

Nuevos tratamientos para la enfermedad bipolar en niños y adolescentes: aprendiendo de los estudios en adultos

C. Soutullo Esperón, S. Barroilhet, I. Landecho Acha y F. Ortuño Sánchez-Pedreño

Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

New treatment for bipolar disorder in children and adolescents: learning from adult studies

Resumen

Introducción. Hasta un 45 % de los pacientes con enfermedad bipolar no responde adecuadamente o no tolera el tratamiento con los estabilizadores del humor habituales. Actualmente se encuentran en estudio varios tratamientos potenciales con propiedades normotímicas y antimaniacas. Sin embargo, aún cuando muchos jóvenes con síntomas maniacos son tratados con estabilizadores del humor, hay poca literatura disponible respecto a nuevos tratamientos para la enfermedad bipolar en niños y adolescentes. El objetivo de este artículo es revisar la literatura disponible sobre alternativas al litio, valproato y carbamazepina en el tratamiento de la enfermedad bipolar en niños, adolescentes y adultos.

Métodos. A través de búsquedas Medline y manuales, identificamos artículos y capítulos que describían nuevos tratamientos para la enfermedad bipolar en niños, adolescentes y adultos. También revisamos manualmente los resúmenes de las reuniones anuales más recientes de la APA, la AACAP y la ECNP.

Resultados. Hay muy pocos estudios que se refieran al tratamiento de jóvenes con enfermedad bipolar. Litio, valproato y recientemente olanzapina y risperidona muestran la mayor evidencia de acción antimaniaca en este grupo en estudios abiertos no controlados. La evidencia respecto de nuevos antiepilépticos y otros tratamientos nuevos es muy limitada o nula.

Conclusiones. Se necesitan más estudios controlados en el tratamiento de niños y adolescentes con enfermedad bipolar. Litio, valproato, olanzapina y risperidona son probablemente los fármacos con más evidencia de eficacia antimaniaca en niños y adolescentes.

Palabras clave: Bipolar. Manía. Niños. Adolescentes. Tratamiento. Litio. Valproato. Antipsicóticos.

Summary

Introduction. Up to 45% of bipolar patients fail to respond adequately to or do not tolerate treatment with standard antimanics (lithium, valproate, carbamazepine, or olanzapine). Several new potential normothymic and antimanic treatments are under study. However, there is less literature available on new treatments for bipolar disorder in children and adolescents, but many youths with manic symptoms are treated with mood stabilizers. Our goal was to review the current literature on alternatives to lithium, valproate and carbamazepine in the treatment of bipolar disorder in children, adolescents and adults, focusing on the potential uses of these drugs in youth.

Methods. In a comprehensive computerized and manual literature search in Medline, we identified articles, abstracts and book chapters describing new treatments for bipolar disorder in children, adolescent, and adults. We also manually searched the abstracts in recent APA, AACAP and ECNP Annual Meetings.

Results. There are very few studies on the treatment of youths with bipolar disorder. The strongest evidence of antimanic action in this age group is on lithium, valproate, and recently on olanzapine, and adjunctive risperidone. Evidence on new antiepileptics and other novel treatments is very limited or none.

Conclusions. More controlled studies on the treatment of children and adolescents with bipolarity are needed. Lithium, valproate, olanzapine and risperidone are probably the drugs with more evidence as antimanic efficacy in children and adolescents, but potential risks and benefits of treatment versus no treatment must be discussed with parents.

Key words: Bipolar. Mania. Children. Adolescents. Treatment. Lithium. Valproate. Antipsychotics.

Correspondencia:

C. Soutullo Esperón
Departamento de Psiquiatría y Psicología Médica
Clínica Universitaria.
Universidad de Navarra.
31008 Pamplona
Correo electrónico: csoutullo@unav.es

INTRODUCCIÓN

El litio y los antiepilépticos valproato y carbamazepina son efectivos en el tratamiento de la manía, con tasas de respuesta del 60-70% en adultos¹. También el verapamilo parece ser un antimaniaco eficaz, aunque hasta la fecha no existen estudios multicéntricos disponibles¹. En el año 2000 el antipsicótico atípico olanzapina fue aprobado por

la US Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la manía aguda en una atmósfera altamente comercial y rápidamente cambiante. Hasta un 45% de los pacientes que padecen esta enfermedad no responden a estabilizadores del humor habituales² o no toleran el tratamiento. Además, el mecanismo de acción de los normotímicos todavía está en estudio. Existe un interés considerable sobre el uso potencial de otros fármacos en el tratamiento de la enfermedad bipolar, y hay varios estudios recientes sobre los beneficios potenciales de nuevos anti-epilépticos, antipsicóticos noveles, fármacos como los inhibidores de la recaptación de inositol; inhibidores de la proteinquinasa-C (PKC) (como el tamoxifeno), y procedimientos como la estimulación magnética transcranial repetida (rTMS). Finalmente, varios fármacos (litio, valproato, carbamazepina, betabloqueantes, antipsicóticos atípicos) son aparentemente efectivos en el tratamiento de algunos adultos con irritabilidad y agresividad patológica³.

Sin embargo, a pesar de estos estudios en pacientes adultos, la literatura existente respecto a nuevos tratamientos para la enfermedad bipolar en niños y adolescentes es más escasa. Esto puede ser en parte debido a la actual controversia entre expertos en relación incluso a la existencia o no y a los criterios diagnósticos de la bipolaridad en niños y adolescentes⁴. A pesar de esta relativa falta de datos, muchos niños y adolescentes con manía o «síntomas maniformes» son tratados de hecho con fármacos estabilizadores del humor⁵. Sin embargo, aquellos fármacos que han probado ser efectivos en adultos no son necesariamente efectivos en niños. Es conocido que los antidepresivos tricíclicos no han podido demostrar su eficacia frente a placebo en ensayos controlados en niños y adolescentes con depresión mayor, lo cual contrasta con su efectividad demostrada en adultos¹. El objetivo de este artículo es efectuar una revisión actualizada de la literatura disponible respecto de alternativas al uso de litio, valproato y carbamazepina en el tratamiento de la enfermedad bipolar en niños, adolescentes y adultos, con un enfoque en la utilidad potencial de estos fármacos en los más jóvenes.

MÉTODOS

Usando una búsqueda Medline y manual de la literatura, identificamos los artículos, resúmenes y capítulos de libros que describían nuevos tratamientos para la enfermedad bipolar en niños, adolescentes y adultos. Asimismo efectuamos una búsqueda manual en los resúmenes de los congresos anuales recientes de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y Adolescente (AACAP) y el Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (ECNP). Describiremos nuestros hallazgos de acuerdo a los distintos grupos farmacológicos.

RESULTADOS

Estabilizadores del humor convencionales: litio, valproato y carbamazepina

A pesar del uso creciente de fármacos estabilizadores del humor como litio, carbamazepina y valproato sódico

en niños y adolescentes con enfermedad bipolar, hay muy pocos estudios controlados doble ciego de eficacia de cualquier estabilizador del humor en niños y adolescentes con esta enfermedad⁶. Un estudio reciente asignó aleatoriamente a 42 pacientes ambulatorios (edad media: 11 años; 20 con enfermedad bipolar I y 22 con enfermedad bipolar II) a 6 semanas de tratamiento con litio, divalproato de sodio o carbamazepina. Los índices de respuesta (la impresión clínica global [CGI] mejora a 1 ó 2, o >50% de cambio sobre la puntuación basal de la Escala de manía de Young [Y-MRS]) fueron: divalproato, 53%; litio, 38%, y carbamazepina, 38% ($\chi^2=0,85$; $p=0,60$). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos, los tres estabilizadores del humor fueron bien tolerados y no se observaron efectos secundarios importantes⁷. En este estudio, Kowatch et al. (2000) revisaron estudios previos con litio, valproato y carbamazepina y encontraron sólo un estudio doble ciego de litio controlado con placebo efectuado por la doctora Geller en 25 adolescentes con enfermedad bipolar y abuso de sustancias comórbido. Tras 6 semanas los adolescentes tratados con litio mostraron una disminución significativa del abuso de sustancias y una mejoría significativa en su puntuación en la escala general de funcionamiento (GAF)⁸.

Que nosotros sepamos, el estudio del grupo de Kowatch (2000) es el último estudio publicado sobre el uso de los anticonvulsivantes valproato y carbamazepina en niños con enfermedad bipolar. Encontramos también siete publicaciones previas de estudios no controlados con divalproato de sodio en niños con enfermedad bipolar: tres casos clínicos⁹⁻¹¹ y cuatro series de casos¹²⁻¹⁵. El número promedio de sujetos en estas series fue de cinco y sugieren una amplia variedad de respuestas al tratamiento⁷. Análogamente, un estudio abierto reciente de 2-8 semanas en 40 niños y adolescentes bipolares (edades: 7-19) con episodio maniaco, hipomaniaco o mixto, encontró un 61% de respuesta a valproato (>50% de mejoría en la Y-MRS). Sin embargo, muy pocos participantes fueron incluidos en la fase doble ciego para el análisis estadístico¹⁶.

A pesar de la eficacia de carbamazepina en adultos con manía aguda como tratamiento de segunda línea, este fármaco nunca ha sido estudiado de forma controlada en niños y adolescentes con enfermedad bipolar. La mayoría de los artículos sobre carbamazepina provienen de niños y adolescentes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) o trastornos de conducta, algunos de los cuales también presentaban trastornos neurológicos⁷.

Anticonvulsivantes de nueva generación

Lamotrigina

Lamotrigina inhibe la liberación del neurotransmisor excitatorio glutamato. Estudios preliminares, la mayoría abiertos, pero también algunos controlados, muestran la eficacia de este fármaco en adultos con enfermedad bipolar resistente a tratamiento, presentando efectos antidepresivos y estabilizadores del humor¹⁷⁻²¹. Los efectos se-

cundarios principales de lamotrigina son náuseas, cefalea, diplopía, vértigo, ataxia y visión borrosa²². El riesgo de una reacción cutánea grave (3-4 % de incidencia), incluyendo el síndrome de Steven-Johnson, asociado al uso de lamotrigina es una limitación severa al uso potencial de este fármaco en niños y adolescentes con trastornos psiquiátricos. En Estados Unidos el uso de lamotrigina no está aprobado en menores de 16 años. Hasta que haya mayor disponibilidad de datos, este fármaco no debe ser usado en niños o adolescentes con manía. En cualquier caso debe realizarse una documentación cuidadosa de una razón mayor para no seguir esta directiva general, y de fracasos previos en ensayos con otros fármacos más seguros²³.

Topiramato

El mecanismo de acción de topiramato incluye: potenciación de actividad GABA, antagonismo del receptor glutamatérgico y bloqueo de canales de sodio²⁴. Datos preliminares en estudios abiertos en adultos sugieren la eficacia potencial de topiramato como antimaníaco y estabilizador del humor/anticiclador en el tratamiento de la enfermedad bipolar^{24,31}. Sin embargo, algunos pacientes tratados con topiramato experimentaron un empeoramiento de sus síntomas psicóticos (3%), depresivos (15%) o cognitivos^{28,29,32} o desarrollaron síntomas maníacos por primera vez³³. Topiramato es por lo general bien tolerado en niños y adolescentes con epilepsia y puede inducir pérdida de peso en algunos pacientes³⁴, lo que a veces puede ser deseable. Los principales efectos secundarios incluyen vértigo, somnolencia, enlentecimiento psicomotor, nerviosismo, parestesias y ataxia. Hay un 1-2% de incidencia de nefrolitiasis debido a inhibición de la anhidrasa carbónica²². Desafortunadamente, que nosotros sepamos no hay datos de su eficacia en niños y adolescentes con manía.

Gabapentina

Gabapentina es un análogo estructural del GABA sin interacción con receptores GABA. Tiene una estructura similar a la de la L-leucina, e interactúa con receptores de unión de alta afinidad asociados con el transportador de aminoácidos L-leucina-like (o similares a L-leucina) de la membrana celular neuronal, induciendo un aumento del recambio o *turnover* de GABA *in vivo*³⁵. Estudios abiertos iniciales indicaron la eficacia potencial de gabapentina asociada a otros normotímicos como fármaco antimaníaco y estabilizador del humor en adultos³⁶⁻³⁹ y adolescentes con enfermedad bipolar^{40,35}. Sin embargo, estudios controlados que compararon monoterapia de gabapentina con litio, lamotrigina y placebo han resultado hasta ahora negativos^{21,41}. Otros estudios sugieren un beneficio potencial de gabapentina en el tratamiento de trastornos de ansiedad⁴², abstinencia de alcohol⁴³, dependencia de cocaína^{44,45}, síndrome de piernas inquietas⁴⁶ y neuralgia del trigémino⁴⁷. La gabapentina es por lo general bien tolerada, tiene un perfil benigno de efectos

secundarios y ausencia de interacción con otras drogas. La dosis promedio en los estudios publicados varía de 539 a 3.600 mg/día²². Tres casos clínicos publicados de pacientes con epilepsia han descrito desinhibición conductual o hipomanía en 10 niños y un adulto, respectivamente, cuando gabapentina fue asociada a otros fármacos antiepilépticos⁴⁸⁻⁵⁰.

Tiagabina y vigabatrina

Ya hay algunos estudios en curso a fin de establecer el efecto antimaníaco potencial del inhibidor competitivo de la recaptación del GABA, tiagabina en adultos⁵¹. Sus principales efectos secundarios son ataxia, nerviosismo y temblor²². Sin embargo, no hemos encontrado aún estudios publicados del uso de tiagabina en trastornos del humor. Los resultados preliminares del uso de vigabatrina no son positivos hasta el momento⁵¹. Hasta un 10% de los pacientes en los estudios de tratamiento con vigabatrina desarrollan síntomas afectivos como agitación, irritabilidad y depresión²².

En resumen, los datos disponibles sobre el uso de los nuevos anticonvulsivantes gabapentina, topiramato, tiagabina y vigabatrina en niños y adolescentes con manía son muy limitados. Siguiendo los hallazgos preliminares en adultos, actualmente existe muy poca evidencia del uso potencial de gabapentina en niños y adolescentes con enfermedad bipolar. El uso de topiramato como antimaníaco en niños y adolescentes no ha sido explorado hasta la fecha, y el uso de lamotrigina en este grupo está muy limitado dada la alta incidencia de rash cutáneos, por lo que generalmente su uso no es recomendado o es desaconsejado. No hay datos en ningún grupo de edad del uso de tiagabina y vigabatrina en trastornos del humor. A pesar del aumento del uso clínico de litio, valproato y carbamazepina, se necesitan estudios controlados del empleo de estos fármacos en niños con manía.

Clozapina y otros antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos tradicionales o «típicos» (agonistas dopaminérgicos D₂) son efectivos en el tratamiento de la manía aguda y también previenen la recurrencia de los episodios de la enfermedad bipolar. Sin embargo, debido al riesgo de diskinesia tardía y síntomas extrapiramidales son considerados un tratamiento de segunda línea⁵².

Clozapina

Clozapina tiene un riesgo mínimo o nulo de diskinesia tardía y es eficaz en el tratamiento de la manía aguda (con o sin síntomas psicóticos), así como en la profilaxis de recaídas en bipolares (efecto estabilizador del humor). Se ha publicado un caso clínico de un niño de 13 años con enfermedad bipolar refractaria y trastorno obsesivo compulsivo que respondió a una combinación de clozapina, clomipramina y litio⁵³.

No obstante, dado el riesgo de agranulocitosis asociada a clozapina (incidencia del 1%), se han desarrollado fármacos antipsicóticos atípicos similares pero sin este efecto colateral potencialmente mortal. Toren et al. revisaron en 1998 la experiencia clínica publicada con antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes con cualquier trastorno (Medline, 1974-1998). Estos autores encontraron cinco estudios doble ciego controlados con placebo (N=105), 24 ensayos clínicos abiertos (N=387) y 33 series de casos (N=115) que arrojaban datos respecto del uso de clozapina, risperidona, olanzapina, sulpirida, tiaprida, amisulpirida, remoxiprida y clotiapina en niños y adolescentes. Algunos de estos fármacos, especialmente clozapina, risperidona y olanzapina, mostraron ser eficaces en el tratamiento de esquizofrenia, enfermedad bipolar y trastornos generalizados del desarrollo del espectro autista. Sin embargo, sólo encontraron tres estudios de casos de clozapina (N=12), dos de risperidona (N=12) y un caso de olanzapina (N=2) en niños con trastornos del humor⁵⁴.

Olanzapina

Olanzapina tiene un perfil de afinidad a receptores similar al de clozapina, y un mejor perfil de efectos secundarios. Ha sido aprobada en Estados Unidos (2000) para el tratamiento de la manía aguda^{55,56}. Estudios abiertos preliminares indican la eficacia de olanzapina en el tratamiento de la manía aguda en adolescentes⁵⁷⁻⁵⁹. En estos tres casos clínicos (N=33; edades: 5-17 años) la tasa de respuesta fue «marcada», 61 y 71%, respectivamente, y la dosis varió entre 2,5 y 20 mg/día. Los principales efectos secundarios fueron sedación y aumento de peso; sin embargo, estos estudios no informaron de efectos secundarios extrapiramidales. El estudio de Frazier (2000) encontró un cambio promedio significativo, de la basal al punto de término, en la YMRS de -19 ± 9 ($p < 0,001$). Sin embargo, otra serie de casos de cinco niños hospitalizados (edades: 6-11 años) con diagnósticos diferentes (enfermedad bipolar, psicosis no especificada, esquizofrenia y TDAH) mostraron mejoría en tres pacientes, pero el tratamiento con olanzapina fue interrumpido en los cinco niños dentro de las primeras 6 semanas de tratamiento debido a efectos adversos o falta de respuesta clínicamente significativa. La duración promedio del tratamiento con olanzapina fue de 32 días (rango: 2-7 semanas) y la dosis promedio fue de 7,5 mg/día (rango: 2,5-10 mg/día)⁶⁰.

Risperidona

Risperidona también tiene un bajo riesgo potencial de diskinesia tardía, pero (al igual que olanzapina) no es tan eficaz como clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Ya que risperidona tiene menos efectos secundarios que haloperidol, incluyendo menos efectos negativos sobre la cognición, actualmente se están realizando algunos estudios controlados de risperidona en el tratamiento de la manía. Hay varios casos publicados que

describen la eficacia de risperidona en la manía aguda y en ciclación rápida en adultos cuando este fármaco ha sido utilizado como terapia asociada a un estabilizador del humor⁶¹⁻⁶⁴. Sin embargo, también hay casos que informan de empeoramiento de los síntomas maníacos con el tratamiento con risperidona^{56,65}. En un estudio abierto reciente se administró risperidona a 26 sujetos (24 niños: 19 con coeficiente intelectual límite y cinco con retraso mental leve) de 10 a 18 años hospitalizados para manejo de un trastorno psiquiátrico asociado a comportamiento agresivo. Las dosis de risperidona variaron entre 0,5 y 4 mg por períodos de entre 2 y 12 meses. Catorce (54%) de los 26 sujetos presentaron una reducción marcada de la agresividad y 10 sujetos presentaron una reducción moderada. Los principales efectos secundarios informados fueron aumento de peso en dos sujetos y sedación en siete niños que requirieron una reducción de la dosis. Estos resultados sugieren que risperidona puede ser útil en el tratamiento del comportamiento agresivo severo en niños y adolescentes⁶⁶. Una revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes ambulatorios (N=28; promedio \pm DS de edad: $10,4 \pm 3,8$ años) con trastorno bipolar (25 mixtos y tres hipomaniacos) tratados con risperidona (promedio \pm DS: dosis: $1,7 \pm 1,3$ mg/día; duración: $6,1 \pm 8,5$ meses) encontró mejoría de los síntomas agresivos y maníacos en el 82% de los niños y de los síntomas psicóticos en el 69% de los pacientes. Se utilizó para definir una mejoría (robusta) una mejoría del CGI 2 (bastante o mucha mejoría). Los autores concluyeron que, aunque limitado por su naturaleza retrospectiva, este estudio sugiere que risperidona puede ser eficaz en el tratamiento de jóvenes con manía aguda⁶⁷.

En otro ensayo abierto se administró risperidona a un grupo clínicamente heterogéneo de 11 niños y adolescentes (rango de edad: 5,5-16 años; promedio: 9,8 años) con síntomas afectivos (la mayoría sugerentes de enfermedad bipolar), comportamiento agresivo y violento y marcados problemas de manejo. Estos pacientes habían respondido inadecuadamente a otros fármacos normotímicos. En esta muestra de pacientes ambulatorios, ocho (73%) de 11 niños parecieron presentar respuesta terapéutica con risperidona. Las dosis de risperidona fueron bajas (0,75-2,5 mg/día) y las respuestas clínicas fueron observadas a veces a los pocos días de recibir la medicación. En siete de ocho niños la mejoría se juzgó como moderada a marcada. Los principales efectos secundarios informados fueron sedación y aumento de peso. Siete (87,5%) de los ocho respondedores estaban tomando otra medicación concomitante (cuatro de ellos recibían estabilizadores del humor) en dosis subterapéuticas. Estos hallazgos preliminares sugieren que risperidona (como monoterapia o asociada) puede ser útil en el tratamiento de niños y adolescentes con trastornos del humor (especialmente enfermedad bipolar subumbral) y con comportamiento agresivo⁶⁸.

Una revisión retrospectiva de historias clínicas en 38 niños y adolescentes (edades: 5-17 años) con distintos trastornos psiquiátricos tratados con risperidona (duración media del tratamiento: 15 meses; dosis media: 2,5 mg/día)

no encontró anomalías significativas en las enzimas hepáticas, sugiriendo que risperidona en tratamiento a corto plazo no afecta la función hepática en niños y adolescentes. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos a mayor escala para confirmar estos hallazgos⁶⁹.

Quetiapina

Aunque aún no hay estudios controlados con quetiapina, hay algunos trabajos que describen el uso de quetiapina en adultos con manía resistente a tratamiento, con bajo riesgo de síntomas extrapiramidales^{70,71}. Un estudio abierto (N=10) de adolescentes con trastorno esquizoafectivo (N=7) y bipolar con síntomas psicóticos (N=3) mostró una farmacocinética dosis-dependiente, ausencia de eventos adversos serios y de síntomas extrapiramidales (los efectos secundarios más comunes fueron insomnio e hipotensión ortostática) y una mejoría en síntomas positivos y negativos, BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*) y CGI. Este ensayo no estaba diseñado para evaluar mejoría de síntomas maniacos⁷². Hay un caso clínico publicado de una niña de 9 años con manía y síntomas psicóticos tratada satisfactoriamente con una asociación de quetiapina (450 mg/día) con valproato tras no responder a múltiples combinaciones de estabilizadores del humor y antipsicóticos⁷³.

Ziprasidona

En un reciente estudio doble ciego de 3 semanas, ziprasidona fue más eficaz que placebo en la manía aguda en adultos⁷⁴; sin embargo, no hay estudios en niños o adolescentes con manía.

En resumen, los antipsicóticos atípicos son usados en el tratamiento de la enfermedad bipolar, generalmente en los episodios agudos de manía. Existen algunos datos respecto del uso potencial de olanzapina y risperidona en el tratamiento de la manía en niños y adolescentes, con un perfil de efectos secundarios tolerable. El uso de risperidona añadida al tratamiento estabilizador del humor es bien tolerado y eficaz en aliviar síntomas maniacos en adolescentes⁵⁶. Estos fármacos son bien tolerados y parecen eficaces también en episodios depresivos. Sin embargo, hay casos descritos en la literatura de diskinesia tardía o distonía inducida por antipsicóticos atípicos, y también casos de diskinesia tardía que mejoraron con el empleo de antipsicóticos atípicos^{56,75}. Para utilizar estos fármacos en niños debemos considerar los riesgos potenciales endocrinos (ganancia de peso, elevación de la prolactina) y neurológicos (síntomas extrapiramidales, diskinesia tardía) con los beneficios potenciales del tratamiento y también el riesgo asociado al no tratamiento (suicidio, hospitalización, etc.).

Futuros tratamientos para la enfermedad bipolar en adultos

Aunque no hemos encontrado datos publicados respecto del uso de los siguientes fármacos en niños y ado-

lescentes con enfermedad bipolar; sin embargo, brevemente revisaremos los hallazgos preliminares en esta creciente área de investigación en adultos con enfermedad bipolar, ya que es un área potencial para un mejor conocimiento sobre esta enfermedad en todos los grupos de edad.

Estimulación magnética transcraneal

La terapia electroconvulsiva (TEC) es eficaz en el tratamiento de la manía y de la depresión⁷⁶. Dadas las propiedades similares de TEC y rTMS, existen estudios preliminares de rTMS en el tratamiento de la manía. Estudios recientes muestran que la estimulación de la corteza prefrontal derecha mediante rTMS tiene propiedades antimaniacas con una duración de 14 días tras 10 tratamientos. La estimulación cortical prefrontal izquierda produce un efecto antidepresivo. Están aún en estudio parámetros como la frecuencia del estímulo magnético, su intensidad y ubicación. Las ventajas sobre TEC son que la rTMS no tiene efectos secundarios endocrinos o cognitivos y no requiere anestesia general. Debido a estas ventajas, el tratamiento de mantenimiento con rTMS es probablemente preferible a la TEC de mantenimiento⁵¹. Encontramos un solo estudio que describía el caso clínico de una paciente de 28 años con depresión bipolar que no presentó respuesta clínica según la escala de Hamilton para la depresión tras 10 sesiones de rTMS sobre la corteza prefrontal dorsolateral derecha⁷⁷.

Inhibidores de la recaptación de inositol

El inositol es un poliol con un papel clave en el ciclo fosfoinositol-fosfato (PIP). El ciclo PIP es el origen de dos importantes segundos mensajeros: IP₃, responsable de producir un aumento del calcio libre en el citosol, y DAG, que activa la proteína quinasa-G (PKG). Estos segundos mensajeros son importantes en la función de los receptores colinérgicos (muscáricos), noradrenérgicos (α), serotoninérgicos (5-HT_{2a} y 5-HT_{2c}) y en otros sistemas de neurotransmisión. En el ciclo PIP la degradación enzimática del IP₃ es inhibida por el litio, reduciendo la disponibilidad de inositol intracelular y, por tanto, reduciendo la capacidad de la célula para reaccionar al efecto de la interacción entre los neurotransmisores y sus receptores. La depleción de los niveles de inositol por inhibición del ciclo PIP es la hipótesis actual sobre el efecto terapéutico del litio en los trastornos del humor⁷⁸. Basada en la hipótesis de la depleción de inositol por litio, la eficacia de los inhibidores de la recaptación de inositol (L-fucosa y nordidemina) está en estudio en adultos con trastornos del humor. Resultados preliminares muestran que estos fármacos potencian la acción del litio y pueden ser útiles en los adultos no respondedores o parcialmente respondedores a litio; sin embargo, hasta ahora no hay estudios en niños o adolescentes^{78,79}.

Inhibidores de la priteinquinasa-C

Estudios recientes del mecanismo de acción antimaniaca de litio y valproato indican que litio (vía reducción del inositol) y valproato inhiben también la acción de la PKC. A través de esta inhibición de la PKC, litio y valproato afectan la acción de la PKC en la activación génica a nivel del ADN. El tamoxifeno es un fármaco utilizado en el tratamiento del carcinoma de mama hormono-dependiente, con una acción antiestrogénica basada en la unión competitiva a receptores de estrógenos. El tamoxifeno es un potente inhibidor de la PKC, y estudios preliminares indican que tiene una acción antimaniaca en adultos. En el futuro los inhibidores de la PKC pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad bipolar; sin embargo, no hay estudios publicados en niños o adolescentes^{79,80}.

Ácidos grasos omega-3

Existe un interés considerable en este campo tras un ensayo preliminar doble ciego controlado con placebo, de ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de adultos con enfermedad bipolar que resultó positivo⁸¹; sin embargo, no encontramos datos respecto de este tratamiento en adolescentes y niños.

CONCLUSIONES

La literatura sobre el tratamiento de la enfermedad bipolar en niños es escasa. Incluso el uso de estabilizadores del humor tradicionales como litio, valproato, carbamazepina y antipsicóticos clásicos no está basado hasta la fecha en estudios controlados. Actualmente, los fármacos con más datos disponibles que apoyan sus efectos antimaniacos en niños son litio y valproato. Asimismo hay datos emergentes en relación al papel de los nuevos antipsicóticos atípicos como risperidona, olanzapina y probablemente quetiapina en el tratamiento de la manía en niños o adolescentes. No existen datos hasta la fecha respecto de ziprasidona en jóvenes con manía. Respecto de antiepilépticos nuevos, sólo existen algunos artículos sobre el uso de gabapentina en esta población; sin embargo, debido a los malos resultados en adultos, gabapentina probablemente permanecerá en todo caso como un tratamiento asociado y no como monoterapia. No existen datos respecto del uso de topiramato en niños con enfermedad bipolar, y el uso de lamotrigina está muy limitado dado su riesgo potencial de *rash* y síndrome de Stevens-Johnson. La rTMS, los inhibidores de la recaptación de inositol y los inhibidores de la PKC están aún en estudio y pueden representar una nueva era en el tratamiento de la enfermedad bipolar debido a su intervención sobre dianas intracelulares específicas.

Como siempre, deberíamos ser cautelosos en el empleo de nuevos fármacos en niños y considerar los riesgos potenciales de efectos indeseados en relación a los

riesgos de los tratamientos tradicionales y el riesgo de no tratar al menor. Es imprescindible discutir estos riesgos y beneficios con los padres de manera que ellos puedan dar un consentimiento informado para el tratamiento. Por último, está claro que se necesitan más estudios controlados sobre el tratamiento farmacológico de niños y adolescentes con enfermedad bipolar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dubovsky SL, Buzan R. Mood disorders. En: Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA, editores. Textbook of psychiatry. 3.ª ed. Washington DC: American Psychiatric Press, Inc., 1999; p. 479-565.
2. Tohen M, Zarate Jr CA. Antipsychotic pharmacology and bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1998;59(1):38-48.
3. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. Psychiatr Clin N Am 1997;20(2):427-51.
4. Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:68-76.
5. American Academy of Child y Adolescent Psychiatry Official Action. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36 Supl 10:S157-S76.
6. Kafantaris V. Treatment of bipolar disorder in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995; 34:732-41.
7. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, et al. Effect size of lithium, divalproex and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39(6):713-20.
8. Geller B, Cooper TB, Sun K, et al. Double blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998;37:171-1789.
9. Kastner T, Friedman DL, Plummer AT, Ruiz MQ, Henning D. Valproic acid for the treatment of children with mental retardation and mood symptomatology. Pediatrics 1990;86:467-72.
10. Kastner T, Friedman DL. Verapamil and valproic acid treatment of prolonged mania. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992;34:732-41.
11. Whittier W, West SA, Galli VB, Raute NJ. Valproate for dysphoric mania in mentally retarded adolescent. J Clin Psychiatry 1995;56:590-1.
12. Pappathodorou G, Kutcher SP. Divalproex sodium treatment in late adolescent and young adult acute mania. Psychopharmacol Bull 1993;29:213-9.
13. Pappathodorou G, Kutcher SP, Katic M, Szalai JP. The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents and young adults: an open clinical trial. J Clin Psychopharmacol 1995;15:110-6.
14. West K, McElroy SL. Oral loading doses in the valproate treatment of adolescents with mixed bipolar disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 1995;5:225-31.
15. West SA, Keck PEJ, McElroy SL, et al. Open trial of valproate in the treatment of adolescent mania. J Child Adolesc Psychopharmacol 1994;4:263-7.
16. Wagner KD, Weller E, Biederman J, Carlson G, Frazier J, Worniak P, et al. Safety and Efficacy of Divalproex in childhood bipolar disorder. New York: American Academy Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting. NR P 36. October 24-9, 2000.

17. Sporn J, Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:185-9.
18. Calabrese JR. Lamotrigine in bipolar disorder. Estudio presentado en Toronto (Canadá). American Psychiatric Association Annual Meeting, 30 de mayo-4 de junio de 1998.
19. Keck PE Jr, McElroy SL. Antiepileptic drugs. En: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editores. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Press Inc., 1998.
20. Tohen M, Gannon KS. Pharmacologic approaches for treatment-resistant mania. *Psychiatric Annals* 1998;28(11):629-32.
21. Suppes T. How useful are 3rd generation anticonvulsants. En: *Breaking the cycle: novel treatments in bipolar disorder*. Chicago, IL. American Psychiatric Association Annual Meeting. 44.º Simposium. 17 de mayo de 2000.
22. Segal J, Walton S, Clark H, et al. Pharmacology of mania: a review. *Int J Psychiatry Clin Practice* 2000;4:171-93.
23. Silva RR, Matzner F, Díaz J, Singh S, Dummit IIIES. Bipolar disorder in children and adolescents. A guide to diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 1999;12(6):437-50.
24. McElroy SL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, Alshuler LL, et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2000;47:1025-33.
25. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affective Disorders* 1998;50:245-51.
26. Calabrese JR, van Kammen DP, Shelton MDIII, Keck PE Jr, McElroy SL. Topiramate in severe treatment-refractory mania. Washington DC: American Psychiatric Association Annual Meeting. New Research Poster NR680, 20 de mayo de 1999.
27. Chengappa KNR, Rathore D, Levine, et al. Topiramate as adjunctive treatment in bipolar disorder. *J European Coll Neuropsychopharmacology* 1999;9(5):S358. Poster P.6.036.
28. Marcotte DB, Gullick E, van Kammen DP. Use of topiramate: a new antiepileptic drug used as a mood stabilizer. Washington, DC: American Psychiatric Association Annual Meeting. New Research Poster NR681, 20 de mayo de 1999.
29. Kusumakar V, Yatham LN, O'Donovan CA, Kutcher SP. Topiramate in rapid-cycling bipolar women. Washington, DC: American Psychiatric Association Annual Meeting. New Research Poster NR477, 19 de mayo de 1999.
30. Sachs GS, Sambur M, Demopulous C, et al. Topiramate in the treatment of refractory bipolar mood disorder. *J European Coll Neuropsychopharmacology* 1999;9(5):S357. P.6.035.
31. Eads LA, Wooten RG, Kramer TAM. Use of topiramate as a mood stabilizer. American Psychiatric Association Annual Meeting, New Research poster NR164. Chicago, IL, 15 de mayo de 2000.
32. Davanzo P, Cantwell E, Kleiner J, et al. Cognitive changes during topiramate therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(3):262-3.
33. Schlatter FJ, Soutullo CA, Cervera-Enguix S. First break of mania associated with topiramate treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):464-5.
34. Davanzo PA, McCracken JT. Mood stabilizers in the treatment of juvenile bipolar disorder. *Advantages y controversias*. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2000;9:159-82.
35. Soutullo CA, McElroy SL, Keck PE Jr. Gabapentin treatment of adults and adolescents with bipolar disorder: a literatura review. *Psychiatric Networks* 1999a;2(1):77-87.
36. Schaffer CB, Schaffer LC. Gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:291-2.
37. McElroy SL, Soutullo CA, Keck PE Jr, Kmetz GF. A pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1997b;9(2):99-103.
38. Stanton SP, Keck PE Jr, McElroy SL. Treatment of acute mania with gabapentin. *Am J Psychiatry* 1997;154:287.
39. 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.
40. Soutullo CA, Casuto LS, Keck PE Jr. Gabapentin in the treatment of adolescent mania: a case report. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8(1):81-5.
41. Guille C, Demopulos CM, Shriver AE, Sachs GS. Gabapentin versus placebo as adjunctive treatment for acute mania and mixed states in bipolar disorder. Washington, DC: American Psychiatric Association Annual Meeting, 15-20 de mayo. NR10
42. Chouinard G, Beauclair L, Belanger MC. Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with comorbid anxiety-related disorders. *Can J Psychiatry* 1998;43(3):305.
43. Watson WP, Robinson E, Little HJ. The novel anticonvulsant, gabapentin, protects against both convulsant and anxiogenic aspects of ethanol withdrawal syndrome. *Neuropharmacology* 1997;36(10):1369-75.
44. Markowitz JS, Finkbine R, Myrick H, King L, Carson WH. Gabapentin abuse in a cocaine user: implications for treatment? *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(5):423-24.
45. Myrick H. Gabapentin in the treatment of cocaine dependence: a case series. *J Clin Psychiatry* 2001;62(1):19-23.
46. Adler CH. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin. *Clin Neuropharmacology* 1997;20(2):148-51.
47. Sist T, Filadora V, Miner M, Lema M. Gabapentin for idiopathic trigeminal neuralgia: report of two cases. *Neurology* 1997;48(5):1467.
48. Wolf SM, Shinnar S, Kang H, Ballaban-Gil K, Moshe SL. Gabapentin toxicity in children manifesting as behavioral changes. *Epilepsia* 1996; 36:1203-5.
49. Leo DI, Steingard RJ, Cesena M, Helmers SL, Riviello JJ, Mikati MA. Behavioral side effects of gabapentin in children. *Epilepsia* 1996;37:87-90.
50. Short C, Cooke L. Hypomania induced by gabapentin. *Br J Psychiatry* 1995;166:679-80.
51. Belmaker RH, Yaroslavsky Y. Perspectives for new pharmacological interventions. En: Solares JC, Gershon S, editores. *Bipolar disorders. Basic mechanisms and therapeutic implications*. New York, NY: Marcel Dekker, 2000.
52. Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Soutullo CA. Antipsychotics in the treatment of mood disorders and risk of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 2000;61(4):33-8.
53. Fuchs DC. Clozapine treatment of bipolar disorder in a young adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33:1299-302.
54. Toren P, Laor N, Weizman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(12):644-56.
55. Sanger TM, Tohen M, Tollefson GD, McElroy SL, Greaney MG, Toma V. Olanzapine vs placebo in the treatment of acute mania-9th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;9(1-2):152.
56. Dunayevich E, McElroy SL. Atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *Pharmacological and clinical effects*. *CNS Drugs* 2000;13(6):433-41.
57. Soutullo CA, Sorter MT, Foster KD, McElroy SL, Keck PE Jr. Olanzapine in the treatment of adolescent acute mania:

- a report of seven cases. *J Affective Disorders* 1999b;53: 279-83.
58. Frazier JA, Biederman J, Jacobs TG, Tohen MF, Toma V, Feldman PD, et al. Olanzapine in the treatment of bipolar disorder in juveniles. European College of Neuropsychopharmacology (ECNP). Munich, Germany, 9-13 de septiembre de 2000. Poster P.1.071: European Neuropsychopharmacology 2000;10(3):S247.
 59. Chang KD, Ketter TA. Mood stabilizer augmentation with olanzapine in acutely manic children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10(1):45-9.
 60. Krishnamoorthy J, King BH. Open-label olanzapine treatment in five preadolescent children. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8(2):107-13.
 61. Vieta E, Gasto C, Colom F, et al. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18(2):172-4.
 62. Vieta E, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martínez G, Fernández A. Risperidone as an adjunctive treatment in mixed mania. Poster P1.053; septiembre 9-13; Munich: 13th ECNP Congress, 2000.
 63. Vieta E, Benabarre A, Martínez G, Fernández A, Gastó C. Risperidone therapy in bipolar disorder: results from a 6-month open-label study in Spain. Poster P.1.054, septiembre 9-13. Munich, Germany: 13.º ECNP Congress, 2000b.
 64. Ghaemi SN, Sachs GS. Long term risperidone treatment in bipolar disorder: 6-month follow up. *International Clin Psychopharmacol* 1997;12:333-38.
 65. Dwight MM, Keck PE Jr, Stanton SP, et al. Antidepressant activity and mania associated with risperidone treatment of schizoaffective disorder. *Lancet* 1994;344:544-5.
 66. Buitelaar JK. Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000;10(1):19-26.
 67. Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, Wozniak J, Wilens TE, Spencer TJ, et al. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(8):960-5.
 68. Schreier HA. Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1998;8(1):49-59.
 69. Szigethy E, Wiznitzer M, Branicky LA, Maxwell K, Findling RL. Risperidone-induced hepatotoxicity in children and adolescents? A chart review study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;9(2):93-8.
 70. Ghaemi SN, Katzow JJ. The use of quetiapine for treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11(3):137-40.
 71. Dunayevich E, Strakowski SM. Quetiapine for treatment-resistant mania. *Am J Psychiatry* 2000;157(8):1341.
 72. McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 2000;61(4): 252-60.
 73. Schaller JL, Behar D. Quetiapine for refractory mania in a child. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(5): 498-99.
 74. Keck PE Jr, Ice K. A 3-week, double-blind, randomized trial of ziprasidone in the acute treatment of mania. Munich, Germany: 13th ECNP Congress. P2.044, septiembre 9-13, 2000.
 75. Soutullo CA, Keck PE Jr, McElroy SL. Olanzapine in the treatment of tardive dyskinesia: a report of two cases. *J Clin Psychopharmacol* 1999c;19(1):100-1.
 76. Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Treatment of mania: a naturalistic study of electroconvulsive therapy versus lithium in 438 patients. *J Clin Psychiatry* 1987;48:132-9.
 77. Walter G, Tormos JM, Israel J, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in young persons: a review of known cases. *J Child Adolescent Psychopharmacology* 2001;11(1):69-75.
 78. Ackenheil M. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorder: a synopsis. *J Affective Disord* 2001;62:101-11.
 79. Manji HK. Signaling pathways and gene expression: molecular mechanisms underlying mood stabilization in the brain. En: Hyman SE, Manji HK, editores. *The molecular revolution: implications for neuropsychiatry*. Washington DC: Symposium, Society of Biological Psychiatry. 5th Annual Convention, May 13, 1999.
 80. Manji HK. Molecular mechanisms underlying mood stabilization in manic-depressive illness. En: Goodwin FK, Jamison KR, editores. *Manic-depressive illness: an update*. Chicago, IL: American Psychiatric Association Annual Meeting, Symposium, 16 de mayo de 2000.
 81. Stoll AL, Severus E, Freeman MP, Rueter S, et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56: 407-12.