

Eficacia de nuevos anticomiciales como moduladores del afecto en la Era Bipolar

Efficacy of new anticonvulsants as modulators of affection in the Age Bipolar

MSc. David Pedrosa Palomino,^IDr. Jose Luis Torres Larrañaga,^{II}Dra. Lisbet Pedrosa Palomino^{III}Dra. Tanya Lisseth Pedrosa Ortega^{IV}

I Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Psiquiatría General. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Asistente. Policlínico Comunitario Celia Sánchez Manduley. Sancti-Spíritus, Cuba.

II Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Psiquiatría General. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario Camilo Cienfuegos. Sancti-Spíritus, Cuba.

III Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral Policlínico Pedro Fonseca. La Habana, Cuba.

IV Doctora en Medicina. Policlínico Manuel de Jesús Lara Cantero. Sancti-Spíritus, Cuba.

RESUMEN

Introducción: El trastorno bipolar es una enfermedad mental grave, crónica, curso fásico, recurrente y discapacitante, de ahí la importancia en una terapéutica oportuna con fármacos que independientemente posean diferentes mecanismos de acción, su combinación tengan el menor riesgo posible de interacciones y efectos adversos, en este arsenal farmacológico aparecen con el término de "estabilizantes del ánimo".

Objetivo: Abordar desde una revisión en la literatura las consideraciones actuales en relación a la eficacia del uso de nuevas moléculas anticomiciales en la enfermedad bipolar.

Método: Revisión temática basada en la bibliografía especializada, que posee información vigente y relevante sin importar el año de su publicación. La búsqueda se realizó en las bases de datos: Intramed, Pubmed, Google Scholar, Cochrane, y Medline, seleccionándose descriptores en español, inglés y francés.

Desarrollo: La Organización Panamericana de la Salud ha declarado como epidemia a los trastornos afectivos, para el ambiente científico esta evidencia constituye un punto álgido y desafiante, por ende, apremia el diagnóstico precoz y una terapéutica farmacológica adecuada. Como no ha sido posible elaborar un fármaco eutimizante ideal, ha llevado a los investigadores a desarrollar tratamientos alternativos con agentes antiepilépticos, que independientemente su mecanismo de acción no ha sido bien establecido han demostrado potente eficacia en el tratamiento del desorden bipolar.

Conclusiones: Los anticomiciales evidencian su eficacia como agentes eutimizantes por su perfil de seguridad e interacciones farmacológicas, buena tolerancia, relativa escasez de efectos adversos relevantes y fácil administración que precisan de menor necesidad de monitorización.

Palabras clave: Trastorno afectivo bipolar, estabilizadores del humor, moléculas anticomiciales

ABSTRACT

Introduction: Bipolar disorder is a serious mental illness, chronic, phasic, recurrent and disabling course, hence the importance in a timely therapeutic drug that regardless having different mechanisms of action, combination with the lowest possible risk of interactions and adverse effects in this pharmacological arsenal appear with the term "mood stabilizers".

Objective: To address from a literature review current considerations regarding the efficacy of new molecules anticonvulsants in bipolar disease.

Method: Thematic review based on the literature, which has current and relevant information regardless of the year of publication. The search was conducted in the databases: Intramed, Pubmed, Google Scholar, Cochrane, and Medline, selected descriptors in Spanish, English and French.

Development: The Pan American Health Organization has declared epidemic affective disorders, for the scientific environment this evidence is a challenging point height and therefore urges early diagnosis and appropriate drug therapy. As it has not been possible to develop an ideal mood stabilizer drug, it has led researchers to develop alternative treatments with antiepileptic agents, regardless their mechanism of action has not been well established have demonstrated potent efficacy in the treatment of bipolar disorder.

Conclusions: The anticonvulsant mood stabilizers demonstrate their effectiveness as agents for their safety profile and drug interactions, good tolerance, relative scarcity of relevant adverse effects and ease of administration that require less need for monitoring.

Keywords: bipolar affective disorder, mood stabilizers, anticonvulsants molecules.

INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental grave, caracterizada por un estado de ánimo fluctuante entre dos polos opuestos: la manía/hipomanía (fase de exaltación, euforia y grandiosidad) y la depresión (fase en la que predomina la tristeza, inhibición e ideas de muerte).¹ Es una enfermedad crónica, con curso fásico y recurrente que debe ser diagnosticada oportunamente debido a que limita la funcionalidad del paciente, implica una enorme carga socioeconómica y está asociada a una alta morbilidad y mortalidad si esta no se trata.²

El diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del TB es de sumo interés para los clínicos tratantes e investigadores, las nuevas consideraciones en relación al espectro bipolar, sobre los nuevos anticomiciales, sobre la definición de los tiempos del tratamiento y las investigaciones sobre los mecanismos moleculares que ejercen los fármacos, aportaron amplios conocimientos en un área tan desconocida por muchos años.

En el tratamiento psicofarmacológico es bien oportuna la politerapia con fármacos que independientemente poseen diferentes mecanismos de acción su combinación tengan el menor riesgo posible de interacciones farmacológicas y efectos adversos, en este arsenal farmacológico aparecen con el término de "estabilizantes del ánimo", se engloba al carbonato de litio, diferentes anticonvulsivantes y antipsicóticos atípicos (de segunda generación). Muchos ya aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) con indicaciones precisas plasmadas en diferentes algoritmos y protocolos de intervención, además de nuevas moléculas que aún se encuentran en procesos investigativos para el abordaje terapéutico de la enfermedad bipolar.³

Como no ha sido posible elaborar un fármaco ideal eutimizante, el advenimiento de las nuevas moléculas anticomiciales han revolucionado el pensamiento científico en la psicofarmacología con un augurio de esperanza y optimismo para aquellas personas que sufren un desorden bipolar.

Los anticonvulsivantes constituyen un grupo farmacológico que se utilizan en una amplia variedad de trastornos mentales. Desde la introducción de la vigabatrina a principio de los años noventa, el arsenal disponible se ha incrementado a razón de prácticamente 1-2 fármacos por año. En la última década y con la aparición de nuevas estructuras moleculares antiepilepticas (más seguras y mejor toleradas) su uso ha experimentado un notable auge. Su mecanismo de acción sigue estando poco claro, especialmente en cuanto a potencial de acción específica sobre los trastornos mentales. Son fármacos que actúan a diferentes niveles e intervienen en varios sistemas de neurotransmisión con implicación potencial en la fisiopatología de muchos trastornos psicopatológicos y específicamente en la ya conocida enfermedad de las emociones.⁴

En el presente trabajo los autores pretenden abordar desde una revisión actualizada la eficacia que reviste para la psiquiatría contemporánea el uso de nuevos fármacos anticomiciales como agentes moduladores en las oscilaciones del humor.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión temática basada en la literatura especializada, cuyo método se describe a continuación:

Origen de los datos: La búsqueda se realizó en las bases de datos: Intramed, Pubmed, Google Scholar, Cochrane, y Medline, seleccionándose descriptores tanto en español, inglés y francés, además de búsqueda manual de revistas especializadas en el tema.

Selección de estudios y análisis: Se revisaron estudios publicados en idioma Inglés, Francés y Español que poseen información vigente y relevante para el desarrollo de la revisión sin importar el año de su publicación. Fueron incluidas investigaciones de diverso diseño, trabajos originales y artículos de revisión de autores prestigiosos en el tema.

Se utilizaron como referencias, solamente aquellos artículos en que se pudo revisar el texto completo.

DESARROLLO

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha declarado como epidemia a los trastornos afectivos, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) pronostica que la depresión será la primera causa de discapacidad a nivel mundial hacia el año 2020. El riesgo para el trastorno depresivo mayor a lo largo de la vida en la población general es de entre el 10 al 25% para las mujeres y entre el 5 y 12% para los hombres, y estas tasas no están relacionadas con factores culturales, económicos o raciales.⁵

Para el ambiente científico esta evidencia constituye un punto álgido y desafiante, de aquí se deriva la importancia concedida al diagnóstico precoz de este acuciante desorden, aludiéndose a un tratamiento oportuno que favorezca a que el grado de discapacidad funcional implícito en el sea lo menos evidente posible en todos aquellos pacientes portadores de la enfermedad.

Idealmente sería deseable que un agente utilizado para tratar la enfermedad bipolar poseyese al menos algunas (preferiblemente todas) de las siguientes propiedades timolépticas:⁶

- Que remedias el/los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.
- Que su acción se iniciase rápidamente (horas o días),
- Que fuese bien tolerado (sin una sedación excesiva, ganancia de peso, temblor, síntomas extrapiramidales, etc.) y que la gravedad de los efectos secundarios fuese mínima.
- Que no tuviese un efecto inductor de depresión o hipomanía para evitar que se acelere la ciclación.
- Que no empeorase la enfermedad.
- Que pudiese compartir más de una e idealmente todas las propiedades (antimaníacas, antidepresivas, antiviraje, anti-ciclación rápida y que además poseyese una actividad profiláctica).

La falta de un fármaco «ideal» ha llevado a investigar tratamientos alternativos. Los efectos secundarios de estas sustancias también han sido problemáticos y han provocado falta de adherencia o incumplimiento de las pautas terapéuticas, con todas las graves consecuencias que esto implica no solo para el sujeto sino para su familia y la sociedad en general: rehospitalizaciones, suicidio, violencia, destrucción de la propiedad, pérdida de los recursos económicos familiares y bancarrota.

La posibilidad de comenzar a usar anticonvulsivantes en el trastorno bipolar también se fue abriendo hacia otras indicaciones desde la primera conceptualización que hizo H. Akiskal del denominado «espectro bipolar».⁶

Los investigadores japoneses y franceses fueron los primeros en destacar el valor de los fármacos antiepilépticos.⁷⁻⁹ Post y sus colaboradores confirmaron estos resultados iniciales especialmente en el caso de la carbamazepina. Post también ofreció evidencias para el uso del modelo de crisis de la amígdala por «antientendido» (antikindling) para evaluar el efecto timoléptico de estos agentes.¹⁰

Respecto al mecanismo de acción de los anticomiciales en el tratamiento del TB, no ha sido aún bien establecido. Se han postulados diferentes mecanismos de actuación, entre ellos los siguientes:¹¹

- Modulación de la expresión génica a través del control de la enzima proteincinasa.
- Inhibición de la enzima anhidrasa carbónica.
- Actuación sobre los canales iónicos (sodio, potasio, calcio) en la membrana celular produciendo cambios de voltaje neuronal.
- Actuación sobre segundos mensajeros con inhibición de la enzima inositol monofosfatasa involucrada en el sistema del fofatidil inositol, modulador de la síntesis de proteínas G.
- Actuación sobre el neurotransmisor inhibitorio GABA, ya sea aumentando su síntesis, su liberación, inhibiendo su metabolismo o su recaptación por parte de las neuronas gabaérgicas.
- Actuación en segundos mensajeros con inhibición de la enzima fosfocinasa C.
- Reducción de la síntesis o liberación.

Con la aparición en la clínica de nuevos moduladores del humor relacionado con los fármacos antiepilépticos (FAE), se abre una puerta de esperanza al presente, sobre todo, al futuro terapéutico del trastorno afectivo bipolar, dada su buena tolerancia, su seguridad, su perfil de interacciones y su relativa escasez de efectos adversos relevantes. Algunos ya se encuentran disponibles, otros en vías de comercializarse en fases avanzadas de experimentación: **carbamazepina, valproato, oxcarbazepina, gabapentina, topiramato, lamotrigina, felbemato, vigabatrina, levetiracetam, tiagabide, eterobardb, retigabina, estiripentol, zonisamida, cromakalim, entre otros.**¹²

A continuación veremos las moléculas en uso más importantes actualmente, su manejo clínico adecuado y de otros en fase de experimentación. No fue del interés de los autores incluir a la carbamazepina y el valproato en esta revisión, pues la evidencia científica en múltiples investigaciones ha demostrado su potente eficacia en el TB.

GABAPENTINA (Neurontin®)

La gabapentina se sintetizó como un análogo del GABA (ácido gamma amino butírico). Los estudios más recientes sugieren que esta sustancia promueve la liberación de GABA de las neuronas y tejido glial mediante una inversión del transportador del GABA, y por tanto incrementa la concentración extracelular del GABA. Este efecto sobre el GABA explicaría su uso potencial en los trastornos neuropsiquiátricos, además de influir en la síntesis de glutamato e inhibe su liberación.⁶

Si bien los estudios abiertos han sido mayoritariamente positivos demostrando su efecto ansiolítico y antimanicó, bien sea en monoterapia o preferentemente en combinación con otros eutimizantes y/o antipsicóticos de segunda generación existen dos ensayos clínicos negativos que indican claramente que no poseen actividad antimanicácea aguda.¹³

También posee un cierto efecto antidepresivo y, derivado del mismo, un riesgo de inducir descompensaciones hipomaníacas.¹⁴ Su principal utilidad clínica aparece en la fobia social y el trastorno por ansiedad,¹⁵ la depresión bipolar y la manía refractaria y disfórica (en asociación con otros fármacos eutimizantes).¹⁶

Su papel en la profilaxis del trastorno bipolar, en especial como agente mono terapéutico, está aún por confirmar.

Según un estudio reciente la gabapentina fue efectiva en el tratamiento de la manía en geriatría con excelente tolerancia.¹⁷

Los estabilizadores del estado de ánimo como gabapentina tienen un inicio de acción que puede considerarse lento, entre 10 y 14 días. Debido a esto se puede requerir un tratamiento original concomitante con un antipsicótico o una BDZ para estabilizar a algunos pacientes. En el tratamiento de la enfermedad bipolar es fundamental mantener una condición eutímica para prevenir la aparición de trastornos cílicos.

Además de ser eficaz en el trastorno bipolar tiene las ventajas comparativas de su no metabolización por vía hepática, lo que en muchos pacientes con algún tipo de sufrimiento hepático, o con posibilidad de interacciones farmacológicas a este nivel resulta sumamente atractivo. Las dosis también son muy variables y esto es por ahora únicamente objetivable en función de parámetros clínicos.¹⁸

Presenta un buen perfil de tolerabilidad, aunque las dosis presuntamente eficaces son dudosas y podrían resultar demasiado altas para ser cómodas dada su corta vida media, existe un amplio rango en las mismas (600-3.600 mg/día), recomendándose su uso fraccionado.¹⁹

La forma de administración recomendada es dos o tres veces al día. Se comienza con 300 mg al día y la dosis se va aumentando a razón de 300 mg cada tres días hasta llegar a la dosis habitual de 900 mg al día, con una dosis máxima de 3600 mg al día. Es preciso ajustar la dosis en pacientes con compromiso renal.¹⁹

Para pacientes con anuria sometidos a hemodiálisis que nunca han sido tratados con gabapentina se recomienda una dosis de carga de 300-400 mg, después de cada 4 horas de hemodiálisis. En los días sin diálisis los pacientes no tomarán gabapentina.²⁰

La gabapentina se descontinúa lentamente para prevenir convulsiones por abstinencia o efectos neuropsiquiátricos adversos.²¹

Entre sus principales efectos adversos destacan la sedación, la ataxia, el vértigo y las molestias gastrointestinales. Otros efectos adversos menos frecuentes son: cefalea, aumento de peso, nistagmos, diplopía y temblor. Estos efectos secundarios aparecen al principio y en muchos casos son transitorios. El 3% de los pacientes muestra alguna ganancia de peso. Algunos sujetos con epilepsia refieren un humor disfórico que incluye miedo, irritabilidad, e impaciencia. Raramente se ha informado de distonías y movimientos mioclonícos en pacientes con epilepsia. En pacientes epilépticos se ha informado de la aparición de síntomas hipomaníacos después de añadirse gabapentina a la carbamazepina y lamotrigina.²²

Una de sus principales ventajas es que presenta escasas interacciones farmacológicas, siendo su uso idóneo en asociación.²³ Entre sus principales interacciones destacan los antiácidos orales (anti-H2), que reducen la absorción de la gabapentina, debiendo de separarse la toma de ambos fármacos 2 h como mínimo, y la fenitoína, que (probablemente por un mecanismo de inducción enzimática) disminuye los valores de gabapentina al tiempo que se incrementan sus propios valores en plasma, con el consiguiente riesgo de toxicidad.²⁴

LAMOTRIGINA (LAMICTAL)

Es un compuesto feniltriacílico e inicialmente se constituyó como antagonista del ácido fólico. El mecanismo de acción de la lamotrigina, si bien aún resulta desconocido en muchos de sus aspectos, parece vehiculizarse a través del bloqueo de los canales del sodio dependientes del voltaje (mecanismo de acción similar a fenitoína y carbamazepina),²⁵ del bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5HT3 y de la inhibición de la liberación presináptica de glutamato.²⁶

De hecho la lamotrigina parece tener un papel regulador de la recaptación de monoaminas y en especial de serotonina,²⁷ que puede llegar a traducirse clínicamente en un incremento de la

neurotransmisión serotoninérgica lo que la vuelve especialmente indicada en aquellos pacientes donde por alguna razón estratégicamente queremos reforzar la acción antidepresiva.²⁸ Sin embargo, su papel en el ámbito de la estimulación del receptor serotoninérgico 5-HT1A no parece ser relevante.²⁹

Diferentes estudios parecen demostrar que este fármaco podría ser útil, no sólo en la estabilización de episodios maníacos y/o mixtos (incluyendo cicladores rápidos) sino incluso en el tratamiento de la depresión bipolar y unipolar.²⁶

Respecto a los trabajos realizados a dobles ciegos y controlados con placebo, en general se puede decir que la lamotrigina ha demostrado su eficacia clínica en el tratamiento de las siguientes entidades o procesos:

- La depresión bipolar, tanto en estudios a corto plazo de 7 semanas de duración con lamotrigina en monoterapia como en estudios de un año de seguimiento de pacientes bipolares tipo I y II.³⁰ Tal es así, que la lamotrigina es el único de entre los nuevos anticomiciales anteriormente recogidos que ha demostrado en ensayos clínicos de forma fehaciente un claro potencial terapéutico en la depresión bipolar.³¹
- Trastornos afectivos, tanto unipolares como bipolares, refractarios a otros tratamientos farmacológicos utilizando lamotrigina en monoterapia y comparándola con otros eutimizantes en monoterapia, como la gabapentina.³²
- Como profilaxis en monoterapia de mantenimiento en pacientes bipolares cicladores rápidos.³³
- Como tratamiento aparentemente eficaz de la manía, comparando la lamotrigina en monoterapia con otros fármacos, como las sales de litio y la olanzapina.³⁴

Según directrices elaboradas por el Grupo de Consenso Internacional sobre el Tratamiento del Trastorno Bipolar, la lamotrigina puede utilizarse como terapia de primera línea en el tratamiento del trastorno bipolar.¹⁹

La lamotrigina está indicada en la terapia de mantenimiento del trastorno bipolar y en episodios agudos de trastornos del humor. Es más efectiva en cicladores rápidos y en manía inducida por el uso de antidepresivos.¹⁹

El tratamiento se inicia con dosis bajas de lamotrigina 25 mg/día, se aumenta lentamente para minimizar el riesgo de manifestaciones dermatológicas, así como náuseas y vómitos. La dosis alcanza los 200 mg/día en la séptima semana de tratamiento. A partir de 250 mg/día se reparte en dos veces diarias. La dosis de mantenimiento está entre 100 y 200 mg/día, existen informes de 500 mg/día. Tiene un inicio de acción lento (10 a 14 días).³⁵

Los ancianos no requieren ajuste de la dosis de lamotrigina, en la insuficiencia hepática moderada se reducirá la dosis a la mitad y en los casos graves en un 75%, mientras que en la insuficiencia renal se actuará con precaución por la posible acumulación del metabolito conjugado con ácido glucurónico.²⁰

Se recomienda efectuar una escalada terapéutica con el fin de minimizar el riesgo de exantema, principal efecto secundario atribuible al fármaco. Dicha escalada se producirá del siguiente modo:

Monoterapia de lamotrigina: 25 mg/día en monodosis las primeras 2 semanas; 50 mg/día en monodosis las semanas 3 y 4; a partir de ahí, incrementos entre 50 y 100 mg cada 1-2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (normalmente entre 100 y 200 mg/día en una o dos tomas).¹¹

Esta pauta también se recomienda para aquellos casos en los que la lamotrigina se asocie a otros fármacos, como litio o clonacepam. La combinación de lamotrigina en estudios multicéntricos aleatorios doble ciega ha demostrado que es efectiva y segura como tratamiento coadyuvante al litio en el tratamiento agudo de la depresión bipolar refractaria.³⁶

Lamotrigina + valproato: 12,5 mg/día en monodosis las primeras 2 semanas; 25 mg/día en

monodosis las semanas 3 y 4; a partir de ahí, incrementos entre 25 y 50 mg cada 1-2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (normalmente entre 100 y 200 mg/día en una o dos tomas).^{11,35}

Lamotrigina + anticomiciales inductores enzimáticos (p. ej., carbamazepina): 50 mg/día en monodosis las primeras 2 semanas; 100 mg/día en monodosis las semanas 3 y 4; a partir de ahí, incrementos de 100 mg cada 1-2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (normalmente entre 200 y 400 mg/día en dos tomas).^{11,35}

Entre los principales efectos adversos asociados a la utilización clínica de la lamotrigina destacan el exantema cutáneo maculopapular (hasta un 7% de los casos frente a un 3% evidenciado en estudios con placebo),³⁷ al parecer íntimamente relacionado con la dosis inicial de fármaco administrada, con la velocidad en la escalada terapéutica efectuada, con el uso concomitante de valproato (incrementa la semivida media de la lamotrigina) o con la exposición al sol.³⁸ En este caso, conviene mantener la vigilancia, ya que en un escaso tanto por ciento (inferior al 1%) de los mismos pudiera aparecer un síndrome de Steven-Johnson o una necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell). El exantema tiende a la desaparición una vez se suspende el tratamiento con lamotrigina, si bien puede reaparecer si se reintroduce el mismo.³⁹ Otros efectos secundarios serían: astenia (1,1%), cefaleas (1,1%), náuseas (0,7%), dolor de espalda y abdominal (0,5%) y prurito (0,5%), insomnio, somnolencia, boca seca, rinitis, tos, faringitis (77). También han sido descritos casos aislados de neutropenia y agranulocitosis.^{40,41}

La lamotrigina no ha sido directamente relacionada con un incremento en las concentraciones de las transaminasas hepáticas ni con un incremento en el peso final del individuo, y su perfil de interacciones farmacológicas es bastante seguro.³⁷ Tampoco existen evidencias de que origine inducción o inhibición clínicamente significativa de las enzimas responsables del metabolismo oxidativo farmacológico hepático, incluido su propio metabolismo. En caso de tener que proceder a una eventual retirada del fármaco, se recomienda su retirada paulatina en un plazo no inferior a 1-2 semanas hasta suspenderlo por completo.³⁷

Entre los fármacos que producen una inducción metabólica de la lamotrigina disminuyendo sus valores en plasma, y con ello su eficacia clínica, están la carbamazepina, la fenitoína, la primidona, anticonceptivos orales, el fenobarbital y el paracetamol. El uso conjunto de carbamazepina y lamotrigina puede producir inquietud, diplopía, ataxia, visión borrosa.^{24,37}

Por el contrario, algunos fármacos como la sertralina o el ácido valproico, inhiben la metabolización de la lamotrigina, incrementan sus valores plasmáticos y, con ello, favorecen una mayor presencia de efectos adversos y un consiguiente riesgo de intoxicación por este fármaco.^{24,37}

El metabolismo de los folatos se inhibe.²¹

TIAGABINA

Tiene una estructura química relacionada con el ácido nipecótico, presenta una actividad anticomicial a través de la inhibición del *kindling* neuronal en la amígdala mediante la facilitación de la neurotransmisión gabaérgica y la inhibición de recaptación del GABA con lo que aumenta la concentración del principal neurotransmisor inhibidor.⁴²

Aunque su eficacia en fase maníaca parece dudosa, la tiagabina podría resultar útil como terapia coadyuvante del trastorno bipolar tipo I y del trastorno esquizoafectivo refractarios. No obstante, aún faltan estudios que avalen su potencial terapéutico en estos trastornos. Las ventajas potenciales de este fármaco si resulta eficaz en el trastorno bipolar son las mínimas interacciones con otras sustancias, no presenta problemas en poblaciones geriátricas con alteraciones renales, y no produce deterioro cognoscitivo.^{43,44}

La dosis diaria de este fármaco está entre 4 y 12 mg/día. Es un fármaco bien tolerado y con escasas interacciones farmacológicas, estando entre sus efectos adversos más frecuentes la sedación, somnolencia, las náuseas, la inquietud psicomotriz, dolor abdominal, diarreas, el

temblor y las dificultades en la concentración y atención (si bien estas últimas han sido cuestionadas en algunos trabajos). El mareo, en particular, puede estar relacionado con el pico de concentración de la sustancia.⁷

Entre sus interacciones farmacológicas se puede decir que la carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y la primidona inducen el metabolismo de la tiagabina, y con ello disminuyen su eficacia clínica. Por su parte, la cimetidina inhibe su metabolismo, incrementa sus valores plasmáticos y, con ello, el riesgo de efectos secundarios y de toxicidad.²⁴

TOPIRAMATO (TOPAMAX, TOPICOTAL)

Esta sustancia es un monosacárido sustituto sulfamato derivado de la D-fructosa. En su mecanismo de acción se describe el bloqueo de potenciales evocados de forma repetida por despolarización sostenida de neuronas. Bloqueo de canales de sodio. Aumenta frecuencia de activación por GABA de receptores GABA A y aumento de flujo de iones Cl hacia neuronas, potenciando así la neurotransmisión inhibitoria, lo que sugiere que el topiramato aumenta la actividad del GABA. Inhibe isoenzimas de anhidrasa carbónica pero de manera débil. El topiramato (TPM) reduce la función del glutamato.⁴⁵

El topiramato inhibe las corrientes de sodio y de calcio, bloquea receptor AMPA de glutamato, facilita efectos del GABA.⁴⁵

Su principal interés reside en que combina mecanismos comunes a la carbamazepina y valproato, tiene un notable potencial antiepiléptico (que se podría correlacionar con la potencia antimaniáca).⁴⁶

El TPM es útil como tratamiento añadido en pacientes con trastorno bipolar tipo I, ya que un 40-60% de estos pacientes mejoran notablemente.^{9,47} Se recomienda en pacientes con manía moderada o mixta, o síntomas cílicos al iniciar el tratamiento y pacientes con trastorno bipolar esquizoafectivo que no responden a otras estrategias terapéuticas.^{9,47}

No es eficaz en aquellos pacientes con manías graves o síntomas depresivos (trastorno bipolar tipo II) o relativa eutimia.⁴⁷ Asimismo, neutraliza la tendencia de estos enfermos a aumentar de peso, por el efecto del tratamiento con fármacos como el litio, valproato, clozapina, olanzapina y otros antipsicóticos.⁴⁸

Su principal utilidad clínica la encontramos en la manía refractaria y la manía disfórica (preferentemente en asociación).⁴⁹

Otros estudios sugieren que el TPM como tratamiento coadyuvante puede asociarse a una mejoría de la manía aguda y de los episodios mixtos o depresivos en niños y adolescentes hospitalizados.⁵⁰

Hay datos que sugieren que podría ejercer cierta acción profiláctica y ayudar a controlar el peso de los pacientes que reciben concomitantemente antipsicóticos atípicos.⁴⁸

No obstante su uso se está focalizando fundamentalmente en pacientes con sobrepeso o con trastornos de la conducta alimentaria comórbidos como la bulimia o el trastorno por atracón en los que ya ha demostrado su eficacia.⁵¹

El tratamiento se debe iniciar con dosis bajas 50 mg por una semana, incremento semanal de 50 a 100 mg, dos tomas al día, dosis efectiva 200 mg/día, dosis diaria habitual 200 a 400 mg repartidos en dos dosis. El retiro debe ser gradual, 100 mg/día/semana.⁵²

Para sujetos con manía aguda 25 mg el día 1, aumentar 25 – 50 mg cada día en monoterapia o de 25 a 50 mg cada 3-7 días en terapias combinadas hasta la dosis terapéutica.⁵³

Entre sus efectos secundarios destacan: inestabilidad, temblores, disartria, somnolencia, bradipsiquia, distractibilidad, visión borrosa, dolor ocular, hipertermia, acidosis metabólica, sedación, parestesias, molestias gastrointestinales, dificultades en la concentración, memoria y fluidez verbal (dependiente de la dosis),⁵⁴ calculosis renoureteral (cálculos de fosfato por alcalinización de la orina) en el 2% de los tratados, incrementándose esta posibilidad cuando se usa concomitantemente con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica, acetazolamida o diclorfenamida.⁵³

Otro de los efectos adversos comunicados es el glaucoma bilateral de ángulo estrecho.⁵⁵

Una de sus principales ventajas es que a diferencia de otros fármacos no incrementa (incluso disminuye) el peso corporal por un mecanismo de acción aún desconocido (pérdida de peso en 30% de los tratados hasta 10% del peso corporal).⁵⁶

La mayoría de los efectos adversos aparecen a las 6-8 semanas de iniciar el tratamiento y guardan una estrecha relación con el ritmo de escalada, la dosis inicial recomendada y la medicación asociada. Con titulación lenta, inicio con dosis baja y uso del fármaco en monoterapia, disminuyen sensiblemente.⁵³

Posee un escaso número de interacciones farmacológicas. Entre ellas, cuando es administrado conjuntamente con fármacos antiepilépticos inductores como la carbamazepina y la fenitoína disminuyen los valores del topiramato por inducción de su metabolismo (al tiempo que se incrementan los valores de ambos fármacos, con el consiguiente riesgo de toxicidad pues se debe incrementar la dosis del topiramato casi al doble de la habitualmente establecida), y a la inversa el topiramato disminuye los valores plasmáticos de digoxina a un 16%, por incremento del aclaramiento renal, y disminuye los niveles de estradiol de los anticonceptivos orales, hasta en un 18,21 y 30% para dosis de TPM de 200, 400 y 800 mg/día, respectivamente recomendándose la administración de una dosis superior a 50 mg de estrógeno en esta situación y de anticonceptivos orales.^{24,53}

OXCARBACEPIN (TRILEPTAL)

Es un antiepiléptico y estabilizante del humor

La oxcarbacepina es un análogo 10-keta de la carbamazepina. La oxcarbacepina y su metabolito activo (10 monohidroxi metabolito) son los responsables de la actividad anticomicial.

El mecanismo de acción es similar al de ésta, bloquea los canales de sodio voltajes dependientes, estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibe la descarga neuronal repetitiva, reduce la propagación de impulsos sinápticos, mejora la conductancia de K, modula canales de Ca. La oxcarbacepina ejerce su actividad farmacológica a través del metabolito MHD.^{57,58}

Otros efectos diversos sobre la función sináptica son: la activación de los receptores GABA B, la potenciación de los receptores GABA A, el bloqueo de los receptores NMDA (útil para el control del dolor neuropático), el refuerzo de la respuesta noradrenérgica y la modulación de los receptores nicotínicos. Sin embargo, no se conoce de manera exacta cómo actúan estos dos antiepilépticos a manera de estabilizantes del ánimo.^{57,58}

Además de los estudios iniciales que datan de la década de los ochenta, existe bastante experiencia reciente con el uso de este fármaco en pacientes bipolares. Se han documentado series de casos con buena respuesta y estudios abiertos en los que se obtuvieron buenos resultados en los pacientes con formas leves o moderadas de manía, pero que empeoraron al interrumpir su uso y volvieron a mejorar una vez reiniciado el tratamiento.⁵⁹

La Asociación Americana de Psiquiatría ya aconseja el uso de la oxcarbacepina como una opción

razonable en la terapéutica de pacientes bipolares que no responden a los tratamientos establecidos.⁶⁰

Las dosis recomendadas oscilan entre 600 a 1 800 mg/día aunque hay autores que han descrito hasta 2.400 mg/día. Cuando se emplea en monoterapia es 8 a 10 mg/Kg/día en dos tomas separadas, se pueden aumentar 600 mg/día semanales. En pacientes con insuficiencia renal se inicia con 300 mg/día.⁶¹

Su principal interés en su prescripción reside en su posible analogía con la carbamazepina respecto al perfil terapéutico al mejorar el perfil de efectos secundarios e interacciones. El único efecto secundario más frecuente con la oxcarbacepina que con la carbamazepina es la hiponatremia cuando se usan a altas dosis, que, aunque debe vigilarse, raramente comporta complicaciones clínicas relevantes.⁶²

De forma general dentro de sus principales efectos adversos se describen: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. Otros efectos secundarios menos frecuentes son: sedación, somnolencia, cefalea, dificultades en la concentración, alteraciones mnésicas, alteraciones dermatológicas, incremento de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina, entre otras. Pese a ello, se trata de un fármaco en general bien tolerado, siendo estos efectos adversos infrecuentes. Según la ficha técnica, no es preciso realizar controles hepáticos ni hemáticos sistematizados.^{7,24}

Entre sus ventajas están la de no contar con metabolitos tóxicos (sí presenta un metabolito clínicamente activo, la monohidroxioxcarbacepina), no presentar autoinducción metabólica y, al contar con un escaso metabolismo hepático, presentar pocas interacciones farmacológicas. La carbamazepina, la fenitoína, el fenobarbital y el ácido valproico reducen sus valores plasmáticos de oxcarbacepina y su metabolito entre un 18% y un 40% y, a su vez, esta disminuye los valores de los anticonceptivos orales. Por tanto, la oxcarbacepina puede ser útil en adición a los fármacos más nuevos con potencial antimaniáco. No se conoce cuál es su acción en la fase depresiva o en la de profilaxis.^{7,24}

El verapamilo reduce los niveles plasmáticos de MHD. No es conveniente el uso junto con IMAO.

El litio con oxcarbacepina puede aumentar la neurotoxicidad.⁶³

LEVETIRACETAM (Keppra)

Se trata de un fármaco antiepiléptico de tercera generación, su molécula es muy similar al piracetam.

El mecanismo de acción, todavía poco conocido, no se parece al de otros FAE y parece asociarse a la disminución del estado de ánimo en pacientes epilépticos, por lo cual podría tener propiedades antimaniácas. Hasta la fecha no hay datos publicados sobre su uso en los trastornos psiquiátricos, excepto un caso de buena respuesta a 2.500 mg/día en un paciente en fase de manía.⁶⁴

Se están realizando estudios en Estados Unidos, Alemania y España, para explorar sus posibilidades como eutimizantes. Se ha comunicado su eficacia en la prevención de hipomanías farmacogénas en ancianos con trastorno bipolar tipo II.⁶⁵

Uno de los estudios llevado a cabo en Alemania sugería que el levetiracetam añadido al haloperidol muestra efectos antimaniáco, aunque se trataba de una muestra reducida de pacientes. Aunque el levetiracetam es un fármaco bien tolerado en epilepsia, se ha comunicado casos de psicosis asociados al mismo, por lo que existen todavía dudas de su seguridad desde el punto de vista psiquiátrico en pacientes con trastorno bipolar.⁶⁶

Los efectos secundarios habituales son somnolencia, cefalea, astenia y cuadros catarrales (no debidos a neutropenia). Se pueden producir alteraciones del comportamiento (agitación, irritabilidad, ansiedad, depresión) al inicio del tratamiento hasta en un 13%, en raros casos cuadros psicóticos.

En general, el perfil de interacción sustancia-sustancia para este agente parece favorable.

En la epilepsia se han utilizado dosis de entre 1.000 y 3.000 mg/día. Aún ha de determinarse cuál es el lugar de este fármaco en el tratamiento del trastorno bipolar.⁶⁷

PREGABALINA (Lyrica, Plenica)

La pregabalina es un antiepiléptico de segunda generación, análogo estructural, aunque no funcional, del neurotransmisor ácido gamma amino butírico. Surge como una opción renovadora por varias razones que involucran novedades en cuanto a su mecanismo de acción y un perfil metabólico que disminuye el riesgo de interacciones.⁶⁸

La pregabalina es una nueva clase de fármaco, con un mecanismo de acción diferente: no tiene actividad sobre el receptor gabaérgico tipo A, ni tiene afinidad por receptores benzodiazepínicos, ni se liga a ningún receptor serotoninérgico. Al unirse a la subunidad $\alpha 2-\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes -con una afinidad tres veces mayor al gabapentina, determina una modulación de la liberación excesiva de aminoácidos excitatorio como el glutamato, noradrenalina, la sustancia P, y el péptido ligado al gen de la calcitonina, en neuronas hiperexcitadas.⁶⁸

Si bien se han realizado ensayos clínicos en pacientes bipolares no se han comunicado resultados concluyentes, se ha usado como coadyuvante en los pacientes refractarios al tratamiento, depresión en trastorno bipolar, la investigación se ha inclinado más hacia los trastornos por ansiedad (fobia social, trastorno de pánico y trastorno de ansiedad generalizada) y el dolor neuropático.⁵³

La pregabalina no se metaboliza ni se une a las proteínas plasmáticas, lo que unido a la no metabolización a nivel hepático hace sospechar que prácticamente no va a tener interacciones farmacocinéticas con otros fármacos. Se han realizados cinco estudios farmacocinéticas específicos sobre interacción con otros fármacos antiepilépticos y el resultado ha sido que la administración concomitante de pregabalina con lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, topiramato y valproato no produce variaciones en la farmacocinética de estos fármacos y viceversa. El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana.⁶⁹⁻⁷¹

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son mareo y somnolencia. También se han descrito visión borrosa, fatiga, aumento de peso, sequedad de boca, constipación, vómitos, dolor de cabeza, alteraciones del equilibrio y edema periférico. Descompensar una insuficiencia cardiaca, producen un aumento de ideación o comportamiento suicida. Es aconsejable monitorizar a estos pacientes y vigilar la aparición o agudización de depresión, pensamientos suicidas, comportamientos auto-lesivos o cambios de humor o de comportamiento.⁷²

Tanto la pregabalina y gabapentina pueden producir dependencia y motivar conductas de abuso, incluso en pacientes sin antecedentes de toxicomanía. En ocasiones son utilizadas solas, a dosis más altas que las recomendadas, para producir efectos sedantes y psicodélicos. Se debe evitar la retirada brusca para evitar los síntomas de abstinencia (ansiedad, insomnio, dolor de cabeza, hiperhidrosis y diarrea). Reducir la dosis gradualmente durante al menos una semana o reducir un 25% de la dosis semanalmente.^{73,74}

ZONISAMIDA

La zonisamida es un benzisoxazol de tercera generación desarrollado en Japón, con un perfil antiepiléptico similar a la carbamazepina, estructura similar a la serotonina, que afecta los

canales de Na voltaje-dependientes.^{75,76}

Este fármaco ya cuenta con algunos estudios específicos en pacientes bipolares sugiriendo que puede ser útil para el tratamiento antimaniaco y eutimizante en terapia de mantenimiento.^{17,76} En ensayos abiertos parece que la zonisamida puede ser útil también en el tratamiento de la depresión bipolar, aunque son necesarios ensayos controlados para replicar estos hallazgos.^{77,78} Se ha reportado que puede ser beneficiosa en la enfermedad de Parkinson.³

Existen dudas que respecto a la linealidad de su farmacocinética y, por tanto, de las dosis óptimas en el trastorno bipolar. La dosis recomendada es de 100-600 mg/día.⁶¹

Se asocia, como el topiramato, a la pérdida de peso.⁷⁹

Suele producir efectos secundarios de tipo cognitivo de cierta envergadura: deterioro de la memoria, ataxia, así como síndrome de Stevens-Johnson y nefrolitiasis.^{75,76}

RETIGABINA (Trobolt, Ezogabine)

Antiepiléptico de tercera generación

Tiene un mecanismo de acción único de entre todos los antiepilépticos conocidos: facilita la apertura de los canales KCNQ2/3 y KCNQ3/5 (canales para el K⁺) provocando la estabilización del potencial de la membrana neuronal en reposo, facilitando con ello el control de la excitabilidad eléctrica de las neuronas y, en consecuencia, reduciendo el riesgo de aparición y/o transmisión de descargas de potenciales de acción epileptógenos. Además, la retigabina parece reducir el tono glutamatérgico a través de efectos neuroinhibitorio gabaérgico, tanto directos como indirectos.⁸⁰

La dosis recomendada es entre 400 y 1200 mg/día.

La frecuencia y la gravedad de los eventos observados parecen estar relacionados con la dosis utilizada, especialmente entre los más comunes: mareos, somnolencia y fatiga, que son las principales causas de abandono por efectos adversos.⁸¹

Es importante tener en cuenta que la retigabina aporta un nuevo mecanismo de acción en el ámbito de los antiepilépticos, lo que permite abrir el abanico de opciones terapéuticas, atendiendo a su perfil farmacológico, de hecho está siendo objetivos de estudios clínicos en dolor neuropático, manía y enfermedad de Alzheimer, con resultados preliminares alentadores. Su posible uso como eutimizante ha comenzado a ser evaluado por alemanes y españoles en pacientes bipolares, pudiendo tener un papel en pacientes multirresistentes.^{80,82}

S-LICARBACEPINA (Eslicarbacepina)

Antiepiléptico de tercera generación.

Es uno de los enantiómeros del derivado monohidróxido de la Oxcarbacepina, su principal metabolito, por lo que su mecanismo de acción es muy similar a esta y consiste en el bloqueo de los canales de sodio incrementando la conductividad del potasio y modulando los canales de calcio. Están en marcha algunos ensayos controlados para comprobar su eficacia y seguridad en el trastorno bipolar.⁸⁰

Se administra como acetato de Eslicarbacepina (precursor de Eslicarbacepina). La dosis recomendada es de 750-2.500 mg/día.⁶¹

Dentro de los principales efectos adversos se describen los mareos, diplopía, inestabilidad, dificultades cognitivas, entre otros.⁸⁰

VIGABATRINA

Los resultados preliminares del uso de vigabatrina no son positivos hasta el momento. Hasta un 10% de los pacientes en los estudios de tratamiento con vigabatrina desarrollan síntomas afectivos como agitación, irritabilidad y depresión.⁸³

Para otros nuevos antiepilépticos como el **felbemato** y el **remacemide** la información obtenida sobre su utilidad en patología bipolar es por lo menos escasa, cuando no inexistente, por lo cual su uso debe ser, de momento, restringido.

CONCLUSIONES

El trastorno bipolar es una entidad nosológica crónica, de inicio temprano, grave e invalidante, el error en el diagnóstico retarda el inicio de un tratamiento adecuado, alargando el padecimiento del paciente y de su familia cuando se ha descrito que un tratamiento adecuado como es el caso de los estabilizadores del humor, puede reducir la duración y la severidad de los episodios.

Un amplio arsenal de fármacos anticonvulsivantes ha demostrado su eficacia como agentes moduladores en las oscilaciones del humor gracias a su perfil de seguridad.

Lograr una adecuada adherencia terapéutica con los antiepilepticos es la base para la eficacia de un tratamiento a largo plazo, podría ser mejor si se comienza en períodos de debut del trastorno, aun cuando no se haya instaurado el deterioro.

Las principales ventajas de las moléculas anticomiales de nueva generación sobre los anticílicos clásicos, recaen sobre su fácil administración que precisan de menor necesidad de monitorización de parámetros hematológicos, bioquímicos o determinación de niveles.

El perfil de tolerabilidad de los anticílicos, sus características farmacocinéticas y efectos adversos bien benignos permiten su uso con garantía en patologías crónicas como el TB, que meritan tratamientos durante largos períodos de tiempo.

La Gabapentina ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión bipolar y la manía refractaria y disfórica fundamentalmente en asociación con otros fármacos eutimizantes, su papel antirrecurecial como monoterapia aún está por demostrar, además su uso en poblaciones geriátricas admite buena tolerancia.

La lamotrigina es un anticílico de indicación de primera línea en el TB, ya sea en tratamiento de mantenimiento y episodios agudos, dilata el tiempo de aparición tanto de eventos maníacos, hipomaníacos mixtos y depresivos, más eficaz en cicladores rápidos y manías inducidas por uso de antidepresivos, es útil en el tratamiento de la depresión al agregarse a la terapia antidepresiva, es una opción válida para el tratamiento de enfermos con trastorno bipolar refractario, además posee relevante uso tanto en terapia coadyuvante o como monoterapia.

La tiagabina independientemente que su acción antimaniaca parece dudosa resulta útil como terapia coadyuvante en el TB y trastorno esquizoafectivo refractarios, ofrece mínimas interacciones al combinarse con otras sustancias, favorable uso en poblaciones geriátricas con trastornos renales y no implica deterioro cognoscitivo.

El topiramato combina mecanismos comunes a la carbamazepina y valproato, notable potencial antiepileptico que se relaciona con su efecto antimaniaco, su indicación va dirigida a pacientes con manía refractarias y disfórica preferiblemente en asociación y el trastorno esquizoafectivo que no ha respondido a otras alternativas terapéuticas, reduce significativamente el peso corporal, neutralizando la tendencia al incremento del mismo en la medicación con antipsicóticos y otros estabilizadores del humor, este efecto secundario lo convierte en tratamiento de elección en pacientes con sobrepeso y trastorno de la conducta alimentaria comórbidos (bulimia y trastorno por atracón).

La oxcarbazepina es un análogo de la carbamazepina que posee indicaciones precisas en pacientes con episodios de manías leves o moderadas, esta analogía guarda relación a su perfil terapéutico con menor riesgo de efectos adversos e interacciones farmacológicas.

El levetiracetam es un antiepileptico con un mecanismo de acción específico que lo hace singular al compararlo con otros de su grupo, aún en fase de experimentación para demostrar su acción

eutimizante, en aislados casos evidencia eficacia en episodios maníacos fundamentalmente cuando se asocia con haloperidol y en la prevención de hipomanías farmacogénas en gerentes con diagnóstico previo de TB tipo II, sin descuidar la posibilidad de inducir cuadros psicóticos secundariamente que abstiene la decisión en su prescripción en la enfermedad bipolar.

La pregabalina surge como una opción renovadora novedosa en cuanto a su mecanismo de acción y perfil metabólico detalla, aunque no existen resultados concluyentes ha demostrado efectividad como terapia coadyuvante en pacientes refractarios, en la depresión del TB, aunque su uso se ha verticalizado fundamentalmente en los trastornos por ansiedad y el dolor neuropático.

La pregabalina y gabapentina pueden producir dependencia y motivar conductas de abuso, incluso en pacientes sin antecedentes de toxicomanía. Se debería reservar su uso para cuando el tratamiento de primera línea esté contraindicado o sea ineficaz, es responsabilidad del facultativo reevaluar periódicamente la necesidad de tratamiento y en caso de retirada debe ser gradual para evitar el síndrome de abstinencia.

La zonisamida ya cuenta con estudios que demuestran su eficacia antimaniaca y como moduladora del humor en terapias de mantenimiento, además en el tratamiento de la depresión bipolar.

Aun en la espera prospectiva en la demostración mediante investigaciones científica de nuevos potenciales antiepilepticas de tercera generación con mecanismos de acción eutimizantes (Retigabina y Eslicarbazepina), además del felbemato, vigabatrina y remacemide.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de salud del Ministerio de sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH/AEN Núm. 2012
2. UpToDate (Firm). UpToDate online [Internet]. 2001. [citado 2 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/online>
3. Monczor M. Tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar. ¿Existe evidencia clínica suficiente? En: Moizes Zowicz J, editor. Psicofarmacología Psicodinámica IV: Actualizaciones 2003. 1a ed. Buenos Aires; 2004. p. 145-60.
4. Crespo JM. Anticomiales en NP: el seus usos més enllá de l'epilépsia. [Internet]. [Citado 20 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.acmcb.es/files/425-316-documento/Jos%C3%A9A9M.Crespo.pdf&prev=search>.
5. Vazquez GH, Nasetta S, Mercado B, Romero E, et al. Validation of the TEMP S-A Buenos Aires: Spanish psychometric validation of affective temperaments in a population study of Argentina. J Affect Disord. 2007;100(1-3):23-9.
6. Chengappa KNR, Levine J. El uso de los nuevos anticonvulsivantes en los trastornos bipolares. En: Vieta E, editor. Trastornos bipolares. Avances clínicos y terapéuticos. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2001. p. 1-15.
7. Lambert PA, Carraz G, Borselli S. Action neuro-psychotrope d'un nouvel anti-épileptique: le Depamide. Ann Med Psychol (Paris). 1966;124(5): 707-10.
8. Okuma T, Kishimoto A, Inoue K. Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine(Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. Folia Psychiatr Neurol Jpn. 1973;27(4): 283-97.
9. Chengappa KN, Rathore D, Levine J. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. Bipolar Disord. 1999;1(1): 42-53.
10. Post RM, Uhde TW. Treatment of mood disorders with antiepileptic medications: clinical and theoretical implications. Epilepsia. 1983;24(suppl 2): 97-108.
11. Pérez Camacho MD. Nuevos eutimizantes en los trastornos bipolares (segunda parte). Icapsi

- Communication. [Citado 12 Ago 2015]. Disponible en: <http://icapsi.blogspot.com/2010/03/nuevos-eutimizantes-en-los-trastornos15.html>.
12. Ghaemi SN, Gaughan S. Novel anticonvulsants: a new generation of mood stabilizers?. *Harv Rev Psychiatry*. 2000;8(1):1-7.
 13. Stanton SP, Keck Jr. PE, McElroy SL. Treatment of acute mania with gabapentin. *Am J Psychiatry*. 1997;154(2):287.
 14. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Sartini S, Simonini E, Akiskal HS. Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32(4):136-41.
 15. Sussman N. Gabapentina: una nueva opción terapéutica eutimizante. *III Congreso Nacional de Psiquiatría*. 1998.
 16. Schaffer CB, Schaffer LC. Gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(2):291-2.
 17. Sajatovic M, Madhusoodanan S, Coconea N. Managing bipolar disorder in the elderly: defining the role of the newer agents. *Drugs Aging*. 2005; 22(1):39-54.
 18. Dubovsky SL, Buzan RD. Novel alternatives and supplements to lithium and anticonvulsants for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997; 58(5):224-42.
 19. Holander E, Wong CH. Conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos frecuentes. Segunda edición. *Handbooks in Health Care Co*; 2007. p. 69, 75, 76, 167.
 20. Domenech J. Aspectos clínicos prácticos del uso de anticomiciales. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008; 36(Suppl 3):75-87.
 21. Triple i CENTRAL NERVOUS SYSTEM Prescribing Guide. WINTER/SPRING; 2005. p. 144, 145.
 22. Short C, Cooke L. Hypomania induced by gabapentin. *Br J Psychiatry*. 1995; 166(6):679-80.
 23. McElroy SL, Soutullo CA, Keck PE Jr, Kmetz GF. A pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 1997; 99(2):99-103.
 24. Antiepilépticos y anticonvulsivantes. En: *Guía práctica de farmacología del sistema nervioso central*. Madrid: Ediciones s/n; 2001. p.194-231.
 25. Xie X, Hagan RM. Cellular and molecular actions of lamotrigine: Possible mechanisms of efficacy in bipolar disorders. *Neuropsychobiology*. 1998; 38(3):119-30.
 26. Stahl SM. Newer antidepressants and mood stabilizers. En: Stahl SM, editor. *Essential psychopharmacology*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 245-95.
 27. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, Hagan RM. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol*. 1998; 358(1):19-24.
 28. Erfurth A, Amann B, Grunze H. Female genital disorder as adverse symptom of lamotrigine treatment. A serotonergic effect?. *Neuropsychobiology*. 1998; 38(3):200-1.
 29. Shiah IS, Yatham LN, Lam RW, et al. Effects of lamotrigine on the 5-HT1A receptor function in healthy human males. *J Affect Disord*. 1998; 49(2):157-62.
 30. Bentley B, Ascher J, Earl N, Monaghan E, Evonik G, Batey S, et al. A one year open label study of the safety and efficacy of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000; 10(Suppl 3):236.
 31. Nolen WA, Bloemkolk D. Opciones terapéuticas en la depresión bipolar. En: Vieta E, editor. *Trastornos bipolares. Avances clínicos y terapéuticos*. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2001. p. 257-69.
 32. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20(6):607-14.
 33. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *Lamictal 614 Study Group*. *J Clin Psychiatr*. 2000; 61(11):841-50.
 34. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry*. 2000; 12(1):5-10.
 35. Wikinski S, Jufe G, editores. *El tratamiento Farmacológico en Psiquiatría*. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2005. p. 72, 88, 156, 187, 188.
 36. Van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, et al. 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):223-31.
 37. Lamictal (lamotrigina). Monografía del producto. Glaxo Wellcome.1999.
 38. Bozikas V, Vartzopoulos D, Phocas C, Karavatos A, Kaprinis G. Lamotrigine-induced rash after

- sun exposure. *Am J Psychiatry*. 1999;156(12):2015-6.
39. Buzan RD, Dubovsky SL. Recurrence of lamotrigine-associated rash with rechallenge. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(2):87.
40. Damiani JT, Christensen RC. Lamotrigine-associated neutropenia in a geriatric patient. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000;8(4):346.
41. Solvason HB. Agranulocytosis associated with lamotrigine. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1704.
42. Segarra R, Gutiérrez M, Eguílez I, Rodríguez M. Lamotrigina en el tratamiento del trastorno afectivo bipolar y del trastorno esquizoafectivo. El papel de los nuevos anticonvulsantes. *Psiquiatr Biol*. 2002;9(1):41-4.
43. Grunze H, Erfurth A, Marcuse A, Amann B, Norman C, Walden J. Tiagabine appears not to be efficacious in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatr*. 1999;60(11):759-62.
44. Kauffman KR. Adjunctive tiagabine treatment of psychiatric disorders: three cases. *Ann Clin Psychiatry*. 1998;10(4):181-4.
45. Rodríguez Jiménez R, Ponce G. Uso de antiepilepticos en adicciones. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008;36(Suppl 3):22-27.
46. Corbella B, Vieta E, Benabarre A. Utilización del topiramato como nuevo estabilizador del humor. *Psiquiatr Biol*. 2000;7:268-74.
47. Marcotte D. Use of topiramate, a new antiepileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3): 245-51.
48. Vieta E, Goikolea JM, Olivares JM. 1-year follow-up of patients treated with risperidone and topiramate for a manic episode. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(7):834-9.
49. Vieta E, Gilabert A, Rodríguez A, García-Castrillón A, Luna MJ, Arrufat E, et al. Effectiveness and safety of topiramate in treatment-resistant bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2001;29(3): 148-52.
50. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA. Adjunctive topiramate in hospitalized children and adolescents with bipolar disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005;15(6):931-7.
51. Chengappa KNR, Schwarzman LK, Hulihan JF. Adjunctive topiramate therapy in patients receiving a mood stabilizer for bipolar I disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(11):1698-706.
52. Eutimia.com [Internet]. [citado 12 Ago 2015] . Disponible en: <http://www.eutimia.com/psicofarmacos/anticiclicos/topiramato.htm>.
53. Chengappa KNR, Rathore D, Levine J, Atzert R, Solai L, Parepale H, et al. Efectividad y seguridad del topiramato en el trastorno bipolar. [actualizado 19 Jun 2015; citado 12 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.slideshare.net/valenciamanuel1/nuevos-moduladores-del-afecto&prev=search>
54. Andrade C. Confusion and dysphoria with low-dose topiramate in a patient with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3(4):211-2.
55. Banta JT, Hoffman K, Cevallos E, Greenfield DS. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(1):112-4.
56. Richard D, Ferland J, Lalonde J, Samson P, Deshaies Y. Influence of topiramate in the regulation of energy balance. *Nutrition*. 2000;16(10):991-6.
57. Faigle JW, Menge GP. Pharmacokinetic and metabolic features of oxcarbazepine and their clinical significance. Comparison with carbamazepine. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990; 5(Suppl 1):73-2.
58. Dickinson RG, Hooper WD, Pendlebury SC, Moses D, Eadie MJ. Further clinical and pharmacokinetic observations on the new anticonvulsant, oxcarbazepine. *Clin Exp Neurol*. 1988;25:127-33.
59. Hummel B, Walden J, Stampfer R. Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbazepine in an open trial with an on-off-on design. *Bipolar Disord*. 2002;4(6):412-7.
60. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002;159(Suppl 4):1-50.
61. Vieta E, Benabarre A, Sánchez-Moreno J. Nuevos tratamientos: antiepilepticos de última generación. En: Vieta E, editor. *Novedades en el Tratamiento del Trastorno Bipolar*. 2a ed. Buenos Aires; Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2007. p. 36-45.
62. Vieta E, Colom F, Martínez-Aran A. Los nuevos antiepilepticos en el tratamiento de los trastornos afectivos. *Psicofarmacología*. 1998;3:7-14.
63. GAONA V. *Neuropediatria.com*. 2005. [citado 12 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.neuropediatria.com.py/book/medicamentos /Antiepilepticos/oxcarbacepina.htm>

64. Goldberg JF, Burdick KE. Levetiracetam for acute mania. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(1):148.
65. Soria CA, Remedi G. Levetiracetam as mood stabilizer in the treatment of pharmacologic hypomania in bipolar II elderly patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002; 5(suppl 1):S57.
66. Grunze H, Langosch J, Born C, et al. Levetiracetam in the treatment of acute mania: an open add-on study with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(7):781-4.
67. Saíz Díaz RA. Antiepilepticos: Aportación de los nuevos fármacos. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004; 28: 33-40.
68. Owen RT. Pregabalin: its efficacy, safety and tolerability profile in generalized Anxiety. *Drugs Today (Barc)*. 2007; 43(9):601-10.
69. Gelder MG, López-Ibor JJ, Andreasen N, editores. *Tratado de psiquiatría*, tomo II; 1a ed. Barcelona: Ars Medica; 2003.
70. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Base de datos del medicamento*. [citado 12 Sep 2015]. Disponible en: [HTUhttp://www.portalfarma.com/home.nsf](http://www.portalfarma.com/home.nsf)
71. EMEA. Lyrica®. Scientific Discussion. 2004. [citado 12 Sep 2015]. Disponible en: [HTUhttp://www.emea.eu.int/humandocs/Human/EPAR/lyrica/lyrica.htm](http://www.emea.eu.int/humandocs/Human/EPAR/lyrica/lyrica.htm)
72. Anónimo. Pregabalina: somnolencia, dependencia, arritmias, insuficiencia cardíaca. *Butlletí groc*. 2013; 26(2):6-8.
73. Anónimo. Gabapentine, pré gabaline: abus et dépendances. *Rev Prescrire*. 2012; 32 (340):116-8.
74. INFACA. Scientific Discussion. 2013. [citado 12 Sep 2015]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_21_N_2.pdf
75. Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G, Kroeker G. Third generation anticonvulsants in bipolar disorder: a review efficacy and summary of clinical recommendations. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(4):275-83.
76. Kanba S, Yagi G, Kamijima K, Suzuki T, Tajima O, Otaki J, et al. The first open study of zonisamide, a novel anticonvulsant, shows efficacy in mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994; 18(4): 707-15.
77. Ananda A, Bukhari L, Jennings S. A preliminary open-label study of zonisamide treatment for bipolar depression in 10 patients. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(2):195-8.
78. Ghaemi SN, Zablotsky B, Filkowski MM. An open prospective study of zonisamide in acute bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(4):385-8.
79. Gordon A, Price LH. Mood stabilization and weight loss with topiramate. *Am J Psychiatry*. 1999; 156(6):868-9.
80. López Tricas JM. Antiepilepticos 2da Generación. *Prospectiva*. [citado 12 Sep 2015]. Disponible en: www.info-farmacia.com.
https://docs.google.com/presentation/d/1x90gHOZMFQnfAnC_dBcLHYv7Yf59hLk0a3ub81DuXQg/embed?hl=es&loop=true&size=s&start=true#slide=id.p33
81. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs*. 2011; 25(2):89-107.
82. Amann B, Sterr A, Vieta E. An exploratory open trial on safety and efficacy of the anticonvulsant retigabine in acute manic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(5):534-6.
83. Segal J, Walton S, Clark H, Berk M. Pharmacotherapy of mania: A review. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2000; 4(3):171-93.

Recibido: 6 de octubre de 2015

Aceptado: 29 de marzo de 2016

David Pedrosa Palomino. Policlínico Comunitario Celia Sánchez Manduley. Sancti-Spíritus, Cuba.
Dirección electrónica: davidpedrosa1972@gmail.com; dppalomino@infomed.sld.cu