



Capítulo 48/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

USO DE FÁRMACOS ANTIÉPILEPTICOS EN PSIQUIATRÍA

Trabajamos para su tranquilidad...

Uso de fármacos antiepilépticos en psiquiatría

Michael J. Ostacher, MD, MPH, MMSc
Honor Hsin, MD, PhD

Puntos clave

- Una «hipótesis del encendido neuronal» (kindling) de la inestabilidad del estado de ánimo condujo a la búsqueda de fármacos anticonvulsivos que puedan mejorar el curso de la enfermedad en el trastorno bipolar (TBP).
- El valproato semisódico (valproato) y la carbamacepina (de liberación prolongada) son eficaces en el tratamiento de la manía aguda.
- La lamotrigina es eficaz en la prevención de las recidivas de un nuevo estado de ánimo en el TBP, especialmente la depresión mayor.
- El riesgo de desarrollar síndrome del ovario poliquístico es elevado en las mujeres en edad fértil con TBP tratadas con valproato semisódico.
- Otros anticonvulsivos (como la gabapentina, el topiramato, la zonisamida, la pregabalina, la tiagabina y la oxcarbacepina) no han sido eficaces en el tratamiento del TBP, empeoran el curso de la enfermedad o no hay datos de estudios aleatorizados que apoyen su uso; ninguno puede recomendarse para el tratamiento de cualquier fase del TBP.

Perspectiva general: contexto histórico

Se han puesto muchas esperanzas en la utilidad de los anticonvulsivos en el tratamiento del trastorno bipolar (TBP), pero en esta esperanza hay una advertencia. En los años ochenta, la investigación sobre el TBP (especialmente el trabajo de Robert Post, MD, en los National Institutes of Mental Health [NIMH]) puso de manifiesto que la inestabilidad del estado de ánimo que caracteriza la enfermedad se parece a las características de la epilepsia, y se desarrollaron hipótesis sobre los orígenes fisiopatológicos del TBP.^{1,2} Post y otros han indicado que un modelo del estrés del encendido neuronal puede ser responsable de la aparición de episodios del estado de ánimo, y que el empeoramiento de la evolución de la enfermedad con el tiempo puede deberse tanto a fenómenos de encendido neuronal como de sensibilización.^{1,2} Estas hipótesis llevaron directamente al uso de la carbamacepina (eficaz como tratamiento para las convulsiones parciales) para el tratamiento de la manía y, posteriormente, al uso del valproato en el TBP. En el TBP se han utilizado muchos anticonvulsivos (con diferentes mecanismos para reducir las convulsiones en la epilepsia), pero solo tres –el valproato, la lamotrigina y la carbamacepina– han demostrado su eficacia en cualquier fase de la enfermedad.

Aunque el tratamiento anticonvulsivo en el TBP sigue siendo atractivo, su uso histórico ha superado con frecuencia el límite basado en la evidencia. El uso de la gabapentina como un tratamiento para el TBP se hizo popular en los años noventa, impulsado en parte por las cualidades favorables del fármaco: no es necesario el seguimiento analítico, pocas interacciones con otros fármacos, metabolismo simple y la percepción de una buena

tolerabilidad. Siguió utilizándose aunque los estudios demostraron su ineficacia para la manía (la gabapentina fue significativamente peor que placebo como tratamiento complementario para la manía). Finalmente, Pfizer Incorporated (que había adquirido Warner-Lambert, la empresa que comercializaba inicialmente la gabapentina) resolvió una demanda civil y criminal de 430 millones de dólares con el Justice Department de EE. UU. por la comercialización inadecuada del fármaco.³ Aunque la hipótesis del encendido neuronal para explicar la fisiopatología del TBP no se ha abandonado, hay pocas evidencias que la apoyen.⁴ En el Collaborative Study of Depression de los NIMH no se encontraron pruebas del acortamiento de la duración del ciclo en una cohorte de pacientes (seguidos de forma prospectiva) con TBP.⁵

Es probable que la eficacia de los anticonvulsivos en el TBP sea independiente de su eficacia en la epilepsia porque es posible que los mecanismos de mejora del estado de ánimo y prevención de las recaídas no sean los mismos que subyacen en la prevención de las convulsiones. Es poco probable que la inhibición de los canales de sodio sea el principal mecanismo subyacente de la eficacia de estos compuestos en el TBP, por ejemplo, ya que los fármacos de la familia de la carbamacepina de nueva generación y muchos otros anticonvulsivos no han sido eficaces en el TBP.⁶ Los posibles mecanismos de acción comunes a los tres fármacos que se utilizan actualmente comprenden la inhibición del reciclaje de fosfatidilinositol, la inhibición de la señalización de la glucógeno sintasa 3- β y/o la inhibición de las histonas desacetilasas, que culminan en la modulación de la plasticidad sináptica y/o los mecanismos de supervivencia neuronal.⁷ Sin embargo, en este momento estas hipótesis son especulativas, y todavía no están claros los mecanismos biológicos de la terapia anticonvulsiva en el TBP.

Ácido valproico

La eficacia del ácido valproico en la manía aguda se ha establecido en varios estudios aleatorizados y controlados con placebo en los que se ha observado que el valproato semisódico es un tratamiento eficaz y seguro para los episodios maníacos, incluso en casos en los que el tratamiento anterior con litio había fracasado.^{8,9} En un estudio aleatorizado y abierto de 300 pacientes con manía aguda, no se encontró ninguna diferencia con el litio en cuanto a la remisión de la manía o la tolerancia a las 12 semanas.¹⁰ En un metaanálisis de varios tratamientos antimaníacos diferentes se observó que el valproato era ligeramente (pero no de forma significativa) menos eficaz que el litio y ligeramente mejor tolerado (aunque, como clase, los antipsicóticos fueron en general más eficaces que los anticonvulsivos y el litio en el tratamiento de la manía aguda).¹¹ La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el valproato semisódico como tratamiento para la manía aguda. También parece que existe una relación lineal entre la concentración sérica de valproato y la respuesta de los síntomas, y la dosis objetivo con una respuesta óptima en la manía aguda es superior a 94 $\mu\text{g/ml}$.¹²

La FDA no ha aprobado el valproato para el tratamiento de mantenimiento del TBP; de hecho, hay cada vez más evidencias en contra de este uso. En el mayor estudio sobre el valproato para el mantenimiento del TBP realizado hasta la fecha ($n = 372$) no se observaron diferencias entre el valproato, el litio y placebo según el criterio de valoración principal (tiempo transcurrido hasta cualquier episodio del estado de ánimo) durante hasta 1 año.¹³ Más recientemente, en un gran estudio aleatorizado, abierto (el estudio BALANCE; $n = 330$),

se compararon las monoterapias con valproato y litio en el mantenimiento del TBP con una combinación de litio y valproato, durante hasta 2 años.¹⁴ En este innovador estudio el criterio principal de valoración fue la intervención del médico en un episodio del estado de ánimo, y hubo un período de adaptación inicial en el que los pacientes fueron estabilizados con ambos fármacos antes de la asignación al azar a los diferentes grupos de mantenimiento, lo que aseguró la tolerancia del paciente a los dos fármacos. En el estudio se descubrió que los pacientes del grupo del litio y valproato combinados eran significativamente menos propensos a las recidivas que los del grupo de valproato solo, y tenían la misma propensión a las recidivas que los pacientes del grupo de litio solo. El estudio no fue diseñado para comparar las monoterapias con valproato y litio directamente, aunque parece que la monoterapia con litio fue más eficaz que el valproato solo. Por tanto, la monoterapia con valproato no se recomienda para el tratamiento de mantenimiento del TBP. En los pacientes del grupo de valproato solo, el estudio indica que añadir litio para el mantenimiento puede tener un posible efecto beneficioso, aunque la cuestión sigue siendo si los pacientes deben tratarse solo con litio en primer lugar. Es interesante que los mismos investigadores que demostraron una función del valproato semisódico en el tratamiento de la manía aguda realizaran un segundo estudio aleatorizado, doble ciego, del mismo fármaco en el mismo entorno, y posteriormente no encontraran diferencias entre el valproato semisódico y placebo en la manía aguda.¹⁵ Los investigadores atribuyeron esta discrepancia a las diferencias metodológicas del diseño del estudio (dosis menor de los fármacos, permitir la terminación temprana del estudio, uso más liberal de fármacos complementarios y asignación al azar a razón de 2:1 a favor del fármaco de estudio); sin embargo, puesto que existen otras opciones bien establecidas para el tratamiento de la manía aguda y la terapia de mantenimiento del TBP, uno se pregunta si el uso general del valproato para cualquier fase del TBP debería ser limitado.

Los anticonvulsivos, incluido el valproato, suelen considerarse más eficaces en los ciclos rápidos que el litio, pero es posible que este no sea el caso. En un estudio riguroso y ambicioso doble ciego, los pacientes con ciclos rápidos se estabilizaron de forma abierta con litio y valproato semisódico, luego se asignaron al azar de forma doble ciega al grupo de litio o al grupo de valproato semisódico y se hizo un seguimiento prospectivo.¹⁶ No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el tiempo transcurrido hasta el abandono o hasta la psicofarmacología adicional.

Por último, no hay datos suficientes que apoyen la utilidad del valproato en la depresión bipolar aguda. En dos metaanálisis independientes de cuatro estudios aleatorizados, controlados con placebo, se observó una posible eficacia en los síntomas depresivos agudos del TBP, pero el tamaño de los estudios era muy pequeño (n = 9-28).^{17,18} Es necesario reproducir estos resultados antes de que el valproato pueda recomendarse para esta indicación.

Lamotrigina

La lamotrigina representa un avance significativo en el tratamiento a largo plazo de la depresión bipolar, especialmente teniendo en cuenta la carga destacada de la depresión y las recidivas depresivas en el TBP.¹⁹⁻²³ Se ha aprobado para el tratamiento de mantenimiento del TBP, y es eficaz en comparación con placebo en los estudios de mantenimiento.²⁴ En los estudios a largo plazo se ha observado una disminución general de las recidivas depresivas

bipolares en comparación con placebo. En un estudio clave en el que los pacientes que habían estado deprimidos recientemente fueron estabilizados primero con lamotrigina y asignados aleatoriamente a recibir tratamiento de mantenimiento con lamotrigina, litio o placebo, las tasas de respuesta global sostenida fueron del 57% en el grupo de lamotrigina, del 46% en el grupo de litio y del 45% en el grupo placebo; esto indica que la lamotrigina es eficaz en la prevención de las recaídas de la depresión en comparación con placebo.²¹ Sin embargo, es importante tener en cuenta que una proporción sustancial (43%) de los pacientes bipolares que siguieron con lamotrigina no tenían protección frente a las recaídas de la depresión.

Por otro lado, la evidencia de la eficacia de la lamotrigina en el tratamiento de la depresión bipolar aguda sigue siendo limitada. En ningún estudio individual del fármaco en la depresión bipolar aguda se ha descubierto que sea mejor que placebo según el criterio principal de valoración.²⁵ En un estudio muy referenciado se observó que, aunque la lamotrigina no fue estadísticamente diferente de placebo según las puntuaciones totales de la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), fue superior según otras medidas, como la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) y la escala Clinical Global Impression Improvement (CGI-I).¹⁹

Este efecto nunca se ha reproducido en estudios individuales, pero en un metaanálisis y una metarregresión de los datos individuales agrupados de los cinco estudios de la lamotrigina en la depresión bipolar aguda (TBP tipos I y II) se observó que la respuesta (definida como una disminución de las puntuaciones $\geq 50\%$) tanto en la HDRS como en la MADRS era significativamente mayor que con placebo.²⁶ Sin embargo, la magnitud del efecto fue pequeña y el número que era necesario tratar fue de aproximadamente 11, un hallazgo que los autores señalan como los «márgenes» de la utilidad clínica. La remisión fue mayor que con placebo en la MADRS, pero no en la HDRS. El efecto antidepresivo de la lamotrigina fue mayor en los sujetos con depresión más grave en un análisis de subgrupos. Estos datos indican que es probable que cualquier beneficio potencial de la lamotrigina en la depresión aguda sea pequeño, excepto quizás en los pacientes con depresión grave. Hay que destacar que el estudio de la lamotrigina para el mantenimiento en la depresión bipolar se diseñó para el seguimiento de los pacientes después de haberse estabilizado primero con lamotrigina tras un episodio depresivo agudo;²¹ en conjunto, estos estudios indican que los pacientes que responden a la lamotrigina durante la depresión bipolar aguda deben seguir con este fármaco para el tratamiento de mantenimiento, y que los pacientes más propensos a responder son los que están más deprimidos.

Se realizó un pequeño estudio aleatorizado doble ciego en el que se comparó la lamotrigina con placebo como fármacos complementarios del litio en pacientes bipolares con depresión aguda, y se demostró que las puntuaciones de la MADRS al final de la semana 8 eran significativamente mejores con lamotrigina más litio que con litio solo.²⁷ Sin embargo, para participar en el estudio los pacientes tenían que estar deprimidos a pesar de haber tomado dosis terapéuticas de litio durante al menos 2 semanas (la mayoría lo habían estado tomando durante al menos 3 meses), lo que indica que probablemente en esta población de estudio había más sujetos que no respondían a la monoterapia con litio. Además, en el estudio solo participaron 124 pacientes, y es necesario reproducirlo. En el seguimiento posterior de estos pacientes se demostró que la lamotrigina más litio era aproximadamente tan eficaz como el litio solo para prevenir las recaídas del estado de ánimo o las recaídas hasta 68 semanas; sin embargo, el pequeño tamaño de la muestra y el diseño del estudio impidieron hacer análisis estadísticos formales.²⁸ En este punto, la evidencia de cualquier beneficio adicional del

tratamiento combinado con lamotrigina y litio para el TBP, en comparación con cualquiera de estos fármacos solo, sigue siendo limitada.

No se ha demostrado que la lamotrigina sea eficaz para el tratamiento agudo de la manía. El metaanálisis de varios tratamientos farmacológicos en la manía también indicó que la lamotrigina no es más eficaz que placebo en el tratamiento de la manía aguda.¹¹ En ningún estudio se ha observado un beneficio de la lamotrigina en la prevención de los episodios maníacos; sin embargo, el análisis agrupado reveló un efecto pequeño, pero significativo, en la prevención de la manía.^{21,24,29} Aunque la lamotrigina es más eficaz que el litio en la prevención de los episodios depresivos, el litio parece ser más eficaz que la lamotrigina en la prevención de los episodios maníacos.

No existen tratamientos validados para la depresión bipolar resistente al tratamiento, pero se realizó un estudio pequeño, aleatorizado y abierto de la lamotrigina, la risperidona o el inositol en sujetos que tenían depresión a pesar de haberse hecho intentos con dos antidepresivos estándar consecutivos a las dosis y duración adecuadas, como parte del Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD).³⁰ Un proceso de aleatorización equilibrado permitió que los sujetos se asignaran al azar a uno de los grupos de tratamiento del estudio. Aunque no se encontraron diferencias en las primeras comparaciones de los grupos (n = 66), en un análisis secundario, post hoc, se observó una recuperación sostenida durante 8 semanas en el 23,8% de los pacientes del grupo de lamotrigina, el 17,4% de los del grupo de inositol y el 4,6% de los del grupo de risperidona. Estos datos deben considerarse con cautela porque proceden de un análisis secundario, pero representan uno de los pocos estudios del tratamiento de la depresión bipolar resistente.

Carbamacepina

La carbamacepina fue el primer anticonvulsivo estudiado en el tratamiento de la manía. Se realizaron más de 19 estudios (la mayoría eran pequeñas series de casos o estudios abiertos) para evaluar la carbamacepina en el tratamiento de la manía, y hasta hace poco se utilizaba en el TBP a pesar de la escasa base científica para su uso. Más recientemente, en dos grandes estudios controlados con placebo se descubrió que la carbamacepina (en la forma de liberación prolongada) es eficaz para la manía aguda.^{31,32} El metaanálisis de diversos tratamientos con fármacos antimaniacos demostró que la carbamacepina es similar al valproato en el tratamiento de la manía aguda en términos de eficacia y aceptabilidad; sin embargo, todos los anticonvulsivos como clase fueron superados por los antipsicóticos atípicos.¹¹ No hay datos que demuestren directamente que la carbamacepina es un tratamiento de mantenimiento eficaz en el TBP. En un metaanálisis de cuatro estudios pequeños en los que se comparó la eficacia de la carbamacepina frente al litio en el mantenimiento del TBP se señaló una posible similitud en las tasas de recidivas, aunque esto fue atenuado por el hallazgo de que la carbamacepina se asociaba a un abandono significativo del estudio debido a los efectos adversos.³³ En la actualidad, no existen datos suficientes que indiquen que la carbamacepina es más eficaz en estos pacientes que cualquier otro tratamiento.

Farmacocinética, farmacodinámica, efectos adversos y control

Ácido valproico

El ácido valproico (ácido di-n-propilacético) es un anticonvulsivo no relacionado químicamente con otros fármacos psiquiátricos. Una de las preparaciones que más se utiliza es el valproato semisódico, un compuesto de valproato sódico y ácido valproico en una proporción molar 1:1. El valproato está disponible en forma de comprimidos (tanto de liberación retardada como prolongada), cápsulas, cápsulas con recubrimiento entérico, polvo y jarabe. Las distintas preparaciones se absorben de forma diferente y la ingestión de alimentos retrasa la absorción. Esto puede tener importancia cuando se cambia de una preparación a otra. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 2 y 4 h después de la ingestión de la preparación de liberación directa, y la semivida varía de 6 a 16 h. Más del 90% del ácido valproico plasmático está unido a proteínas. El momento de la administración está determinado por los posibles efectos secundarios y, si se tolera, se puede dosificar en una vez al día. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas que se utilizan generalmente para el tratamiento de la manía son las mismas que las utilizadas en la terapia anticonvulsiva (50-100 µg/ml), y la dosis diaria total necesaria para alcanzar estos valores varía de 500 mg a más de 1.500 mg, aunque un estudio señala una relación directa entre las concentraciones plasmáticas de valproato y la respuesta en la manía aguda, lo que indica valores óptimos en el tratamiento agudo de más de 90 µg/ml.¹²

El ácido valproico es metabolizado por el sistema CYP2D6 hepático, pero, a diferencia de la carbamacepina, no autoinduce su propio metabolismo. La administración concomitante de carbamacepina disminuye las concentraciones plasmáticas de ácido valproico, y los fármacos que inhiben el sistema CYP (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS]) pueden causar un aumento de los valores del ácido valproico. Se sabe que el valproato aumenta las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, por lo que se recomienda reducir la dosis de lamotrigina en los pacientes que toman valproato. Los efectos secundarios iniciales frecuentes relacionados con la dosis comprenden náuseas, temblores y letargo. La irritación gástrica y las náuseas pueden reducirse dividiendo la dosis o utilizando preparaciones con recubrimiento entérico. El ácido valproico se ha asociado a insuficiencia hepática potencialmente mortal, que suele producirse en los primeros 6 meses de tratamiento y es más frecuente en los niños menores de 2 años y en las personas con hepatopatía preexistente. Puede producirse un aumento transitorio relacionado con la dosis de las enzimas hepáticas hasta en el 44% de los pacientes. Los cambios en la función hepática deben vigilarse estrechamente, y hay que advertir a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma de insuficiencia hepática (como malestar, debilidad, letargo, edema, anorexia o vómitos). También se han registrado varios casos de pancreatitis asociada al valproato, así como insuficiencia multiorgánica. Pueden producirse en cualquier momento durante el tratamiento. El ácido valproico puede producir efectos teratógenos, como espina bífida (1%) y otros defectos del tubo neural. Otros efectos secundarios potenciales son ganancia de peso, inhibición de la agregación plaquetaria, pérdida del cabello y reacciones dermatológicas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson).

También existe la inquietud de que el valproato puede causar anomalías endocrinas en las mujeres. Durante el STEP-BD se evaluó el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) en 230 mujeres como parte de un estudio auxiliar. Los criterios para el SOPQ se cumplen cuando la oligomenorrea (definida como ≤ 9 ciclos en el último año) coincide con al menos una característica del hiperandrogenismo (como hirsutismo, acné, alopecia de patrón masculino

o concentraciones séricas elevadas de andrógenos); en última instancia, esto puede aumentar el riesgo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer.³⁴ Joffe et al.³⁴ compararon la tasa de SOPQ de nueva aparición en las mujeres con TBP que tomaban valproato con la tasa en las que recibían otros anticonvulsivos y litio. Nueve (10,5%) de las 86 usuarias de valproato desarrollaron oligomenorrea por el tratamiento e hiperandrogenismo, en comparación con 2 (1,4%) de las 144 que no tomaban valproato. El riesgo relativo de desarrollar SOPQ con el valproato en comparación con los estabilizadores del estado de ánimo sin valproato fue de 7,5 (intervalo de confianza al 95%, 1,7-34,1; P = 0,02).³⁴ Por lo general, la oligomenorrea comenzaba en los primeros 12 meses tras el inicio del tratamiento.³⁴ Un análisis posterior reveló que la interrupción del valproato en mujeres con SOPQ asociado a este fármaco podría dar lugar a una mejora de las características reproductoras del SOPQ, ya que estos síntomas se resolvieron en tres de las cuatro mujeres que interrumpieron el tratamiento, pero persistió en las tres mujeres que continuaron con el valproato.³⁵

Debido al riesgo de SOPQ en mujeres en edad fértil que están expuestas a productos que contienen valproato, no se recomienda su uso como tratamiento de primera línea para el TBP en estas pacientes.

Lamotrigina

Originalmente, la lamotrigina se desarrolló y se aprobó para su uso como anticonvulsivo. No se conoce con precisión su mecanismo de acción en el TBP, pero parece que bloquea los canales del sodio dependientes del voltaje in vitro y reduce la liberación presináptica de glutamato.³⁶ Es un inhibidor débil de la dihidrofolato reductasa in vitro y en estudios en animales, pero en los estudios en seres humanos no se ha observado ningún efecto sobre las concentraciones de folato.³⁶ Se absorbe en 1-3 h y tiene una semivida de 25 h. Puede producir exantema, que no es grave en aproximadamente el 8% de los adultos, pero puede ser grave y requerir hospitalización en hasta un 0,5% de las personas tratadas con lamotrigina.³⁶ Debido a la posibilidad de síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica o angioedema, todos los exantemas deben considerarse potencialmente graves y deben controlarse cuidadosamente, y para minimizar los casos graves la dosis debe aumentarse a la velocidad que indica el prospecto. En un estudio aleatorizado y abierto sobre las precauciones para el exantema durante el uso de lamotrigina no se observó ningún beneficio de tomar otras precauciones dermatológicas (p. ej., evitar el uso de otros fármacos nuevos durante la titulación de la dosis), pero se observó una tasa general de exantema de alrededor del 8% y se descubrió que solo el 5,3% de los pacientes interrumpieron la lamotrigina debido a este efecto adverso.³⁷ La dosificación se ajusta de forma creciente en los pacientes que están tomando al mismo tiempo antiepilépticos que inducen el metabolismo de la lamotrigina, como la carbamacepina, y de forma descendente en los que toman al mismo tiempo antiepilépticos que pueden inhibir el aclaramiento del fármaco, como el valproato. No se conoce ninguna relación entre las concentraciones farmacológicas de lamotrigina y la respuesta en el TBP.

El seguimiento tras la comercialización ha revelado un mayor riesgo de anomalías fetales en los hijos de las mujeres expuestas a la lamotrigina al principio del embarazo, específicamente deformidades de hendidura oral.³⁶ En un estudio realizado en EE. UU. en 684 embarazos en los que las madres tomaban lamotrigina y ningún otro fármaco antiepiléptico, se produjeron

cinco casos de hendiduras orales en los lactantes (es decir, 7,3 de cada 1.000 casos).³⁸ Este valor es 10,4 veces superior (intervalo de confianza al 95%, 4,3-24,9) al de un grupo de comparación de lactantes no expuestos (donde la prevalencia fue de 0,7 por cada 1.000).³⁸ Sin embargo, en otros estudios a gran escala no se ha detectado una tasa tan elevada, y sigue siendo controvertido si el aumento de la tasa se debe a un sesgo de información.³⁹

Carbamacepina

La absorción y el metabolismo de la carbamacepina, un anticonvulsivo estructuralmente relacionado con los antidepresivos tricíclicos (ATC), son variables. Se absorbe rápidamente (las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 4-6 h). El 80% de la carbamacepina plasmática está unida a proteínas. La semivida oscila entre 13 y 17 h. Es metabolizada por el sistema hepático CYP2D6.

La carbamacepina induce las enzimas CYP, dando lugar a un aumento de la tasa de su propio metabolismo a lo largo del tiempo (así como a la de otros fármacos metabolizados por el sistema CYP), por lo que la dosis del fármaco debe controlarse midiendo las concentraciones séricas cada 2 o 3 meses y debe aumentarse si es necesario. La administración concomitante de carbamacepina con anticonceptivos orales, warfarina, teofilina, doxiciclina, haloperidol, ATC o ácido valproico hace que disminuya la concentración plasmática de estos otros fármacos. La administración de fármacos que inhiben el sistema CYP, como fluoxetina, cimetidina, eritromicina, isoniacida, antagonistas del calcio y propoxifeno, aumenta los valores plasmáticos de la carbamacepina. La administración de fenobarbital, fenitoína y primidona provoca una disminución de las concentraciones de carbamacepina a través de la inducción de las enzimas CYP.

Para su uso como anticonvulsivo, las dosis de carbamacepina varían generalmente de 400 a 1.200 mg/día, y las concentraciones plasmáticas terapéuticas son de 4 a 12 µg/ml. Se desconoce la relación entre los valores sanguíneos y la respuesta en la manía.

La carbamacepina produce con frecuencia letargo, sedación, náuseas, temblores, ataxia y alteraciones visuales durante la fase aguda del tratamiento. Algunos pacientes pueden desarrollar leucopenia leve o trombocitopenia durante esta fase, aunque normalmente no progresa. La carbamacepina causa una forma infrecuente, pero grave, de anemia aplásica o agranulocitosis –con una incidencia estimada de 2 a 5 por cada 100.000, lo que representa 11 veces la incidencia en la población general–. Aunque la gran mayoría de estas reacciones se producen durante los primeros 3 meses de tratamiento, se han observado algunos casos hasta 5 años después del inicio del tratamiento. Si el recuento de leucocitos cae por debajo de 3.000 células/mm³, el fármaco debe suspenderse.

La carbamacepina también se ha asociado a anomalías fetales, como riesgo de espina bífida (1%), bajo peso al nacer y microcefalia. También se ha demostrado que tiene efectos sobre la conducción cardíaca, ralentizando la conducción auriculoventricular. Otros efectos secundarios que se han observado son secreción inapropiada de hormona antidiurética con hiponatremia concomitante, disminución de las concentraciones de hormona tiroidea sin cambios en las concentraciones de hormona estimulante de la tiroides, reacciones dermatológicas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson) y hepatitis.

Debido a los efectos secundarios cardíacos, hematológicos, endocrinos y renales asociados a la carbamacepina, los pacientes deben iniciar el tratamiento con cuidado. Antes de prescribir el fármaco es necesario realizar una exploración física, un hemograma completo con recuento

de plaquetas y pruebas de las funciones hepática, tiroidea y renal. El hemograma completo (con plaquetas) y las pruebas de la función hepática deben repetirse cada 2-3 semanas durante los primeros 3-4 meses de tratamiento y una vez al año cuando la dosis se haya estabilizado. Deben evaluarse todas las anomalías en las pruebas mencionadas antes, especialmente la disminución de los neutrófilos y el sodio. Como los ATC, la carbamacepina comparte el riesgo de crisis hipertensiva cuando se administra junto con inhibidores de la monoaminoxidasa, por lo que esta combinación debe evitarse.

Otros anticonvulsivos

Oxcarbacepina

Se considera que la oxcarbacepina, un cetoanálogo de la carbamacepina, tiene menos efectos secundarios y menos interacciones farmacológicas que la carbamacepina, pero no hay evidencias de su eficacia en la manía. No se han publicado estudios controlados con placebo de este fármaco en adultos con TBP, y, en el único estudio controlado con placebo, doble ciego, en niños y adolescentes con TBP, no se encontraron diferencias entre el fármaco y placebo.⁴⁰ Hay algunos estudios pequeños en los que se comparó la oxcarbacepina con otros fármacos antimaníacos, pero no se detectaron diferencias en cuanto a su eficacia.⁴¹ Debido a que ya está disponible como genérico, es poco probable que alguna vez se completen los estudios definitivos de este fármaco para el TBP.

Gabapentina

Durante un tiempo la gabapentina fue un tratamiento popular para la manía, probablemente debido a la percepción de una buena tolerabilidad y facilidad de uso, y por la comercialización intensiva por parte del fabricante del fármaco, Warner-Lambert. En dos estudios doble ciego no se pudieron detectar los efectos antimaníacos o antidepresivos de la gabapentina (sin embargo, en uno de ellos se observó un efecto antidepresivo de la lamotrigina).⁴² En un estudio controlado con placebo, doble ciego, de la gabapentina complementaria en la manía aguda, la respuesta antimaníaca al placebo fue estadísticamente más significativa que al fármaco.⁴³ La evidencia actual no apoya el uso de la gabapentina en ninguna fase del TBP.

Levetiracetam

El levetiracetam es un tratamiento complementario para las convulsiones parciales complejas, y su mecanismo de acción antiepiléptico sigue siendo desconocido. Se han obtenido resultados mixtos en varios estudios abiertos de la monoterapia o la terapia complementaria en la manía bipolar. En un estudio abierto, una proporción de los sujetos mostraron un empeoramiento notable del estado de ánimo.⁴⁴ Recientemente, en un estudio aleatorizado, doble ciego, del levetiracetam complementario frente al placebo en el tratamiento de la depresión bipolar aguda no se observó ninguna diferencia entre los dos grupos en el cambio promedio de la puntuación en la HDRS en la semana 6.⁴⁵ En este momento, se necesitan más pruebas para determinar la seguridad y la eficacia del compuesto antes de que pueda ser utilizado en el TBP.

Pregabalina

La pregabalina se une a los canales del calcio dependientes del voltaje, y se utiliza en el tratamiento de la fibromialgia y el dolor neuropático. También se ha aprobado en Europa, pero no en EE. UU., para el tratamiento de la ansiedad. En un metaanálisis reciente de estudios controlados, aleatorizados, del trastorno de ansiedad generalizada se observó un efecto pequeño, pero estadísticamente significativo, de la pregabalina en la Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), en comparación con placebo.⁴⁶ Para el TBP, en un estudio abierto se observó que el uso de la pregabalina complementaria en pacientes bipolares resistentes al tratamiento mejoró el estado de ánimo en el 41% de los sujetos, medido por la Clinical Global Impression–Bipolar (CGI-BP), pero estos datos son preliminares.⁴⁷ Los autores del estudio también citaron un estudio controlado con placebo, doble ciego, no publicado, realizado por Pfizer, Inc., en el que no se encontraron diferencias entre la pregabalina y placebo en el tratamiento de la manía aguda. Por tanto, se necesitan más datos para recomendar el uso de la pregabalina en el tratamiento del TBP, aunque hay pruebas sustanciales que apoyan su uso en el trastorno de ansiedad generalizada.

Tiagabina

La tiagabina es un potente inhibidor selectivo del principal transportador de ácido γ -aminobutírico (GABA) neuronal (GAT-1) en la corteza y el hipocampo, y se comercializa como un compuesto antiepiléptico. No hay estudios publicados en grupos paralelos de la tiagabina en el TBP. Aunque este fármaco era esperanzador como monoterapia o tratamiento complementario para la manía, ha habido serias dudas acerca de los efectos adversos en los pacientes tratados con él, como síncope y convulsiones. En una revisión de Cochrane reciente se encontraron pocos datos rigurosos sobre la tiagabina en el TBP para recomendar su uso.⁴⁸

Topiramato

El topiramato es un anticonvulsivo que inhibe los canales del sodio dependientes del voltaje, antagoniza los receptores del glutamato kainato y ácido propiónico α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA), y potencia el receptor de GABA_A, aunque su mecanismo de acción en el tratamiento de las convulsiones sigue siendo desconocido. Los informes de casos y los estudios no controlados señalan la eficacia del topiramato en el tratamiento de la manía bipolar aguda, pero este efecto no se ha demostrado en estudios controlados.⁴⁹ Estos no parecen ser intentos fallidos (es decir, aquellos en los que el estudio no pudo demostrar un efecto que en realidad existía), ya que el comparador activo en algunos de los estudios, el litio, fue eficaz reduciendo los síntomas maníacos.

Zonisamida

No se conoce el mecanismo antiepiléptico de la zonisamida. Recientemente, en un estudio aleatorizado, doble ciego, de la zonisamida complementaria en el tratamiento de la manía/hipomanía bipolar aguda no se observaron diferencias en la eficacia entre los grupos de zonisamida y placebo complementarios.⁵⁰ En un estudio abierto grande, de 56 semanas, de la zonisamida para el tratamiento agudo y de continuación en el TBP, McElroy et al.⁵¹

descubrieron que, aunque el estado de ánimo mejoró en algunos pacientes, una alta proporción de sujetos abandonaron el estudio debido a los efectos adversos o el empeoramiento del estado de ánimo. Cualquier efecto beneficioso de la zonisamida en la pérdida de peso puede ser mitigado por los problemas de la seguridad del fármaco en el TBP.

Conclusión

A pesar de ser muy prometedores, los anticonvulsivos, como una clase de fármacos, tienen una utilidad limitada en el tratamiento del TBP ([tabla 48-1](#)). Se ha demostrado que tres anticonvulsivos son eficaces en diferentes fases del TBP (valproato, lamotrigina y carbamacepina), pero cada uno tiene una eficacia específica (y no amplia) en el trastorno. Otros anticonvulsivos han demostrado ser ineficaces en estudios rigurosos o no se han estudiado adecuadamente.

Tabla 48-1

Anticonvulsivos para el trastorno bipolar

	Manía aguda	Depresión aguda	Mantenimiento
Valproato	+	-	-
Carbamacepina	+	-	-
Lamotrigina	-	+/-	+

Es difícil argumentar que los anticonvulsivos no probados tengan un lugar en el tratamiento de cualquiera de las fases del TBP –aunque teóricamente tengan un perfil de efectos secundarios favorable–, ya que ahora hay varios tratamientos basados en la evidencia para la manía aguda, la depresión aguda y la prevención de las recidivas en el TBP. En la bibliografía de la epilepsia hay un continuo interés sobre si los anticonvulsivos, como la zonisamida y el topiramato, pueden provocar síndromes del estado de ánimo en pacientes con trastornos convulsivos.⁵² Puesto que el TBP suele ser una enfermedad incapacitante y potencialmente mortal, los anticonvulsivos cuya eficacia no se ha probado para esta enfermedad deben utilizarse con precaución, y es prudente esperar hasta que una sólida evidencia permita a los médicos y los pacientes tomar decisiones informadas con respecto a los beneficios definidos y los perjuicios conocidos antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. Post RM, Uhde TW, Putnam F, et al. Kindling and carbamazepine in affective illness. *J Nerv Ment Dis.* 1982;170(12):717–731.

2. Post RM. Cocaine psychoses: a continuum model. *Am J Psychiatry*. 1975;132(3):225–231.
3. Lenzer J. Pfizer pleads guilty, but drug sales continue to soar. *BMJ*. 2004;328(7450):1217.
4. Bender RE, Alloy LB. Life stress and kindling in bipolar disorders: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(3):383–398.
5. Turvey CL, Coryell WH, Solomon DA, et al. Long-term prognosis of bipolar I disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;99(2):110–119.
6. Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? *Epilepsia*. 2012;53(Suppl 7):26–33.
7. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nature Med*. 2004;10(7):685–692.
8. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(10):1501–1510.
9. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, et al. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(1):62–68.
10. Bowden C, Gogus A, Grunze H, et al. A 12-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode. *Int Clin Psychopharm*. 2008;23(5):254–262.
11. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9799):1306–1315.
12. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ, et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):272–275.
13. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:481–489.
14. BALANCE investigators and collaborators, Geddes J, Goodwin GM, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 375 (9712):385–395, 2010.

15. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Vigna NV, et al. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended-release in the acute treatment of mania. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):426–432.
16. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162:2152–2161.
17. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010;124(3):228–234.
18. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010;124(3):228–234.
19. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:79–88.
20. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:841–850.
21. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1013–1024.
22. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:530–537.
23. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:261–269.
24. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:432–441.
25. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord*. 2008;10(2):323–333.
26. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2009;194(1):4–9.

27. van der Loos MDM, Mulder PGH, Hartong EGThM, LamLit Study Group. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(2):223–231.
28. van der Loos MDM, Mulder P, Hartong EGThM, LamLit Study Group. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. *Bipolar Disord*. 2011;13(1):111–117.
29. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:392–400.
30. Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry*. 2006;163:210–216.
31. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA, SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):478–484.
32. Weisler RH, Keck Jr PE, Swann AC, SPD417 Study Group. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):323–330.
33. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, et al. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2009;24:19–28.
34. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Valproate is associated with new-onset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59(11):1078–1086.
35. Joffe H, Cohen LS, Suppes T, et al. Longitudinal follow-up of reproductive and metabolic features of valproate-associated polycystic ovarian syndrome features: a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 2006;60(12):1378–1381.
36. Lamictal (lamotrigine) package insert, 2006, GlaxoSmithKline.
37. Ketter TA, Greist JH, Graham JA, et al. The effect of dermatologic precautions on the incidence of rash with addition of lamotrigine in the treatment of bipolar I disorder: a randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(3):400–406.
38. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008;70(22):2152–2158.

39. Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI. Comment on: Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2009;72(12):1108.
40. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. 2006;163(7):1179–1186.
41. Vasudev A, Macritchie K, Vasudev K, et al. Oxcarbazepine for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7(12):CD004857.
42. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:607–614.
43. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, et al. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. *Bipolar Disord*. 2000;2:249–255.
44. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, et al. Preliminary observations on the effectiveness of levetiracetam in the open adjunctive treatment of refractory bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):370–374.
45. Saricicek A, Maloney K, Muralidharan A, et al. Levetiracetam in the management of bipolar depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(6):744–750.
46. Boschen MJ. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J Psychiatry*. 2011;56(9):558–566.
47. Schaffer LC, Schaffer CB, Miller AR, et al. An open trial of pregabalin as an acute and maintenance adjunctive treatment for outpatients with treatment resistant bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2013;147(1-3):407–410.
48. Vasudev A, Macritchie K, Rao SNK, et al. Tiagabine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7(12): CD005173.
49. Kushner SF, Khan A, Lane R, et al. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2006;8(1):15–27.
50. Dauphinais D, Knable M, Rosenthal J, et al. Zonisamide for bipolar disorder, mania, or mixed states: a randomized, double blind, placebo-controlled adjunctive trial. *Psychopharmacol Bull*. 2011;44(1):5–17.
51. McElroy SL, Suppes T, Keck Jr PE, et al. Open-label adjunctive zonisamide in the treatment of bipolar disorders: a prospective trial. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(5):617–624.

52. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf.* 2007;30(7):555–567.

|

(Stern, 20171024, pp. 531.e2-537)

Stern, T. A. (20171024). *Massachusetts General Hospital. Tratado de Psiquiatría Clínica, 2nd Edition* [VitalSource Bookshelf version]. Retrieved from <https://bookshelf.vitalsource.com/books/9788491132301>

La cita indicada es una instrucción. Compruebe cada cita antes del uso para obtener una mayor precisión.

BORRADOR