

Tratamiento del trastorno bipolar II con lamotrigina

E. Vieta, J. M. Goikolea, A. Benabarre, C. Torrent, M. Comes, A. Martínez-Arán, M. Reinares, F. Colom, G. Parramon, B. Corbella y C. Gastó

Programa de Trastornos Bipolares. Centro del Stanley Medical Research Institute de Barcelona. Hospital Clínico. IDIBAPS. Barcelona

Treatment of bipolar II disorder with lamotrigine

Resumen

Introducción. Se analiza la efectividad y seguridad de la lamotrigina en el tratamiento de pacientes bipolares de tipo II.

Pacientes y métodos. Un total de 17 pacientes con trastorno bipolar II según criterios DSM-IV con antecedentes de respuesta insuficiente al tratamiento con litio u otros eutimizantes dieron su consentimiento para recibir lamotrigina para el tratamiento de su enfermedad. La respuesta se evaluó con la Escala de Manía de Young (YMRS), Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS-17) y la versión modificada de la Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar (CGI-BP-M) a lo largo de 6 meses.

Resultados. Completaron los 6 meses de seguimiento 12 pacientes. Hubo tres abandonos por efectos secundarios (dos por exantema de escasa gravedad que desapareció al interrumpir el tratamiento y uno por vómitos) y dos por falta de eficacia. La dosis media de lamotrigina de los pacientes que completaron el estudio fue de $202,1 \pm 64,4$ mg/día. Se produjo una mejoría significativa en las escalas HDRS-17 ($p = 0,004$) y las subescalas de depresión ($p = 0,002$) y general ($p = 0,002$) de la CGI-BP-M.

Conclusiones. Este estudio confirma los hallazgos de estudios previos respecto al perfil predominantemente antidepressivo de la lamotrigina y su potencial terapéutico en el trastorno bipolar II.

Palabras clave: Trastorno bipolar II. Lamotrigina. Depresión. Ensayo clínico.

Summary

Introduction. This study analyzes the effectiveness and safety of lamotrigine in the treatment of bipolar II disorder.

Patients and methods. Seventeen patients with DSM-IV bipolar II disorder with a history of poor response to lithium or other mood-stabilizers gave their consent to be treated with lamotrigine. They were followed-up for 6 months and assessed with the Young Mania Scale (YMRS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) and the modified version of the Global Clinic Impression Scale for Bipolar Disorder (CGI-BP-M).

Results. Twelve patients completed the study. Three patients dropped out due to side effects (two because of mild rash, which vanished after treatment was discontinued and one because of vomiting) and two due to lack of efficacy. The mean dose of lamotrigine for patients completing the study was 202.1 ± 64.4 mg/day. There was a significant improvement in HDRS-17 scores ($p = 0.004$) and the depressive ($p = 0.002$) and overall ($p = 0.002$) subscales of the CGI-BP-M.

Conclusions. This study confirms previous findings concerning the antidepressant profile of lamotrigine and its potential effectiveness in bipolar II disorder.

Key words: Bipolar II disorder. Lamotrigine. Depression. Clinical trial.

INTRODUCCIÓN

Contra la opinión generalizada de que el trastorno bipolar de tipo II es simplemente una forma atenuada o leve de la clásica psicosis maniaco-depresiva o trastorno bipolar tipo I, diversos estudios han demostrado que su

curso longitudinal se caracteriza por un mayor número de episodios¹, particularmente depresivos², mayor porcentaje de cicladores rápidos³ y de patología psiquiátrica asociada⁴ y mayor riesgo de suicidio⁵. Sorprende, por consiguiente, la escasez de estudios centrados en el tratamiento de este trastorno. Un seguimiento de 2 años demostró que un tratamiento apropiado puede cambiar radicalmente el pronóstico⁶, reduciendo el número de recaídas de forma significativa. La clave sería la utilización de estabilizadores del humor y antidepressivos, evitando en lo posible el uso de tricíclicos⁷.

La lamotrigina es un fármaco indicado en el tratamiento de la epilepsia parcial y generalizada tanto en adultos como en niños⁸. Su mecanismo de acción fundamental es el bloqueo de los canales de sodio de la membrana neuronal,

Correspondencia:

Eduard Vieta
 Director Programa de Trastornos Bipolares
 Departamento de Psiquiatría
 Hospital Clínico de Barcelona
 Villarroel, 170
 08036 Barcelona
 Correo electrónico: EVIETA@clinic.ub.es

reduciendo la liberación de aminoácidos excitatorios como el glutamato, aunque otros mecanismos podrían también estar implicados tanto en su actividad antiepiléptica como en sus efectos sobre el estado de ánimo. A partir de la experiencia acumulada con otros fármacos antiepilépticos que han demostrado poseer propiedades estabilizadoras del humor, como la carbamazepina y el valproato, diversos grupos de investigadores han estudiado la eficacia de la lamotrigina en el trastorno bipolar. Un estudio demostró que la lamotrigina era eficaz en el tratamiento de la fase depresiva de la enfermedad⁹ y otro que tenía propiedades profilácticas en bipolares con ciclación rápida³. Este último estudio sugería que la lamotrigina podría ser particularmente eficaz en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar II. Para confirmar esta hipótesis, el presente estudio analizó la respuesta de una serie de pacientes diagnosticados de trastorno bipolar II tras el tratamiento con lamotrigina a lo largo de un período de 6 meses.

MÉTODOS

Un total de 17 pacientes que cumplían los criterios diagnósticos del DSM-IV para trastorno bipolar de tipo II dieron su consentimiento para participar en el estudio. En su mayor parte (n = 13) la respuesta al litio o a otros antiepilépticos había sido insatisfactoria; en otros casos la elección de la lamotrigina se efectuó por contraindicaciones de otros fármacos o preferencia del paciente. El diseño del estudio fue abierto, observacional y prospectivo a lo largo de 6 meses. La respuesta al tratamiento fue evaluada mediante la versión española de la Escala de Manía de Young (YMRS)¹⁰, la Escala de Hamilton para la Depresión (HDRS)¹¹ y la Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada (CGI-BP-M)¹². En cada visita se evaluó, asimismo, la aparición de efectos adversos y el uso de medicación concomitante. En todos los casos la lamotrigina se introdujo de forma escalonada, dado que se ha demostrado que de este modo se reduce el riesgo de aparición de exantema⁸, a un ritmo de incremento de dosis de 25 mg/semana. La dosis final se individualizó para cada paciente atendiendo a criterios de eficacia y tolerabilidad, manteniendo como referencia la dosis de 200 mg/día como dosis diana a tenor de lo observado en los estudios controlados¹³. Durante el tratamiento con lamotrigina se procuró mantener inalterable la medicación concomitante que recibían los pacientes. Se realizó un análisis por intención de tratar con arrastre de la última puntuación en escalas (*last-observation-carried-forward*) para comparar con rigor el estado de los pacientes antes y después del tratamiento y el análisis estadístico se realizó a través de pruebas no paramétricas (Wilcoxon).

RESULTADOS

La composición de la muestra era de 17 pacientes bipolares II con sintomatología depresiva (n = 13), hipomaniaca (n = 2) o en remisión parcial (n = 2) que mostraban una

respuesta insatisfactoria, desde cualquier punto de vista (ineficacia, intolerancia, rechazo personal) a los tratamientos convencionales. El tratamiento concomitante se muestra en la **tabla 1**. La edad media de los pacientes fue de 41,1 ± 10,7. Había un predominio de mujeres (12,71 %).

Doce pacientes (71 %) completaron los 6 meses de seguimiento. Hubo tres abandonos por efectos secundarios (dos por exantema, que desapareció al interrumpir el tratamiento, y uno por vómitos) y dos por falta de eficacia. La dosis media de lamotrigina a los 6 meses fue de 160,3 ± 86,6 mg/día para el total de la muestra y de 202,1 ± 64,4 mg/día para los pacientes que completaron el estudio.

Para evaluar la eficacia del tratamiento se compararon las puntuaciones en las escalas HDRS y YMRS, y las subescalas de la CGI-BP-M (manía, depresión y curso longitudinal) entre la visita basal y la final, arrastrando los valores de los pacientes que abandonaron. Dicho análisis se realizó también en el subgrupo de pacientes que iniciaron el tratamiento durante un episodio depresivo, que eran la mayoría.

Para el total de la muestra se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones iniciales y finales de la escala HDRS (p = 0,004) y las subescalas de la CGI-BP-M de depresión (p = 0,002) y de curso longitudinal (p = 0,002) tal como señala la **figura 1**. No hubo diferencias en la escala YMRS y la subescala de manía de la CGI-BP-M. Diez de los 13 pacientes que iniciaron el tratamiento durante una fase depresiva mostraron mejoras superiores al 50 % de la puntuación basal en la escala HDRS, lo que implica un porcentaje de respondedores del 76,9 %. Sin embargo, puesto que uno de los pacientes respondedores presentó en realidad un viraje hacia la hipomanía, con una puntuación de 17 puntos en la YMRS, la cifra real de respondedores sería de 9:13, es decir, un 69,2 %. Aplicando el criterio de remisión estricto de presentar una puntuación tanto en la YMRS como en la HDRS de 8 puntos o menos, al final del seguimiento había siete pacientes en remisión (41,2 %), seis de los cuales habían iniciado el tratamiento durante una fase depresiva y uno estando eutímico. La **figura 2** ilustra estos datos.

Los efectos adversos acaecidos durante el estudio se muestran en la **tabla 2**. Diez pacientes (58,8 %) muestran algún efecto secundario, el más frecuente de los cuales

TABLA 1. Medicación concomitante que tomaron los pacientes durante el estudio

	N	%
Litio	6	35,3
Loracepam	6	35,3
Valproato	4	23,5
Carbamazepina	2	11,8
Clonacepam	2	11,8
Topiramato	1	5,9
Paroxetina	1	5,9
Venlaxafina	1	5,9
Quetiapina	1	5,9
Ninguna	5	29,4

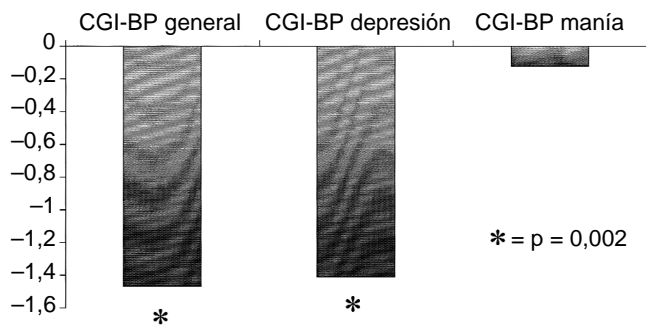


Figura 1. Promedio de reducción de puntuaciones de la CGI-BP-M después de la administración de lamotrigina.

fue la cefalea. Dos pacientes presentaron un exantema que se resolvió sin complicaciones al interrumpir el tratamiento. Además de estas dos interrupciones, un tercer paciente abandonó la medicación por intolerancia relacionada con náuseas y vómitos. Un paciente presentó un viraje hacia la hipomanía y fue retirado del estudio, aunque se consideró como falta de respuesta al tratamiento. El viraje, sin embargo, se ha añadido a la tabla como posible efecto secundario o relacionado con la medicación.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio confirman la observación de Calabrese et al. (1999 y 2000) de que la lamotrigina podía tener propiedades antidepresivas y estabilizadoras del humor en pacientes bipolares, aunque dichos estudios observan específicamente un efecto antidepresivo en pacientes bipolares I deprimidos y un efecto preventivo sobre las fases depresivas en bipolares II con ciclación rápida, respectivamente. Por tanto, nuestro estudio proporciona datos de la eficacia y la seguridad de la lamotrigina en una indicación que estrictamente aún no había sido estudiada, aunque los resultados son claramente concordantes con los de los estudios previos.

Existen, sin embargo, importantes limitaciones que obligan a ser extremadamente cauto en las conclusiones

TABLA 2. Efectos adversos aparecidos durante el tratamiento con lamotrigina

	N	%
Ninguno	7	41,2
Cefalea	4	23,5
Náusea	3	17,6
Mareo	2	11,8
Somnolencia	2	11,8
Astenia	2	11,8
Exantema	2	11,8
Vómitos	1	5,9
Ansiedad	1	5,9
Visión borrosa	1	5,9
Viraje hipomaniaco	1	5,9

que pudieran derivarse de nuestro estudio. La primera, y fundamental, es el diseño abierto y no controlado que impide conocer la sensibilidad intraensayo y abre la puerta a un posible efecto placebo. La segunda, y no menos importante, es la simultaneidad con otros tratamientos que, aunque prácticamente no fueron modificados durante el estudio, pudieron contribuir a los resultados. La tercera limitación obvia es el tamaño de la muestra, más acusada en pacientes que iniciaron el estudio durante una fase hipomaniaca o en remisión parcial. Por último, el cumplimiento de la medicación no fue verificado por ninguna técnica de laboratorio, sino que se basó en la información proporcionada por el paciente y sus familiares.

A pesar de las limitaciones mencionadas, pensamos que nuestro estudio aporta una información relevante desde el punto de vista clínico. Aunque la eficacia de un fármaco se demuestra mucho mejor al compararlo con placebo, la simple existencia del placebo en el diseño de un estudio sesga automáticamente la población en estudio, seleccionando indirectamente a los pacientes más predispuestos y generalmente menos graves. Los ensayos clínicos controlados, además, excluyen sistemáticamente a los pacientes con riesgo suicida, con trastornos comórbidos o polimedicados. En este sentido nuestro estudio es más cercano a la realidad clínica y sus resultados, posiblemente, más generalizables.

De nuestro estudio parecen desprenderse dos conclusiones respecto a la eficacia de la lamotrigina en bipolares II: la lamotrigina parece mejorar los síntomas depresivos de los pacientes que iniciaron el tratamiento durante una fase depresiva y los beneficios del tratamiento parecen extenderse más allá de la fase aguda, con una mejoría del curso de la enfermedad evaluada mediante la subescala específica CGI-BP-M a los 6 meses. Nuestros datos son insuficientes para extraer ninguna conclusión en los pacientes hipomaniacos dado su escaso número. Puede deducirse que los investigadores fueron más proclives a reclutar pacientes deprimidos que hipomaniacos, probablemente como consecuencia de los datos previos negativos de la eficacia de la lamotrigina en la manía, no publicados, y los positivos en la depresión⁹. Un dato que, desde nuestro punto de vista, infunde cierto

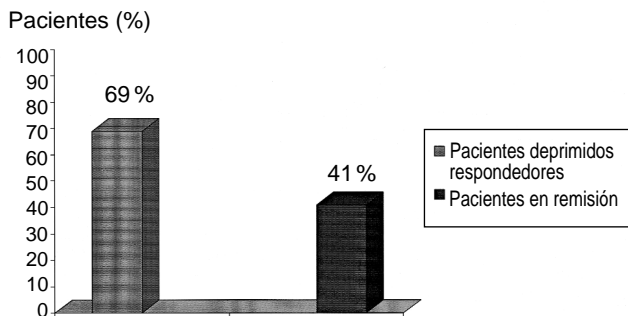


Figura 2. Porcentaje de respuesta y remisión a los 6 meses por intención de tratar de los pacientes que iniciaron el estudio en fase depresiva.

optimismo, es el hallazgo de que un 41,2% de los pacientes se hallaba en remisión a los 6 meses. Teniendo en cuenta que los pacientes reclutados eran en su mayor parte resistentes o intolerantes a los tratamientos convencionales, esta cifra parece bastante prometedora.

La dosis media de lamotrigina fue de 202 mg/día, en consonancia con la dosis media utilizada en estudios previos^{3,13}. Se realizó una titulación lenta de 25 mg/semana en la mayor parte de los casos para evitar o reducir en lo posible el riesgo de reacciones exantemáticas. Tras el período de titulación, la mayor parte de los pacientes tomaron la lamotrigina en una sola dosis matinal de 200 mg/día. El rango de dosis utilizado fue de 25 a 325 mg; se incluye a los pacientes que abandonaron prematuramente el estudio y de 100 a 325 si nos referimos exclusivamente a los que llegaron a los 6 meses de seguimiento.

La lamotrigina se mostró como un fármaco bien tolerado, aunque se produjeron tres abandonos por efectos secundarios. En dos casos la interrupción se produjo por la aparición de un exantema cutáneo que remitió espontáneamente a las 48 horas de la retirada del fármaco y que en ambos casos fue de escasa gravedad. Aunque se ha descrito la aparición de exantema en aproximadamente un 10% de los pacientes tratados con lamotrigina (lo que coincide con nuestro estudio), raramente éste resulta de extrema gravedad⁸. Los casos de exantema grave son extremadamente raros y se han relacionado con dosificaciones altas y bruscas, combinaciones con valproato, y más frecuentemente en niños. En cualquier caso, en nuestro estudio seguimos la norma de retirar el tratamiento ante la aparición de cualquier forma de reacción cutánea. Respecto a otros efectos secundarios, su incidencia fue también comparable a la observada en muestras de pacientes epilépticos⁸ y bipolares^{3,13}. Otra cuestión relevante en el tratamiento de pacientes bipolares deprimidos es el riesgo de viraje hipomaniaco asociado al tratamiento. Dicho riesgo ha sido asociado a ciertos tratamientos antidepressivos¹⁴, pero no fue superior al placebo en el estudio de Calabrese et al. (1999a). En nuestra muestra hubo un solo caso (5,9%), lo que supone una cifra similar a la observada en el citado estudio, que fue del 8% en los pacientes tratados con 200 mg/día.

Como conclusión creemos que este estudio aporta, a pesar de sus limitaciones, datos suficientes de la eficacia a corto y largo plazo de la lamotrigina en pacientes bipolares II, particularmente para aquellos que inician el tratamiento durante una fase depresiva. Hasta la fecha pocos estudios se han centrado en analizar el tratamiento del trastorno bipolar II¹⁵. De confirmarse en ensayos clínicos randomizados, los resultados de nuestro estudio apuntarían hacia la lamotrigina como una alternativa muy interesante en el tratamiento a corto y largo plazo del trastorno bipolar II. Otros aspectos en los que se debería profundizar es hasta qué punto sería más conveniente un tratamiento combinado (con litio, por ejemplo) y hasta qué punto la eficacia de la lamotrigina en la depresión bipolar se extiende a la prevención de la conducta suicida como parece ocurrir en el caso del litio¹⁶.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido posible gracias al apoyo del Stanley Medical Research Institute (Bethesda, Estados Unidos) y la Marató de TV3 (012510).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vieta E, Gastó C, Otero A, Nieto E, Vallejo J. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry* 1997;38(2):98-101.
2. Ayuso-Gutiérrez JL, Ramos Brieva JA. The course of manic-depressive illness. A comparative study of bipolar I and bipolar II patients. *J Affect Disord* 1982;4:9-14.
3. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 study group. *J Clin Psychiatry* 2000;61(11):841-50.
4. Vieta E, Colom F, Martínez-Arán A, Benabarre A, Reinares M, Gastó C. Bipolar II disorder and comorbidity. *Compr Psychiatry* 2000;41(5):339-43.
5. Rihmer Z, Rutz W, Pihlgren H. Depression and suicide on Gotland. An intensive study. An intensive study of all suicides before and after a depression-training programme for general practitioners. *J Affect Disord* 1995;35(4):147-52.
6. Vieta E. Diagnosis and classification of psychiatric disorders. En: Sussman N, editor. *Anticonvulsivants in Psychiatry*. Worcester: Royal Society of Medicine Press Limited, 1999; p. 3-16.
7. Vieta E. Abordaje actual de los trastornos bipolares. Barcelona: Masson, 1999b.
8. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998;18(4):281-96.
9. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD, for the Lamictal 602 Study Group. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999a;60:79-88.
10. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, García M, Reinares M, Torrent C, et al. Versión española de una escala de evaluación de la manía: validez y fiabilidad de la escala de Young. *Med Clin* 2002;119:366-71.
11. Hamilton M. A rating score for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
12. Vieta E, Torrent C, Martínez-Arán A, Colom F, Reinares M, Benabarre A, et al. Una escala sencilla de evaluación del curso del trastorno bipolar: la CGI-BP-M. *Actas Esp Psiquiatr* 2002;30:301-4.
13. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Keck PE Jr, et al. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1999b;156(7):1019-23.
14. Peet M. Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994;164(4):549-50.
15. Vieta E, Gastó C, Colom F, Reinares M, Martínez-Arán A, Benabarre A, et al. Role of risperidone in bipolar II: an open 6-month study. *J Affect Disord* 2001;67:213-9.
16. Tondo L, Hennen J, Baldessarini RJ. Lower suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104(3):163-72.