

Efectividad y seguridad del topiramato en el trastorno bipolar resistente

VIETA, E.*; GILABERT, A.**; RODRÍGUEZ, A.***; GARCÍA-CASTRILLÓN, A.****; LUNA, M. J.****; ARRUFAT, F.** y GARCÍA-PARÉS, G.**

* Programa de Trastornos Bipolares. Centro de la Stanley Foundation de Barcelona. Hospital Clinic. IDIBAPS. Barcelona. ** Hospital Parc Taulí. Sabadell. *** Instituto Psiquiátrico Municipal, Barcelona. **** Hospital Santa María. Lleida.

Effectiveness and safety of topiramate in treatment-resistant bipolar disorder

Resumen

Introducción: Se describe un estudio abierto de serie de casos diseñado para evaluar la efectividad y seguridad de topiramato como tratamiento coadyuvante del trastorno bipolar fármacorresistente.

Pacientes y método: Se reclutaron 21 pacientes con trastorno bipolar según criterios DSM-IV, considerados resistentes a litio, carbamazepina o valproato. Los pacientes dieron consentimiento informado para realizar el tratamiento coadyuvante con topiramato para su sintomatología maníaca (n= 9), depresiva (n= 6), hipomaniaca (n= 3), mixta (n= 2) o esquizoafectiva bipolar maníaca (n= 1). El estudio duró seis semanas durante las cuales el tratamiento eutimizante concomitante se mantuvo constante. Se evaluaron semanalmente a los pacientes con las escalas YMRS, HDRS-17 y CGI.

Resultados: De los 21 pacientes iniciales, 15 completaron la totalidad del estudio. Seis pacientes (40% de los que terminaron el estudio, 29% por intención de tratar) fueron considerados como respondedores al tratamiento (reducción > 50% en la escala YMRS o HDRS-17 y disminución de dos o más puntos en la CGI). El tratamiento fue menos efectivo en aquellos pacientes con depresión inicial. El topiramato fue bien tolerado y sólo un paciente abandonó debido a efectos secundarios. El efecto adverso más frecuente fueron las parestesias (n= 2). Diez pacientes experimentaron descenso moderado de peso durante el estudio. La dosis media de topiramato al final del estudio fue de 158 mg/día.

Conclusiones: Estos resultados preliminares sugieren que topiramato puede ser útil en el tratamiento del trastorno bipolar, con resultados prometedores incluso en los pacientes más refractarios a otras terapéuticas.

Palabras clave: Topiramato. Trastorno bipolar. Manía. Trastorno esquizoafectivo. Cicladores rápidos.

Summary

Introduction: This study was conducted to evaluate the effectiveness and safety of topiramate as add-on therapy for treatment-resistant bipolar disorder.

Methods: Twenty-one DSM-IV bipolar patients, considered resistant to treatment with lithium, carbamazepine or valproate, gave informed consent to receive increasing doses of the novel anticonvulsant topiramate as adjunctive therapy for their manic (n= 9), depressive (n= 6), hypomanic (n= 3), mixed (n= 2) or schizoaffective manic (n= 1) symptoms. The dosage of other mood stabilizer drugs remained unchanged throughout the 6-week follow-up. Outcome measures included the YMRS, HDRS-17, and CGI scales. Fifteen out of 21 patients completed the 6-week follow-up.

Results: Six patients (40% of completers, 29% by intention-to-treat) were considered responders to topiramate (> 50% reduction in YMRS or HDRS-17 and a decrease of 2 points in CGI). The drug was less effective in initially depressed patients. Topiramate was well tolerated and only one patient discontinued due to side-effects. The most common adverse effect was paresthesia (n= 2). Ten patients experienced moderate weight loss during the follow-up. The mean topiramate dose at endpoint was 158 mg/day.

Conclusions: These preliminary results suggest that topiramate may be a useful therapy for bipolar disorders, with promising results even in the most treatment-refractory patients.

Key words: Topiramate. Bipolar disorders. Mania. Schizoaffective disorder. Rapid cycling.

El topiramato (TPM) es un nuevo fármaco antiepiléptico utilizado para el tratamiento coadyuvante de crisis parciales en adultos y niños y en el síndrome de Lennox-Gastaut (1). Posee un amplio mecanismo de acción, aumentando la actividad del ácido gamma-aminobutírico

(GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central y bloqueando la actividad del glutamato sobre los receptores tipo kainato. El topiramato bloquea también el disparo repetitivo de las neuronas mediado por canales de sodio voltaje dependientes y la

TABLA I Demografía y características clínicas de los 21 pacientes con trastorno bipolar que fueron tratados con topiramato

	n	%
Edad (media $\pm$ SD; rango)	43 $\pm$ 16	21-65
Sexo (varones; mujeres)	4	17
Diagnóstico (DSM-IV)		
Bipolar tipo I	17	81
Bipolar tipo II	3	14
Esquizoafectivo bipolar	1	5
Episodio al inicio del tratamiento		
F31.2 (TB, maníaco con psicosis)	9	43
F31.5 (TB, depresivo con psicosis)	6	29
F31.6 (TB, mixto)	2	9
F31.0 (TB, hipomaniaco)	3	14
F25.0 (Esquizoafectivo bipolar)	1	5

entrada de calcio mediada por canales específicos para este ion también voltaje dependientes. Además, posee actividad inhibitoria de diversos subtipos de la enzima anhidrasa carbónica (2). Sus principales atractivos son que combina mecanismos comunes a carbamacepina y valproato que han demostrado eficacia en el tratamiento del trastorno bipolar (TB) y que, en pacientes epilépticos, no induce aumento de peso corporal a diferencia de los tratamientos disponibles hasta ahora para el TB (3-5).

Dada la existencia de un número relevante de pacientes refractarios al litio y otros tratamientos eutimizantes y las considerables ventajas en cuanto a perfil de seguridad y potencia antiepiléptica que ofrece el TPM sobre los dos antiepilépticos clásicamente utilizados en el tratamiento del TB, se realizó un primer estudio piloto en régimen abierto para estudiar de forma preliminar la posible efectividad del TPM en el tratamiento de esta enfermedad.

METODOLOGÍA

Se reclutaron 21 pacientes, con diagnósticos de TB tipo I o II o esquizoafectivo bipolar, según criterios DSM-IV, refractarios al tratamiento con litio, carbamacepina o valproato (tabla I). El estudio se realizó con un diseño abierto, de serie de casos, observacional y prospectivo realizando evaluaciones semanales con una duración total de seis semanas. Los parámetros de evaluación utilizados fueron la escala de manía de Young (YMRS), la escala de Hamilton para la depresión (HDRS-17) y la escala de impresión clínica global (CGI). En todas las visitas se recogieron las reacciones adversas ocurridas, así como la gravedad de las mismas. En ausencia de datos sobre la dosis media óptima se consideró una dosis relativamente baja de 75-200 mg/día basados en los datos presentados por otros estudios (6, 7). Las dosis empleadas y la escalada fueron individualizadas pero, por lo general, la escalada fue lenta. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento con una dosis de 25 mg/día con incrementos de 25 mg

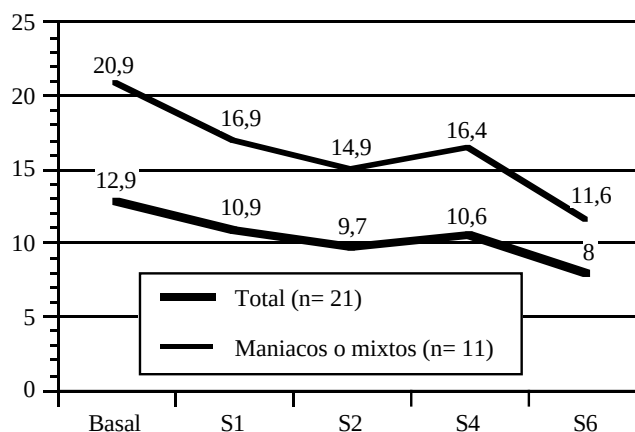


FIG. 1.—Evolución de la escala YMRS durante el período de estudio. Se obtuvieron diferencias significativas entre la puntuación basal y final para el total de pacientes y para el subgrupo de pacientes maníacos o mixtos.

cada siete días. No se permitió una modificación en las dosis de fármacos psicotrónicos y eutimizantes desde al menos una semana antes del inicio del estudio. El análisis estadístico se realizó utilizando el modelo de intención de tratamiento y los parámetros de evaluación fueron comparados entre las diferentes visitas utilizando el test de Wilcoxon.

RESULTADOS

Los 21 pacientes presentaban síntomas de manía o depresión al inicio del tratamiento. Todos los pacientes habían sido refractarios a uno o dos eutimizantes durante episodios previos. Nueve pacientes (42,8%) presentaban un trastorno bipolar tipo I con episodio más reciente

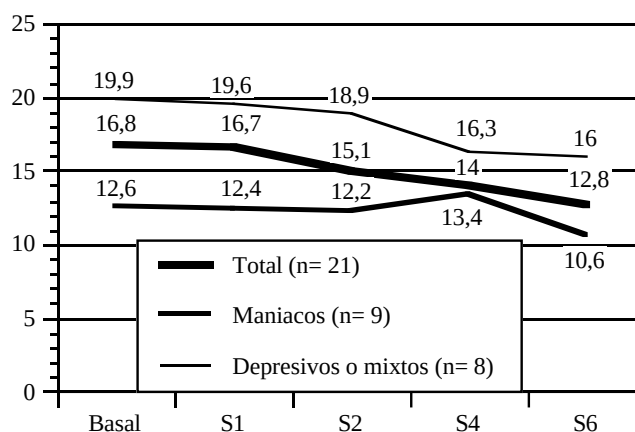


FIG. 2.—Evolución de la escala HDRS en el total de pacientes y en los subgrupos de maníacos y de depresivos y mixtos.

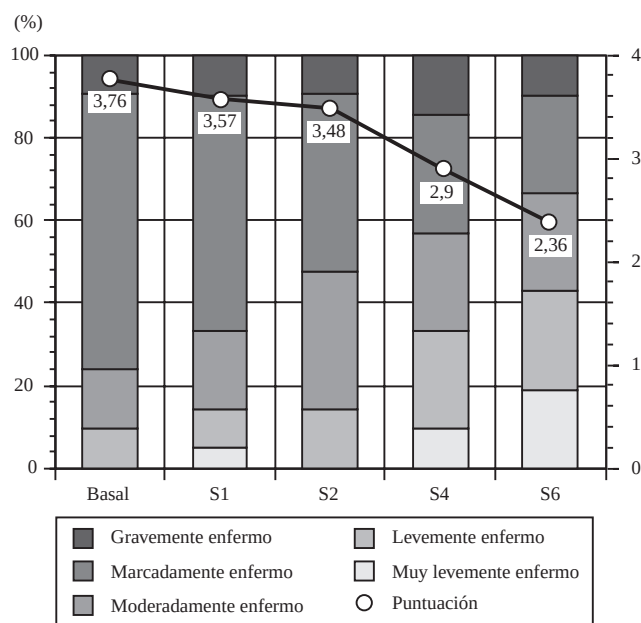


FIG. 3.—Cambios en la escala CGI durante la fase de estudio.

te maniaco grave con síntomas psicóticos, seis (28,5%) un trastorno bipolar tipo I con episodio más reciente depresivo grave con síntomas psicóticos, dos (9,4%) trastorno bipolar con episodio mixto, tres (14,3%) trastorno bipolar tipo II con episodio de hipomanía y un paciente (4,7%) presentaba un trastorno esquizoafectivo bipolar.

Dieciocho pacientes se encontraban en tratamiento con un solo eutimizante al inicio (71,4% en tratamiento con litio, 9,4% con valproico y 4,7% con carbamacepina) y cuatro con una combinación de dos fármacos (3 litio + valproico y 1 carbamacepina + valproico). Además del tratamiento eutimizante, el 23,8% estaba en tratamiento con antidepresivos y el 14,3% con antipsicóticos.

Seis pacientes (28,5%) no completaron el estudio, uno por mala cumplimentación persistente, uno por au-

sencia de eficacia y efectos secundarios, uno por ausencia de eficacia y tres por pérdida de seguimiento.

La dosis media de TPM fue de $30,95 \pm 10,9$ mg/día (rango, 25-50 mg) en la primera semana; de $75 \pm 78,6$ mg/día (rango, 50-400) en la segunda semana; de $106,94 \pm 78,5$ mg/día (rango, 50-400) en la tercera semana; de $143,75 \pm 49,6$ mg/día (rango, 75-200) en la cuarta semana y de $158,33 \pm 45,6$ mg/día (rango, 100-200) en la sexta semana. La media de duración del tratamiento fue de $46,5 \pm 14,2$ días (rango, 31-93).

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,03$) entre las puntuaciones iniciales y finales de la YMRS en los pacientes con manía (YMRS basal $20,9 \pm 12,4$; YMRS final $11,6 \pm 3,2$) sin existir modificaciones significativas en la escala HDRS-17 para este subgrupo de pacientes ($12,6 \pm 6,4$ basal; $10,6 \pm 6,2$ final; p , no significativa) (Fig. 1). Ocho pacientes (38,1%) presentaron una mejoría mayor del 50% en la puntuación de la YMRS. La HDRS-17 se modificó significativamente ($p=0,016$) en el grupo de pacientes con depresión al inicio ($19,9 \pm 6$ en la visita basal; $16,0 \pm 4$ en la visita final) pero no hubo ningún paciente que mostrase una mejoría mayor del 50% (Fig. 2). En la escala CGI, el 33,3% de los pacientes tuvo una disminución de dos o más puntos en esta escala. El 76,2% de los pacientes presentaba una puntuación en la escala CGI mayor de 2 en la visita basal y en la visita final el 66,6% de los pacientes presentaban unas puntuaciones de dos o menos (Fig. 3). En total, seis pacientes (28,5%) fueron considerados como respondedores valorando como respuesta positiva una mejoría igual o superior al 50% en los valores de la YMRS o HDRS-17 entre la visita basal y la final y un descenso en la escala CGI de dos o más puntos. El 67% de los pacientes no presentaron ninguna recaída durante el tiempo de duración del estudio y el 19% sufrieron un nuevo episodio durante el seguimiento.

Los acontecimientos adversos fueron en general poco frecuentes y evaluados como leves o moderados. La mayoría de los efectos adversos estuvieron relacionados con el sistema nervioso central y parestesias. Cuatro pacientes experimentaron efectos secundarios y un paciente

TABLA II Topiramato en el trastorno bipolar. Resumen de los estudios abiertos realizados

Autores	n	Tipo de pacientes	Duración estudio	Dosis media TPM (rango)	Resultados* (%)
Calabrese et al**	11	TB con manía aguda hospitalizados	4 semanas	313 (50-612)	27
Marcotte	44	TB cicladores rápidos manía, hipomanía o mixtos	16 semanas	200 (25-400)	56
Chengappa et al	20	TB manía, hipomanía, mixtos y EZA bipolar	5 semanas	210 (50-300)	60
Kusumakar et al	27	TB manía e hipomanía, cicladores rápidos	16 semanas	105 (100-200)	66
Hussain et al	45	TB fase depresiva	24 semanas	275 (100-400)	42
McElroy et al	56	TB eutímicos, manía, hipomanía, depresión, EZA bipolar	10 semanas (ampliado a > 30 semanas)	244 (25-1200)	63 (manía) 27 (depresión)
Vieta et al	21	TB manía, hipomanía, depresión, EZA bipolar	6 semanas	158 (100-200)	40

* Resultados de mejoría > 50% en las puntuaciones de escalas validadas. ** Estudio realizado utilizando topiramato como único eutimizante. TB: Trastorno bipolar; EZA: Trastorno esquizoafectivo.

abandonó por presentar parestesias, ansiedad y falta de concentración. En once pacientes se registró peso inicial y final presentando diez un descenso moderado del peso que pasó de 77,2 k en la visita basal (rango, 56-114 k) a 74,28 k en la visita final (rango, 51,5-108 k).

CONCLUSIONES

Estos datos sugieren que topiramato puede ser útil como estabilizador del ánimo en el tratamiento del TB resistente. Todos los pacientes fueron tratados en terapia añadida aunque se trataba de una población que presentaba una mala o nula respuesta a los tratamientos convencionales. El presente estudio de casos se encuentra en consonancia con otros presentados previamente (tabla II). Calabrese et al (8), utilizando TPM como único eutimizante, describieron una mejoría en 5 de 11 (46%) pacientes hospitalizados con TB resistente de los que obtienen una mejoría > 50% en las escalas utilizadas 3 de 11 (27,3%). Marcotte (6) describe una mejoría marcada o moderada en el 52% de los pacientes con TB cicladores rápidos. En otro estudio abierto, Kusumakar et al (9) utilizan TPM como tratamiento añadido en 19 mujeres con TB cicladoras rápidas y sobrepeso. Diez pacientes presentan una mejoría significativa y cinco experimentan una pérdida de peso mayor del 5%. Chengappa et al (7) refieren una serie de 20 pacientes con TB o esquizoafectivos en los que se emplea topiramato como tratamiento coadyuvante obteniendo una mejoría significativa en el 60% de los pacientes. Hussain et al (10) estudian una población de 45 pacientes con sintomatología depresiva al inicio del tratamiento obteniendo respuesta completa en 19 (42,2%). Finalmente, McElroy et al (11) describen los resultados en un total de 54 pacientes, 30 con síntomas iniciales de manía, 11 con síntomas iniciales depresivos y 13 eutímicos. A las 10 semanas, obtienen una mejoría marcada en el 63,3% de los pacientes con manía inicial y en el 27,3% de los que presentaron síntomas depresivos al inicio. La totalidad de los pacientes eutímicos continuaron sin cambios durante todo el tiempo del estudio.

En nuestro estudio se objetiva una respuesta significativa en el 38,1% de los pacientes con síntomas iniciales de manía y en el 19% de los pacientes con sintomatología depresiva de inicio. En general, se obtuvo un cambio significativo en la escala CGI en el 33,3% de los pacientes. Los pacientes con diagnóstico inicial de manía no presentaron modificaciones en la escala de HDRS-17 y los cambios obtenidos en los pacientes con depresión, aunque alcanzaron significación, no fueron tan acusados como la impresión clínica de mejoría que se observa en los pacientes con síntomas de inicio de manía. También conviene reseñar que la respuesta al tratamiento se produjo en la mayoría de los pacientes de forma precoz, a las dos semanas de tratamiento.

En los ensayos realizados en epilepsia, se ha correlacionado la aparición de reacciones adversas con la rapidez de titulación del fármaco (12) y también se ha encontrado un mayor número de éstos en aquellos pacien-

tes con los tratamientos farmacológicos más complejos por lo que es posible que una escalada más gradual, así como la simplificación del tratamiento, minimicen los efectos adversos relacionados con TPM (13). Los efectos secundarios observados en nuestro estudio han sido escasos, lo que podría ser debido a la dosis relativamente baja alcanzada o al hecho de haber realizado una titulación mucho más escalonada de la empleada en otros estudios. Además, al ser un estudio con uso de terapia concomitante, los efectos adversos pudieran no ser atribuidos directamente al TPM.

En resumen, en este estudio preliminar de series de casos se objetiva que el TPM puede tener efectos positivos y agudos en pacientes con trastorno bipolar refractario a otros eutimizantes, sobre todo si los síntomas iniciales de la fase de tratamiento son de manía. Se hacen necesarios estudios para valorar su efectividad como eutimizante a largo plazo, las dosis óptimas, tipología de pacientes respondedores y posibles combinaciones sinérgicas que determinen su espectro terapéutico en el trastorno bipolar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reife R, Pledger G, Wu S. Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia* 2000;41(Supl 1):S66-71.
2. Shank RP, Gardocki JE, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000(Supl 1):S3-9.
3. Privitera M. Topiramate: a new antiepileptic drug. *Ann Pharmacother* 1997;31:1164-73.
4. Vieta E. Abordaje actual de los trastornos bipolares. Barcelona: Masson; 1999.
5. Corbella B, Vieta E, Benabarre A, Colom F, Martínez-Arán A, Reinares M, Gastó C. Utilización del topiramato como nuevo estabilizador del humor. *Psiquiatr Biol* 2000;7:268-74.
6. Marcotte D. Use of Topiramate, a new antiepileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord* 1998;50:245-51.
7. Chengappa KN, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepally H, et al. Topiramate as add-on treatment for patients bipolar mania. *Bipolar Disord* 1999;1:42-53.
8. Calabrese JR, Shelton MD, Keck PE, McElroy SL, Werkner JE. Pilot study of Topiramate in severe treatment-refractory mania. Abstract NR 202, 151st Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Toronto, Canadá. Mayo 30-Junio 4; 1998.
9. Kusumakar V, Yatham L, Kutcher SP, O'Donovan C. Use of Topiramate in rapid cycling bipolar women. Abstract, 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Washington, DC; 1999.
10. Hussain MZ, Chaudhry ZA. Treatment of bipolar depression with Topiramate: a new anticonvulsant drug. Poster, 48th Annual Meeting of the Canadian Psychiatric Association. Halifax, Canadá. Septiembre; 1998.

11. McElroy SL, Suppes T, Keck PE, et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2000;47:1025-33.
12. Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000- mg daily dosages. *Neurology* 1996;46:1678-83.
13. Shorvon SD. Safety of topiramate: adverse effects and relationships to dosing. *Epilepsia* 1996;37(Supl 2): S18-22.

Correspondencia:

Eduard Vieta
I. Psiquiatria
Hospital Clinic
Villarroel, 170
08036 Barcelona
E-mail: EVIETA@clinic.ub.es