Eficacia de gabapentina en una muestra de trastornos bipolares

MONTAÑÉS RADA, F* y DE LUCAS TARACENA, M. T.**

* Fundación Hospital Alcorcón y CRSP-Talavera. ** CSM Usera. Madrid.

Efficacy of gabapentin in a sample of bipolar patients

Resumen

Introducción: Apoyándonos en que las series de casos publicadas sugieren que la gabapentina puede estabilizar y mejorar síntomas en pacientes bipolares decidimos evaluar en un estudio abierto la frecuencia de recaídas previa y posterior a la administración de gabapentina en pacientes bipolares graves.

Metodología: Se administró gabapentina a todos los pacientes bipolares a los que no se podía administrar ni litio, ni valproato ni carbamacepina por su patología física actual o por haber presentado previamente efectos secundarios o falta de eficacia. Se evaluaron las recaídas y su gravedad, así como mejoría en síntomas específicos antes y después de la administración de gabapentina.

Resultados: Se incluyeron siete pacientes en el estudio, que tomaron gabapentina una media de nueve meses. Las recaídas pasaron de ser 0,18 por mes en los tres años previos a 0,29 por mes con gabapentina. Esto en parte es debido a que seis pacientes retiraron bruscamente el estabilizador previo. Sin embargo, la gravedad de las recaídas, evaluada por número y duración de ingresos, y número de consultas, fue similar a los tres años previos, y mejor que la del período desde el inicio de la enfermedad. Según la escala de Impresión Clínica Global, gabapentina fue igual que los estabilizadores del humor previos en cinco pacientes y fue mejor en dos. La irritabilidad y la disforia mejoraron en todos los pacientes.

Conclusión: Aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de gabapentina es necesario un ensayo clínico que muestre su eficacia como terapia añadida a otro estabilizador.

Palabras clave: Gabapentina. Bipolar. Eficacia

Summary

Introduction: Field studies support the idea of gabapentin being helpful in the maintenance, and in the treatment of some symptoms in bipolar patients. Our study evaluates relapse rates previous and after gabapentin administration in severe bipolar patients.

Methodology: Gabapentine was administered to all consecutive bipolar patients from a relapse prevention program who could not be given lithium, valproic acid or carbamacepin because of his current medical condition or his past history of secondary effects or lack of response to those treatments. Number and severity of relapses were evaluated before and after gabapentin administration.

Results: Seven patients were included in the study. Medium maintenance period with gabapentine was 9 months. In the gabapentin period, relapses per month increased from 0.18 in the previous three years to 0.29. This may be due because six patients interrupted abruptly previous treatment in less than 1 week. Relapses severity, evaluated by measuring length and number of hospitalisations, and number of interviews by month, was similar to the three previous years, and better than the period from the beginning of the condition. Clinical Global Impression evaluated gabapentin as similar to previous mood stabilizers in five patients and better in two. Irritability and dysphoria improved in all the patients.

Conclusion: Although gabapentin may be helpful in some patients, a clinical essay that shows its efficacy as add-on treatment is need.

Key words: Gabapentine. Bipolar. Efficacy.

Desde la aparición de gabapentina como antiepiléptico en 1993 sólo existen publicaciones de casos únicos o de series (1-17) sobre su uso en trastornos del espectro bipolar. Algunos estudios detectan mejorías en irritabilidad, ansiedad y quejas depresivas o maníacas en períodos inferiores a los cuatro meses (2-4, 6-8, 11, 13, 15-17). Otros estudios muestran cierta eficacia de gabapentina como monoterapia o en terapia combinada en la

prevención de recaídas (1, 5, 8, 11, 12, 14). Se ha publicado un estudio (3) centrado en la evaluación de recaídas previas y posteriores al inicio de tratamiento de mantenimiento con gabapentina, si bien presenta diferencias con el que presentamos, ya que es un estudio retrospectivo basado en la revisión de historias y se incluyeron pacientes bipolares I, II y III, unipolares recidivantes, ciclotímicos y esquizoafectivos.

TABLA I Características de los pacientes del estudio

Nº de paciente, sexo y edad	1/M/44	2/M/55	3/M/39	4/V/50	5/M/74	6/M/71	7/M/32	Media
Diagnóstico	Esquizoafectiva	Bipolar	Bipolar	Bipolar	Bipolar	Bipolar SPNC	Bipolar SPNC	
Meses con gabapentina	11	7	12	4	10	8	12	9,142
Meses desde el inicio de la enfermedad	192	148	133	251	174	201	39	162,57
Media de ingresos por mes								
Tras tomar gabapentina	0	0,142	0,25	0	0,1	0	0	0,070
En los tres años previos a tomar gabapentina	0,027	0,055	0,083	0,25	0,027	0	0,05	0,07
Desde el inicio de enfermedad hasta el inicio de gabapentina	0,031	0,054	0,105	0,258	0,011	0,14	0,51	0,158
Media de consultas por mes								
Tras tomar gabapentina	0,545	0,714	0,416	1,25	0,8	0,75	0,216	0,670
En los tres años previos a tomar gabapentina	0,861	0,583	0,444	1,44	0,638	0,194	0,138	0,614
Media de recaídas por mes								
Tras tomar gabapentina	0,9	0,142	0,333	0,25	0,2	0,125	0,083	0,290
En los tres años previos a tomar gabapentina	0,305	0,138	0,222	0,416	0,166	0	0,027	0,182
Media de estancias en unidad de agudos por mes								
Tras tomar gabapentina	0	6,14	2,83	0	0,8	0	0	1,395
En los tres años previos a tomar gabapentina	0,305	3,3	1,38	2,66	0,222	0	0,11	1,139
Desde el inicio de la enfermedad hasta el inicio de gabapentina	0,48	1,1	1,13	4,29	0,155	0,358	0,74	1,179
Media de estancias en Hospital de Día por mes								
Tras tomar gabapentina	0	0	0	0	0	0	0	0
En los tres años previos a tomar gabapentina	0	0	0	1,19	0	0	0	0,17
Desde el inicio de la enfermedad hasta el inicio de gabapentina	0	1,5	0	4,8	0	0	0	0,9
Medicación durante el seguimiento (en mg/día)	R 3	R 3	CBZ 600 C150	V 1000 y L 100	O 15 M 45	H 30	R 4,5	
Fármaco que mejor estabilizó en el pasado e ICG	R/4	Li/6	CBZ+Li/4	L/4	O/6	O/5	R/5	
ICG (del 1 al 7) de la mejoría con gabapentina	6	4	4	4	4	4	7	4,714
Estabilizadores probados	CBZ+Li+V	CBZ+Li+V	CBZ+Li	CBZ+Li+V	CBZ+Li+V	Li	Patología física	
Indicación gabapentina	EF	Patología física	Patología física	No eficacia	EF	Patología física	Patología física	

CBZ: carbamacepina, Li: litio, V: valproico, O: olanzapina, C: clorimipramina, H: Haloperidol, M: mirtazapina, R: risperdal, L: Leponex, ICG: Impresión Clínica Global valorada del 1 al 6, SPNC: síntomas psicóticos no congruentes, EF: Efectos secundarios.

METODOLOGÍA

Los pacientes fueron seleccionados de un programa de seguimiento ambulatorio de prevención de recaídas de pacientes bipolares del Centro Regional de Salud Pública de Talavera de la Reina. Los pacientes de este programa son algo más severos o graves que el resto de pacientes tratados en la unidad, ya que están incluidos en dicho programa porque en algún momento de su evolución habían tenido más de un ingreso por año o más de 45 días de ingreso en un Hospital de Día por año. Todos los pacientes cumplían criterios DSM-IV o CIE-10.

En este estudio, que se inició en julio de 1999 y finalizó en abril del 2000, y previo consentimiento informado, se introdujo gabapentina como monoterapia o tratamiento coadyuvante a pacientes con mala estabilización en el momento de la evaluación, al considerarse que se daba una o las dos situaciones siguientes con los estabilizadores clásicos (valproato, carbamacepina o litio):

1. Fue necesario suspenderlos en el pasado reciente o inmediato por presentar efectos secundarios, patología física comórbida o por falta de eficacia a pesar de alcanzar niveles terapéuticos.

2. La patología física concomitante actual contraindicaba de forma relativa o absoluta cualquiera de los estabilizadores clásicos no probados.

En todos los casos se empezó con gabapentina a 600 mg subiendo 300 mg cada tres días hasta alcanzar 1.200 mg/día repartidos en tres tomas, siendo de 600 mg la toma nocturna.

Cuando una fase hipomaniaca duraba más de una semana, aunque precediera a una depresiva, se contabilizó como diferente recaída.

Para valorar la eficacia de gabapentina o de los tratamientos previos en la prevención de recaídas se recogió información del número de recaídas y de su severidad. Como medida de la severidad de las recaídas se anotó el número de ingresos y las estancias generadas tanto en Unidad de Hospitalización Breve como Hospital de Día. Para valorar estas variables se comparó el periodo desde la introducción de gabapentina con los tres años previos a la introducción de gabapentina y con el periodo que medió desde el inicio de la enfermedad hasta la introducción de gabapentina.

También se recogió información sobre síntomas y su mejoría a juicio del investigador preguntando al paciente explícitamente sobre ansiedad, depresión, quejas somáticas, insomnio, irritabilidad, ideación delirante, síntomas depresivos y maníacos, memoria y atención. Se consideró que hubo una apreciable mejoría cuando al mes se obtuvo una mejoría de dos puntos en una escala de 1 a 7, y esta mejoría se mantuvo más del 80% del tiempo de seguimiento de dicho paciente. Cualquier otra queja o mejoría sintomática no preguntada pero referida por el paciente fue recogida y valorada de igual forma.

RESULTADOS

De los nueve pacientes seleccionados dos la suspendieron por presentar uno inquietud psicomotora y otro inicio de fase maniaca. En la tabla I se resumen los resultados de la investigación.

El cambio a gabapentina se acompañó en tres pacientes (2, 4 y 6) de inicio de fase maniaca, estas fueron sus únicas recaídas. La paciente 5 estaba en fase maniaca al introducir gabapentina y sólo mejoró al subir olanzapina, pasando posteriormente a fase depresiva y finalmente a eutimia. En los pacientes números 1 y 7 apareció hipomanía aproximadamente un mes después de tomar gabapentina, sin presentar otras recaídas. Por último, la paciente número 3 tuvo cuatro recaídas: dos depresivas precedidas de dos fases de hipomanía. Salvo el paciente 4 todos los demás pacientes suspendieron bruscamente el estabilizador previo. La paciente 2 tuvo, como en ingresos de años previos, una larga hospitalización.

Todos los pacientes, menos el 7 que sólo tenía irritabilidad, tenían quejas de tipo depresivo leve con irritabilidad y somatizaciones en los periodos que no eran depresivos ni maníacos. Estos síntomas mejoraron con la introducción de gabapentina sobre todo en los pacientes 1, 3 y 7. Para el resto de síntomas por los que se pregun-

tó (memoria, atención, ideación delirante, síntomas maníacos, insomnio) no se obtuvo mejoría notable, tal y como la hemos definido en metodología.

El fármaco fue bien tolerado y no se presentaron efectos secundarios a la gabapentina. Todo lo contrario, la mayoría de los pacientes presentaba efectos secundarios con los estabilizadores habituales, por ejemplo el sobrepeso (pacientes 1, 2, 3 y 4), que desaparecieron o mejoraron al introducir gabapentina.

CONCLUSIONES

Con gabapentina hubo más recaídas pero similar frecuencia de estancias, ingresos o consultas que en los tres años previos a su introducción y mejores valores para estas variables cuando comparamos con el total de años de evolución de la enfermedad.

Respecto a la mejoría de los síntomas, gabapentina parece mejorar el estado de disforia que muchos pacientes crónicos bipolares presentan entre recaídas.

En definitiva, éste y otros estudios siguen aportando nuevos datos que pueden ayudar a diseñar futuros ensayos clínicos con gabapentina. A este respecto pensamos que como primer paso se debería comparar a pacientes tratados con uno de los estabilizadores habituales en monoterapia con un grupo al que a este mismo estabilizador se añadiera gabapentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett J, Goldman WT, Suppes T. Gabapentin for treatment of bipolar and schizoaffective disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:141-2.
2. Cabras PL, Hardoy MJ, Hardoy MC, Carta MG. Clinical experience with gabapentin in patients with bipolar or schizoaffective disorder: results of an open-label study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:245-8.
3. Conde López VJM, Franch Valverde JJ, Macías Fernández JA, Medina Ojeda G, Blanco Garrote JA. Estrategias de sustitución de tratamientos preventivos con sales de litio. *Psiquiatr Biol* 2000;2:231-7.
4. Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, Normann C, Walden J. An open label study of gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatr Res* 1998;32:261-4.
5. Ghaemi SN, Katzow JJ, Desai SP, Goodwin FK. Gabapentin treatment of mood disorders: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 1998;59:426-9.
6. Grunze H, Erfurth A, Amann B, Normann C, Walden J. Gabapentin in the treatment of mania. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1999;67:256-60.
7. Hatzimanolis J, Lykouras L, Oulis P, Christodoulou GN. Gabapentin as monotherapy in the treatment of acute mania. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:257-8.
8. McElroy SL, Soutullo CA, Keck PE Jr, Kmetz GE. A pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1997;9:99-103.

9. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Sartini S, Simonini E, Akiskal H. Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. *Pharmacopsychiatry* 1999;32:136-41.
10. Ryback RS, Brodsky L, Munasifi F. Gabapentin in bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:301.
11. Schaffer CB, Schaffer LC. Gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:291-2.
12. Schaffer CB, Schaffer LC. Open maintenance treatment of bipolar disorder spectrum patients who responded to gabapentin augmentation in the acute phase of treatment. *J Affect Disord* 1999;55:237-40.
13. 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.
14. Soutullo CA, Casuto LS, Keck PE Jr. Gabapentin in the treatment of adolescent mania: a case report. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8:81-5.
15. Stanton SP, Keck PE Jr, McElroy SL. Treatment of acute mania with gabapentin. *Am J Psychiatry* 1997;154:287.
16. Young LT, Robb JC, Hasey GM, MacQueen GM, Patis Siotis I, Marriott M, Joffe RT. Gabapentin as an adjunctive treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999;55:73-7.
17. Vieta E, Nieto E, Martínez-Aran A, Benabarre A, Colom F, Reinares M, Gastó C. Resultados de la administración de gabapentina como terapia coadyuvante en el trastorno bipolar. *Psiquiatr Biol* 1999;5:202-7.

Correspondencia:
Francisco Montañés Rada
Unidad de Psiquiatría
Fundación Hospital Alcorcón
Budapest, 1
28922 Alcorcón (Madrid)
E-mail: fmontanes@fhacorcon.es