudio comparado con sólo 2 de los tratados con placebo. Previamente, Ballanger y Post en 1980⁵ notaron el efecto profiláctico de la carbamazepina, pero sólo en un período de 4 meses, en una muestra de 13 pacientes bipolares, en su mayoría cicladores rápidos o que no habían respondido al litio. Desde estos estudios no se han vuelto a realizar otros controlados con placebo, aunque sí existen dos doble ciego frente a litio. Denicoff en 1997¹⁹ en un estudio cruzado de 52 pacientes durante 3 años (1 año cada fármaco y el último la combinación de ambos) demostró que la combinación era significativamente superior en la prevención de recaídas maniáticas, especialmente en los cicladores rápidos. Greil, también en 1997²⁰, realizó un estudio de 2,5 años en 144 pacientes bipolares; 70 fueron asignados a carbamazepina y 74 a litio. Los resultados en cuanto a recaídas totales y reingresos mostraron una tendencia no significativa a favor del litio. Si se analizaba también la necesidad de nuevos tratamientos y los abandonos debidos a efectos secundarios la ventaja del litio llegaba a ser significativa (26/74 frente a 36/70; $p < 0,007$). Mientras que el litio se demostró más beneficioso ($p < 0,01$) en los bipolares I clásicos con manías puras y sin síntomas psicóticos no congruentes, la carbamazepina tendía a ser más beneficiosa en los bipolares mixtos y con síntomas psicóticos no congruentes. En otro estudio de 2 años abierto aleatorizado de 57 bipolares II o no especificados no se hallaron diferencias significativas entre el litio y la carbamazepina en la prevención de recurrencias²¹. Los niveles de carbamazepina recomendados para el tratamiento de mantenimiento deben oscilar de 4 a 12 µg/ml.

El valproato

En las fases hipomaniacas, maniacas o mixtas

La eficacia del valproato en el tratamiento de las fases maniacas se ha acreditado en varios estudios aleatorizados y controlados con placebo y litio. Así en 1991 Pope et al.²² compararon 17 pacientes tratados con valproato y 19 con placebo durante 3 semanas, obteniéndose una mejoría muy significativa en la puntuación de la *Young Mania Rating Scale* (YMRS) (media del 54%) en los tratados con valproato frente a sólo el 5% en los tratados con placebo ($p < 0,003$), aunque los resultados se ven limitados porque sólo alcanzan el final del estudio el 24% de los tratados con valproato y el 21% de los tratados con placebo. Freeman en 1992²³ en un estudio doble ciego de litio frente a valproato, en la manía halló que una puntuación inicial alta en depresión predecía una mejor respuesta a valproato pero no a litio. Este hallazgo fue confirmado en el estudio de Bowden de 1994⁸ comparativo de litio con valproato y con placebo de 179 pacientes maniacos durante 3 semanas. En este estudio aproximadamente el 50% de los tratados con valproato y litio respondieron al tratamiento frente a sólo el 25% de los tratados con placebo. El valproato se mostró más eficaz en los no respondedores a litio y en los que tenían muchos episodios previos, eran cicladores rápidos o presentaban una manía mixta. Por el contrario, el valproato se mostraba menos eficaz que el litio en las manías puras o eufóricas y en los respondedores previos al litio (sólo un 27% respondían a valproato). Una ventaja del valproato sobre otros eutimizantes es la posibilidad de iniciar el tratamiento a dosis plenas por vía oral en los pacientes maniacos, pues esta titulación rápida es generalmente bien tolerada y permite alcanzar los niveles considerados como óptimos (entre 70 y 120 mg/ml) de manera rápida.

El valproato en las fases depresivas

De los tres estudios controlados recientes de valproato frente a placebo con un total de 89 pacientes, dos^{24,25} coinciden en mostrar una respuesta modesta (43 y 45% frente al 27% del placebo) y sólo el de Dunn²⁶ mostró un mayor tamaño del efecto. En otro estudio²⁷ doble ciego de 27 bipolares I o II depresivos en tratamiento con litio o valproato en el que se comparó la adición de paroxetina con la del eutimizante que no tomaban durante 6 semanas se halló una respuesta similar, indicando un posible efecto sinérgico entre ambos eutimizantes. Como aspecto negativo cabe señalar que los efectos secundarios eran superiores con la adición del otro eutimizante que con la paroxetina.

El valproato en el tratamiento de mantenimiento

Aunque el valproato es un agente claramente antimaniaco, su acción en el tratamiento de mantenimiento es menos clara que la del litio. En el estudio más extenso de manteni-

miento y bien controlado con litio y placebo²⁸, en el análisis primario del tiempo hasta la primera recaída ni el litio ni el valproato superaron significativamente al placebo. En análisis secundarios²⁸ hallaron menos empeoramiento de los síntomas depresivos en los tratados con valproato que con litio, pero este hallazgo podría estar mediatizado por las mayores tasas de abandono con litio, en parte por los altos niveles plasmáticos. Sin embargo, al contrario que en la fase aguda en cuanto al mantenimiento de los pacientes con inicial manía disfórica²⁹, no hubo diferencias entre el litio y el valproato, caracterizándose este grupo por una mayor sensibilidad a los efectos secundarios de ambos fármacos. No existen estudios de mantenimiento con valproato bien controlados de bipolares II puros, pero en el único estudio³⁰ de bipolares II comórbidos con trastorno límite de personalidad no se consigue una diferencia significativa frente a placebo en las recaídas depresivas. En cuanto a la utilización del valproato en el mantenimiento de los cicladores rápidos señalar que aunque inicialmente se asumió que podría funcionar mejor que el litio en estos pacientes, los últimos estudios³¹ señalan que estos pacientes responden peor a todos los tratamientos, especialmente en monoterapia, y que suelen precisar la combinación de varios eutimizantes. Así, Calabrese et al.³² hallaron que 60 cicladores rápidos estabilizados durante 6 meses con la combinación de litio y valproato, y que luego fueron aleatorizados a la sustitución de uno de los dos eutimizantes por placebo durante un período de 20 meses, se observaron unas tasas de recaídas similares (56 y 50%, respectivamente) en la monoterapia con litio y valproato. Los niveles de valproato recomendados para la fase de mantenimiento oscilan de 45 a 125 µg/ml.

La lamotrigina

En las fases hipomaniacas, maniacas o mixtas

Varios estudios controlados con placebo^{33,34} de tratamiento de fases maniacas o mixtas no hallaron una diferencia significativa de la lamotrigina con el placebo, desmintiendo los resultados de un estudio comparativo con litio³⁵ en el que se mostraba igual de eficaz (probablemente por la utilización de dosis infraterapéuticas de litio).

La lamotrigina en las fases depresivas

Existen tres estudios positivos aleatorizados y controlados con placebo de monoterapia antidepressiva con lamotrigina. Dos estudios^{34,36} eran cruzados y en ellos la lamotrigina se mostró significativamente más eficaz que el placebo y que gabapentina en el tratamiento de la depresión refractaria en un total de 76 pacientes (66 bipolares y 10 unipolares). El tercer estudio³⁷ era paralelo y con una muestra amplia de 195 depresivos ambulatorios que fueron tratados con lamotrigina a dosis de 50 o 200 mg/día o placebo durante un total de 7 semanas (al realizarse una escalada lenta para evitar el eritema). Las tasas de respuesta de ambas do-

sis, 48 y 54%, fueron superiores a la del placebo (29%). Aunque existen otros dos estudios³⁸ no publicados controlados de depresión bipolar en los que la lamotrigina no se separó del placebo (debido a la alta tasa de respuesta de éste), tomados en conjunto los resultados de todos estos estudios son claramente sugerentes de un efecto antidepressivo agudo de la lamotrigina. En un estudio reciente³⁹, también aleatorizado y controlado doble ciego de adición de tratamiento con lamotrigina frente a tratamiento con citalopram en depresión bipolar, la reducción media en la escala *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) fue similar en ambos grupos. Una ventaja clara de la lamotrigina sobre los antidepressivos en la depresión bipolar es que su riesgo de desencadenar cambios de fase hacia la manía es similar al de placebo⁴⁰.

La lamotrigina en el tratamiento de mantenimiento

En dos estudios^{41,42} aleatorizados doble ciego y controlados con placebo y litio con unas muestras amplias de 175 y 349 pacientes bipolares recientemente maniacos o depresivos, respectivamente, y de una duración de 18 meses se demostró que globalmente la lamotrigina y el litio son significativamente superiores al placebo en la prevención de cualquier recaída. Pero mientras la lamotrigina era significativamente superior al placebo en la prevención de recaídas depresivas, el litio era significativamente superior al placebo en la prevención de las recaídas maníformes. La lamotrigina también es eficaz en la prevención de las recaídas de los bipolares II cicladores rápidos⁴³ y en aquellos pacientes con síntomas crónicos y comorbilidad con abuso de sustancias y crisis de pánico y antecedentes familiares de crisis de pánico, depresión unipolar y trastorno esquizoafectivo⁴⁴. Como puede verse en la tabla 1 el perfil de eficacia de los antiepilépticos en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar es diferente y complementario con el del litio, por lo cual en muchos pacientes puede ser útil la asociación.

Antiepilépticos coadyuvantes en el tratamiento del trastorno bipolar: gabapentina y topiramato

Gabapentina

Tiene una vida media de sólo 6 h y un amplio margen de dosis de 600 a 4.500 mg/día sin que, al igual que en la lamotrigina, sea necesaria la determinación de niveles plasmáticos. Generalmente es bien tolerada salvo ocasional somnolencia o mareo y cierta tendencia al aumento de peso, pudiendo producirse una titulación bastante rápida. Es metabolizada casi totalmente por el riñón, por lo cual puede ser ventajosa su utilización en caso de problemas hepáticos, pero se debe ser precavido en los pacientes con problemas renales. La gabapentina resulta menos eficaz que el placebo como agente añadido a otro eutimizante (litio o valproato) en el tratamiento de la manía⁴⁵. Aunque por sus propiedades sedativas y ansiolíticas en algunos estudios abiertos se propuso su utilidad como agente adyuvante en la depresión

Tabla 1		Predictores de respuesta al litio y los antiepilépticos en el tratamiento profiláctico del trastorno bipolar	
Litio		Antiepilépticos	
Respuesta buena	Respuesta pobre	Respuesta buena	Respuesta pobre
Según antecedentes familiares		Según antecedentes familiares	
Positivos	Negativos	Negativos	
Según curso evolutivo		Según curso evolutivo	
Edad de inicio intermedia Manía-depresión Pocos episodios e ingresos No ciclador rápido	Edad de inicio precoz Depresión-manía Múltiples episodios Ciclador rápido	Polaridad depresiva o bipolar II (lamotrigina) Múltiples episodios (valproato) No ciclador rápido bipolar II ciclador rápido (lamotrigina)	Ciclador rápido (valproato)
Remisión total interepisódica	Curso crónico. Comorbilidad	Curso crónico. Comorbilidad (lamotrigina)	
Sin síntomas psicóticos no congruentes	Síntomas psicóticos no congruentes	Síntomas psicóticos no congruentes (carbamazepina)	

bipolar, en el único estudio controlado no se diferenció del placebo (al contrario que la lamotrigina) en el tratamiento de 31 pacientes, en su mayoría bipolares I o II depresivos refractarios³⁴. No existe evidencia de la eficacia de la gabapentina como monoterapia en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. En un reciente estudio doble ciego de adición de gabapentina o placebo a 25 bipolares I o II eutímicos tratados con litio, carbamazepina o valproato, Vieta et al.⁴⁶ sí demuestran una cierta utilidad de la gabapentina al mejorar significativamente la escala *Clinical Global Impression for Bipolar Disorder* (CGI-BP) modificada a largo plazo ($p < 0,005$). La gabapentina puede ser útil como coadyuvante en el trastorno bipolar para el tratamiento del temblor, de la ansiedad (evitando el uso de benzodiazepinas) y de diferentes tipos de algias, incluida la fibromialgia.

Topiramato

Tiene una vida media de 21 h y sus niveles se reducen por la asociación de carbamazepina o fenitoína, mientras que, por el contrario, él aumenta los niveles de esos otros dos anticonvulsivantes. Existen varios estudios^{47,48} aleatorizados y controlados que no demuestran mayor eficacia del topiramato sobre el placebo en las fases maníacas o mixtas. En un estudio reciente⁴⁹ controlado y aleatorizado la adición de 400 mg de topiramato a pacientes bipolares maníacos o mixtos tratados con litio o valproato no fue más efectiva que la adición de placebo. Aunque existen estudios abiertos⁵⁰ y un estudio simple ciego comparativo con bupropión⁵¹ que indican una acción antidepresiva de este fármaco, son necesarios estudios doble ciego controlados de muestras am-

plias de monoterapia frente a placebo en bipolares deprimidos para confirmar su eficacia en la depresión bipolar. Aunque el topiramato se utiliza como coadyuvante por su capacidad para disminuir el peso en los pacientes bipolares, no existe ningún estudio controlado doble ciego que demuestre su utilidad en el mantenimiento. Sí existen varios estudios abiertos^{52,53} de adición de topiramato al tratamiento estándar de una duración de 3 a 6 meses que muestran un posible beneficio en bipolares I o II. Aparte de para disminuir el peso el topiramato puede ser útil para el tratamiento del alcoholismo⁵⁴ o el abuso de cocaína comórbidos con el trastorno bipolar. Al igual que la lamotrigina y la gabapentina, el topiramato está incluido por la FDA en la categoría C, siendo todavía desconocidos sus riesgos teratogénicos. La dosis de topiramato como coadyuvante en el trastorno bipolar oscilan de 50 a 600 mg/día, sin ser necesaria la determinación de niveles plasmáticos. Debe realizarse una escalada lenta para evitar algunos de los efectos secundarios como la aparición de parestesias o de afectación cognitiva. Por el contrario, al igual que la gabapentina puede ser útil para el tratamiento del temblor que frecuentemente aparece en los pacientes bipolares. También es útil como profiláctico de la migraña.

LA OXCARBAZEPINA EN EL TRASTORNO BIPOLAR

Farmacología

Como puede apreciarse en las figura 1 la estructura química de la oxcarbapazepina es muy similar a la de la carbamazepina, de la cual constituye un cetanoálogo.

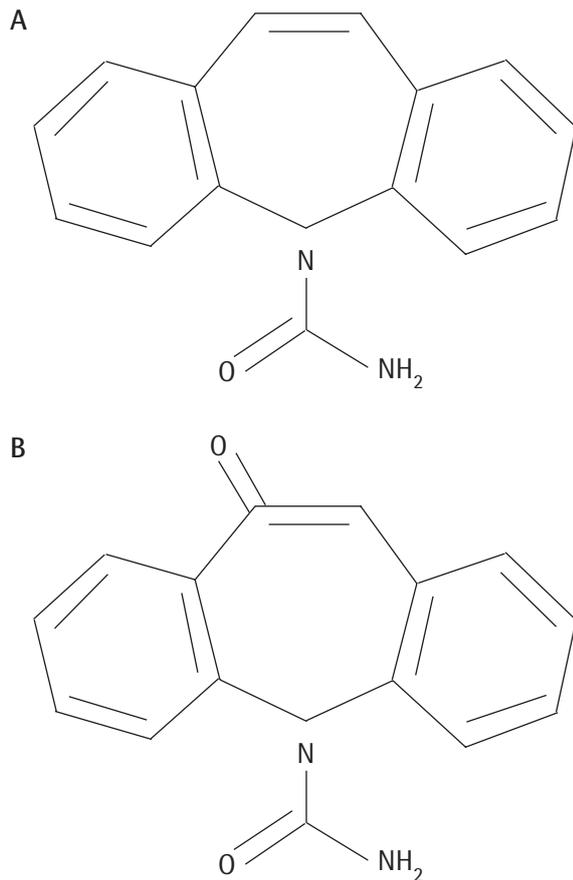


Figura 1 A) Carbamazepina. B) Oxcarbazepina.

En cuanto al mecanismo de acción ambas moléculas comparten la mayoría de los mismos: *a*) bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje; *b*) inhibición de la actividad de los canales de calcio de alto umbral con disminución de la liberación de aminoácidos excitadores: reduce la neurotransmisión glutamatérgica; *c*) inhibición de la recaptación de serotonina, y *d*) descenso del metabolismo de la dopamina. Pero mientras que la carbamazepina aumenta la transmisión gabérgica en la oxcarbazepina, no es seguro. Por el contrario, la oxcarbazepina interacciona con los canales de potasio (aumenta la conductancia de potasio), acción de la que carece la carbamazepina. Las características más importantes de la farmacocinética de la oxcarbazepina son: *a*) absorción rápida y casi completa (>95%) en el tracto gastrointestinal (independiente de la ingesta); *b*) metabolismo rápido a monohidroxiderivado (MHD; que multiplica por nueve los niveles de la oxcarbazepina); *c*) unión proteica del metabolito MHD aproximadamente del 40%; *d*) >95% eliminación renal (83% como MHD o su glucurónido, <1% como oxcarbazepina), y *e*) la oxcarbazepina desaparece rápidamente del plasma, con una semivida de 1-2 h, que traduce su rápida conversión en MHD, cuya semivida es de 9 h. La dosis de oxcarbazepina se debe repartir en dos o tres tomas diarias. La farmacocinética de la oxcarbazepina aporta una

serie de ventajas claras como son biodisponibilidad total, baja unión a proteínas plasmáticas, ausencia de metabolismo hepático y de metabolitos tóxicos, cinética lineal y rango terapéutico delimitado. Una ventaja clara sobre la carbamazepina es que al no producir inducción metabólica en el hígado presenta muchas menos interacciones farmacológicas, así sólo induce ligeramente la CYP3A con interacción con anticonceptivos y calcioantagonistas (dihidropiridinas). Tampoco se recomienda asociarla con inhibidores de la monoaminooxidasa ante el aumento de riesgo de hiponatremia. En cuanto a la interacción con los otros antiepilépticos utilizados en el tratamiento del trastorno bipolar, se debe señalar que es pequeña, con modificaciones de niveles inferiores al 30%, por lo cual no se precisa ajuste de dosis en su asociación ni con lamotrigina ni con valproato. También carece de interacción con: *a*) antipsicóticos típicos (haloperidol) o atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina); *b*) benzodiazepinas; *c*) metadona, y *d*) antidepresivos (tríclicos: amitriptilina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Ello facilita su uso como terapia adyuvante en patología psiquiátrica y en dolor neuropático.

La oxcarbazepina en el tratamiento del trastorno bipolar

De las fases hipomaniacas, maniacas o mixtas

Varios estudios abiertos⁵⁵ de 2 semanas de duración realizados en Alemania en la década de 1980 mostraron que las dosis relativamente altas de oxcarbazepina (media de 2.400 mg/día) presentaban el mismo efecto antimaniaco que el haloperidol a dosis altas (media de 42 mg/día) con mucha mejor tolerancia. En un estudio de la oxcarbazepina como tratamiento adjunto⁵⁶ controlado con haloperidol en 20 pacientes maniacos de 2 semanas de duración ambos grupos mostraron una reducción similar en los síntomas maniacos. Dos estudios comparativos aleatorizados doble ciego, uno con valproato⁵⁷ y otro con litio⁵⁸ en pacientes maniacos también de 2 semanas de duración, hallaron una eficacia similar sin diferencias significativas tampoco en los efectos secundarios. En otro estudio abierto del año 2002⁵⁹ con diseño *on-off* se halló un buen balance de eficacia y seguridad en el tratamiento con oxcarbazepina de la manía, pero con un gran número de abandonos. En otro estudio del año 2002^{60,61} la mitad de 57 pacientes maniacos tratados con valproato fueron cambiados a oxcarbazepina durante un período de 10 semanas, encontrándose reducciones comparables en la escala de manía con un mayor aumento de peso en los que continuaron con valproato. En un estudio abierto del año 2003⁶² el grupo de Vieta demostró la eficacia global (mejoría en la puntuación de la YMRS a las 2 semanas) de la oxcarbazepina a dosis de 900 mg/día en el tratamiento de 12 pacientes bipolares II hipomaniacos, si bien con un elevado número de abandonos de por efectos secundarios (5 pacientes). En un estudio muy reciente⁶³ simple ciego la oxcarbazepina y el valproato (tanto en monoterapia como *add-on*) se mostraron igual de eficaces y

seguros en el tratamiento de pacientes bipolares hipomaniacos durante 8 semanas. Dados estos resultados positivos en estudios previos y el perfil relativamente positivo de tolerancia de la oxcarbapentina se hace necesaria la realización de un estudio con suficiente poder estadístico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo de la eficacia de la oxcarbapentina en el tratamiento de las fases maníacas en población adulta. Hasta ahora el único estudio que existe de estas características con una muestra importante⁶⁴ se ha realizado en población infantojuvenil en 116 pacientes bipolares I maníacos o mixtos ambulatorios tratados durante 7 semanas, sin que la oxcarbapentina (dosis media de 1.515 mg/día) consiguiera demostrar una eficacia mayor que el placebo (media de descenso en la puntuación de la YMRS de 10,9 puntos frente a 9,8 con placebo). En la tabla 2⁶⁵ se resumen los estudios controlados de oxcarbapentina en el tratamiento de las fases maníacas del trastorno bipolar o en el mantenimiento (Vieta, 2006).

La oxcarbapentina en el tratamiento de las fases depresivas

Dos estudios abiertos^{66,67} hallaron que la oxcarbapentina puede tener cierto efecto antidepresivo en el tratamiento de la depresión bipolar.

La oxcarbapentina en el tratamiento de mantenimiento

No existen estudios controlados con placebo de la oxcarbapentina en el trastorno bipolar. Ghaemi⁶⁶ en un estudio retrospectivo de 1 a 24 semanas de 13 pacientes bipolares resistentes al menos a un eutimizante halló una leve mejoría en 6 pacientes y una moderada en 2 pacientes, pero hasta 7 pacientes tuvieron que dejar el tratamiento a causa de efectos secundarios. En otro trabajo⁶⁸, 28 pacientes bipolares tratados con oxcarbapentina durante 9 meses mostraron una significativa mejoría en la gravedad de la enfermedad,

con mayor beneficio en los pacientes bipolares II. Este resultado es coincidente con la experiencia clínica del autor de que la oxcarbapentina puede ser muy útil en la normalización anímica en pacientes depresivos unipolares comórbidos con trastornos de personalidad o en bipolares II que presentan ansiedad (con falta de respuesta o abuso de benzodiazepinas), disforia e importante labilidad anímica o incluso ciclación rápida. En otro estudio *add-on*⁶⁹ en 15 pacientes, la mayoría bipolares I deprimidos, se observa que la adición de oxcarbapentina a una dosis media de 775 mg/día durante una media de 32 semanas produce una mejoría según la CGI-BP a los 2 meses de al menos el 50% de los pacientes que lo seguían tomando. Un 20% abandonaron el tratamiento por efectos secundarios. En otro estudio similar⁷⁰ de 18 pacientes, la mayoría bipolares I que no respondían bien al litio, se observó que la adición de oxcarbapentina a dosis media de 920 mg/día producía una respuesta en 11 pacientes (66%) a las 8 semanas. De ellos, 7 pacientes (60% de los respondedores) mantenían la mejoría en un periodo de seguimiento que oscilaba de 4 a 42 semanas después. En un reciente estudio del grupo de Vieta⁷¹ doble ciego aleatorizado de oxcarbapentina hasta dosis de 1.200 mg/día comparado con placebo como tratamiento añadido al litio de mantenimiento durante 1 año en 55 pacientes bipolares I y II no se hallaron diferencias significativas en la media de tiempo transcurrido hasta la primera recaída de cualquier tipo (19,2 frente a 18,6 semanas) ni en el porcentaje total de recaídas durante el periodo de seguimiento (38,46 frente a 58,62%), si bien en este último caso podrá deberse al pequeño tamaño de la muestra, pues la diferencia del 20% entre ambos grupos es clara. Otro factor que podría explicar la ausencia de diferencia con el placebo es que la dosis de oxcarbapentina no sobrepasara los 1.200 mg/día. Estas dosis moderadas justificarían también la excelente tolerancia de la oxcarbapentina en este estudio, similar a la del grupo placebo. Claramente se necesitan estudios doble ciego aleatorizados controlados con placebo del tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar I y II con oxcarbapentina como monoterapia.

Tabla 2

Estudios controlados de oxcarbapentina en el trastorno bipolar

Investigador (ref. bibl.)	Pacientes (n)	Duración	Tipo	Resultados
Monoterapia en manía				
Emrich, 1983 ⁵⁵	6	Variada	Doble ciego frente a placebo	50% oxcarbapentina frente a 26% placebo
Emrich, 1983 ⁵⁵	12	Variada	Doble ciego frente a valproato	Igual eficacia (50%)
Emrich, 1990 ⁵⁸	38	2 semanas	Doble ciego frente a haloperidol	Igual eficacia
Emrich, 1990 ⁵⁸	52	2 semanas	Doble ciego frente a litio	Igual eficacia
Wagner ⁶⁴	116 (7 a 18 años)	7 semanas	Doble ciego frente a placebo	Sin diferencia
Tratamiento añadido				
Muller y Stoll, 1984 ⁵⁶	20 maníacos	2 semanas	Frente a haloperidol	Igual eficacia
Vieta, 2006 ⁷¹	55 bipolares I y II con litio	54 semanas	Frente a placebo	Sin diferencia

Sólo existe un estudio⁷² de oxcarbazepina realizado exclusivamente en pacientes esquizoafectivos. En este estudio abierto 10 pacientes recibieron oxcarbazepina como tratamiento adjunto a risperidona durante 4 semanas en la fase aguda y durante 20 semanas como mantenimiento. A nivel global mejoró la puntuación de todas las escalas evaluadas (CGI-BP, SAPSN, YMRS). Existen diferentes estudios⁷³⁻⁷⁶ que han verificado la utilidad terapéutica de la oxcarbazepina (especialmente a dosis altas superiores a 1.500 mg/día) en el tratamiento de la agresividad, impulsividad, abuso de sustancias tóxicas y trastorno límite de personalidad, patologías que frecuentemente se presentan de manera comórbida con el trastorno bipolar, por lo cual puede aportar un beneficio adicional en estos pacientes bipolares con comorbilidad.

En la tabla 3 se resume la eficacia de todos los antiepilépticos en el trastorno bipolar según la medicina basada en la evidencia.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA UTILIZACIÓN DE OXCARBAZEPINA

La oxcarbazepina tiene varias ventajas sobre la carbamazepina y el valproato, fundamentalmente en lo referente a su perfil más benigno de efectos secundarios y en cuanto a sus menores interacciones farmacológicas como hemos señalado anteriormente, tal como puede verse en la tabla 4.

En cuanto a los efectos secundarios conviene señalar que los más frecuentes tanto en niños como en adultos al inicio del tratamiento son los siguientes: cefalea, somnolencia, mareo, náuseas, ataxia, vértigo y diplopía. Además, al igual que la carbamazepina, pero de forma menos frecuente, puede producir exantema, existiendo sensibilidad cruzada con la carbamazepina en un 25-30% de los casos. En cuanto a la hiponatremia con niveles de sodio en plasma < 125 mmol/l se observa incluso más (en el 2,7% de los pacientes) con oxcarbazepina que con carbamazepina. La máxima incidencia es en el primer mes de terapia, pero en el 79% recibían otra

Tabla 3	Eficacia según la medicina basada en la evidencia del litio y diversos antiepilépticos sobre el trastorno bipolar		
	Depresión	Manía	Profilaxis
Litio	+	+++	+++
Valproato	±	+++	+?
Carbamazepina	±	+++	+
Oxcarbazepina	±	+	±
Lamotrigina	++	-	+++
Topiramato	±	-	±
Gabapentina	-	-	±

Tabla 4	Efectos secundarios de los antiepilépticos					
	Efectos	VALP	CBZ	OXC	LAM	TOP
Gastrointestinales	++	+	+	++	+	+
Temblor	++					
Aumento de peso	+++					+
Cognitivos	+	+			++	
Hipersensibilidad cutánea			++	+	+++	
Afectación hepática	++	++				
Ataxia, diplopía			++	+		
Hiponatremia	+	+	++			
Mareo, cefalea	+	++	++	++	+	+
Interacciones farmacológicas	++	+++				
Reducción de células sanguíneas	+	++				
Ovario poliquístico	++					

VALP: valproato; CBZ: carbamazepina; OXC: oxcarbazepina; LAM: lamotrigina; TOP: topiramato; GAB: gabapentina.

medicación que disminuía el sodio. Normalmente es asintomática y excepcional en niños. Por el contrario, la oxcarbazepina carece de otros efectos secundarios más graves que sí pueden aparecer con la carbamazepina, como son los efectos cognitivos, la afectación hepática, la afectación tiroidea y la afectación sanguínea mediante plaquetopenia, anemia aplásica o agranulocitosis. En cuanto a su dosificación, aparte de que la correspondencia de dosis viene a ser de 1,25 a 1,5 mg de oxcarbazepina por cada 1 mg de carbamazepina, es importante considerar que debe realizarse una titulación progresiva (aunque puede ser algo más rápida que con la carbamazepina) para evitar los efectos secundarios iniciales más comunes como mareos, náuseas, ataxia o diplopía. En la población general se suele iniciar con 300 mg/día y aumentar 300 mg cada 3 días hasta alcanzar los 1.800 a los 15 días. Según el paciente las dosis eficaces van de 600 a 2.400. Para el tratamiento de fases maníacas normalmente se precisan dosis más altas de 1.800 a 2.400 mg/día, mientras que como coadyuvante en las fases depresivas o tratamiento de mantenimiento de bipolares I y sobre todo bipolares II pueden ser útiles dosis más bajas de 600 a 1.800 mg/día. Otra ventaja con respecto a la carbamazepina es que no precisa de determinación de niveles plasmáticos ni de analíticas de control hepático o de células sanguíneas, aunque teniendo en cuenta la relativa frecuencia de la hiponatremia es recomendable la realización de un ionograma al mes del inicio del tratamiento y en cualquier momento ante sospecha clínica. En el caso de alteraciones hepáticas leves o moderadas no precisa ajuste de dosis. En caso de alteraciones de la función renal con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min se debe iniciar con la mitad de la dosis y realizar

aumentos semanales. En caso de mujeres que toman anti-conceptivos orales se deben utilizar dosis de más de 50 µg de estrógenos u otro método adicional. En niños la dosis inicial recomendada es de 10 mg/kg de peso. Al igual que la carbamazepina y el valproato no está recomendada en la gestación (clasificada en la categoría D) ni en la lactancia.

CONCLUSIONES

- En la actualidad la medicina basada en la evidencia ha establecido claramente la utilidad del valproato y la carbamazepina en el tratamiento de las fases maníacas o mixtas del trastorno bipolar y con menos certeza en la profilaxis de este trastorno. También la lamotrigina es claramente eficaz en el tratamiento de las fases depresivas y en el tratamiento de mantenimiento de esta enfermedad.
- La oxcarbapazepina podría mantener la eficacia de la carbamazepina en el tratamiento de las fases maníacas o mixtas y en el mantenimiento del trastorno bipolar, así como en otros trastornos y conductas que frecuentemente son comórbidos con el trastorno bipolar, como los trastornos de personalidad, el abuso de sustancias tóxicas, el descontrol de impulsos y la agresividad.
- La oxcarbapazepina presenta menos efectos secundarios, menos graves y muchas menos interacciones farmacológicas que la carbamazepina y el ácido valproico.
- Son necesarios estudios doble ciego de monoterapia aleatorizados frente a placebo tanto en las fases maníacas como en las depresivas, como en el tratamiento de mantenimiento que determinen con un mayor nivel de evidencia la utilidad terapéutica de la oxcarbapazepina como monoterapia y no sólo como tratamiento coadyuvante en el trastorno bipolar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lambert PA, Cavaz G, Borselli S, Carrel S. Action neuro-psychotrope d'un nouvel anti-épileptique: le depamide. *Ann Med Psychol* 1966;1:707-10.
2. Lambert B, Borselli S, Marcou G, Bouchardy M, Cabrol G. Long-term thymoregulative action of depamide in manic-depressive psychoses. *Ann Med Psychol* 1971;2:442-8.
3. Takezaki H, Hanaoka M). The use of carbamazepine in the control of manic-depressive psychosis and other manic, depressive states. *Seishin-igaku. Clin Psychiatry* 1971;13:173-83.
4. Okuma T, Kishimoto A, Inoue K, Matsumoto H, Ogura A. Antimanic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1973;27:283-97.
5. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980;137:782-90.
6. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic depressive illness. *Psychopharmacology* 1981;73:95-6.
7. Calabrese JR, Deluchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:431-4.
8. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Group. *JAMA* 1994;271:918-24.
9. Emrich HM, Dose M, von Zerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbapazepine in patients with affective disorders. *J Affect Disord* 1985;8:243-50.
10. Post R, Kopanda RT. Cocaine, kindling and psychosis. *Am J Psychiatry* 1976;133:627-34.
11. Stahl SM. *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basic and practical applications.* Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
12. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:143-50.
13. Small JG, Klapper MH, Milstein V. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:915-21.
14. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA, and SPD417 Study Group. A multicenter randomized, double blind, placebo controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 2004;65:478-84.
15. Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC. Extended release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicentre randomized double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2005;66:323-30.
16. Post RM, Uhde TW, Kramlinger KG. Carbamazepine treatment in mania: clinical and biochemical aspects. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:547-9.
17. Post RM, Ketter TA, Denicoff K. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology* 1996;128:115-29.
18. Ghaemi SN, Hsu DJ. Evidence-based treatment of bipolar disorder. En: DJ Stein, Lerer B, Stahl S, editores. *Evidence-based psychopharmacology* (p. 22-55). Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
19. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, Ali SO, Post RM. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58:470-8.
20. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N. Lithium vs carbamazepine in the maintenance treatment of schizoaffective disorder: a randomized study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247:42-50.
21. 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.
22. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE, Hudson JL. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62-8. In the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1991;149:108-11.
23. Freeman T, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium, 1992.
24. Sachs GS, Altshuler LL, Ketter TA. Divalproex versus placebo for the treatment of bipolar depression (abstract). Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. Puerto Rico, 2001.

25. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2005;85:259-66.
26. Dunn RT, Gilmer W, Fleck J. Divalproex monotherapy for acute bipolar depression: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. Presented at the 159th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Toronto, Canadá, 2006.
27. Young LT, Joffe RT, Robb JC. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000;1:124-6.
28. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL. A randomized, placebo-controlled 12 month trial of divalproex and lithium in the treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:481-9.
29. Bowden CL, Collins MA, McElroy SL, Calabrese JR, Swann AC, Weisler RH. Relationship of mania symptomatology to maintenance treatment response with divalproex, lithium, or placebo. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1932-9.
30. Frankeburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:442-6.
31. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord* 2001;67:241-55.
32. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ. A 20 month, double blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:2152-61.
33. Anand A, Oren DA, Berman RM, Capiello A, Charney DS. Lamotrigine treatment of lithium failure outpatient mania: a double-blind placebo-controlled trial. *Bipolar Disord* 1999;1:23.
34. Frye MA, Ketter TA, Dunn RT. A placebo controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:607-12.
35. 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.
36. Obrocea GV, Dunn RM, Frye MA. Clinical predictors of response to lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory affective disorders. *Biol Psychiatry* 2002;51:253-60.
37. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS. A double-blind placebo controlled study of lamotrigine monotherapy in patients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:79-88.
38. Gao K, Calabrese JR. New treatment studies for bipolar depression. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl. 5):13-23.
39. Schaffer A, Zuker P and Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord* 2006;96:95-9.
40. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR. A pooled analysis of 2 placebo controlled 18 month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65:432-41.
41. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G. A placebo-controlled 18 month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:392-400.
42. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G. 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.
43. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL. A double-blind placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:841-50.
44. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A. Phenotype spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord* 2003;5:110-4.
45. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Bipolar Disord* 2000;2(3 Pt.2):249-55.
46. Vieta E, Goikolea JM, Martínez-Aran A. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2006;67:473-7.
47. Powers P, Sachs GS, Kushner SF. Topiramate in adults with acute bipolar I mania: pooled results. In 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, 2004.
48. Kushner SF, Khan A, Lane R, Olson WH. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2006;8:15-27.
49. Chengappa KNR, Schwarzman LK, Hulihan JF, Xiang J, Rosenthal NR. Adjunctive topiramate therapy in patients receiving a mood stabilizer for bipolar disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1698-706.
50. Hussain MZ, Chaudhry Z. Treatment of bipolar depression with topiramate. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9(Suppl. 5):S222.
51. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S. 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.
52. McIntyre RS, Girgla S, Binder C, Riccardelli R, Kennedy SH. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy to mood stabilizers in patients with bipolar I or II disorder. Poster presented at the Meeting of the CAN. Puerto Rico, 2002.
53. Vieta E, Torrent C, García Ribas G. Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:431-5.
54. Johnson, BA, Ait-Daoud N, Bowden CL. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1677-85.
55. 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.
56. Muller AA, Stoll KD. Carbamazepine and oxcarbapazepina in the treatment of manic syndromes: studies in Germany. En: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, editores. *Anticolvulsants in affective disorders*. Int Cong Series. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; p. 139-47.
57. Emrich HM, Dose M, Von Zerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepina and oxcarbapazepina in patients with affective disorders. *J Affect Disord* 1985;8:243-50.
58. Emrich HM. Studies with oxcarbapazepina in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(Suppl.):83-8.
59. Hummel B, Walden J, Stampfer RS. Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbapazepina in an open trial with an on-off design. *Bipolar Disord* 2002;4:412-7.

60. Hellewell JS. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorders: a review of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2002;72(Suppl.):S23-34.
61. Reinstein MJ, Sonnenberg JG, Hedberg TG, Jones LE, Reyngold P. Oxcarbazepine versus divalproex sodium for the continuing treatment of mania. *Clin Drug Investig* 2003;23:671-7.
62. Comes, Vieta E, Benabarre A, Goikolea JM, Corbella B, Colom F. Oxcarbazepine for gypomania in bipolar II disorder. Fifth International Conference on Bipolar Disorder. Pittsburgh, 2003.
63. Suppes T, Kelly DI, Hynan LS. Comparison of two anticonvulsivants in a randomized, single-blind treatment of hypomanic symptoms in patients with bipolar disorder. *Austr N Z J Psychiatry* 2007;41:397-402.
64. Wagner KD, Kowach RA, Emslie GJ. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006;163:1179-86.
65. Popova E, Leighton C, Benabarre A, Bernardo M, Vieta E. Oxcarbazepine in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *Expert Rev Neurother* 2007;7:617-26.
66. Berv D, Klugman J, Rosenquist KJ, Hsu DJ, Ghaemi SN. Oxcarbazepine treatment of refractory bipolar depression (abstract). 15th Congress of ECNP. Barcelona (Spain), 2002.
67. Ghaemi SN, Ko JY and Katzow JJ. Oxcarbazepine treatment of refractory bipolar disorder: a retrospective chart review. *Bipolar Disord* 2002;1:70-4.
68. Nasr S. Oxcarbazepine for mood disorders. *Am J Psychiatry* 2002;159:1793.
69. Pratoomsri W, Yatham LN, Sohn CH, Solomons K, Lam RW. Oxcarbazepine add-on in the treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7(Suppl. 5):37-42.
70. Benedetti A, Lattanzi L, Pini S, Musetti L, Dell'Osso L, Cassano GB. Oxcarbazepine as add-on treatment in patients with bipolar manic, mixed or depressive episode. *J Affect Disord* 2004;79:273-7.
71. Vieta E, Cruz N, García Campayo J. A double-Blind, randomized, placebo-controlled psophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. Presented at the The Fifth European Stanley Conference on Bipolar Disorder. Barcelona, Spain, 5-7 October 2006.
72. Benabarre A, Durán A, Bernardo M. Estudio abierto de la seguridad y la eficacia de oxcarbazepina como tratamiento coadyuvante para los trastornos esquizoafectivos. *Psiquiatr Biol* 2004;11(Suppl. 1):56.
73. MacMillan CM, Korndörfer SR, Rao S, Fleisher CA, Mezzacappa E, González-Heydrich J. A comparison of divalproex and oxcarbazepine in aggressive youth with bipolar disorder. *J Psychiatr Pract* 2006;12:214-22.
74. Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:575-9.
75. Martinotti G, Di Nicola M, Romanelli R, Andreoli S, Pozzi G, Moroni N, et al. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:149-56.
76. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Oxcarbazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1111-5.