

Óptima acción anticiclante en el  
**TRASTORNO BIPOLAR**

# LATRIGIN

Lamotrigina





## Tratamiento para el Trastorno Bipolar en Cualquier Fase de la Enfermedad con Síntomas Leves como Mínimo



*Entre los pacientes con trastorno bipolar y síntomas depresivos en el contexto de la monoterapia con litio o ácido valproico, la quetiapina y la lamotrigina, como terapia adyuvante, son igualmente eficaces para reducir los distintos dominios de la sintomatología bipolar*

**Título original:** Sequential Multiple Assignment Randomized Treatment (SMART) for Bipolar Disorder at any Phase of Illness and at least Mild Symptom Severity

**Fuente:** Psychopharmacology Bulletin 50(2):8-25, May 2020

**Autores:** Gao K, Arnold J, Bowden C y colaboradores

La *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. ha aprobado más de 10 fármacos para el tratamiento del trastorno bipolar (TBP), sobre la base de estudios clínicos que suelen utilizar muestras enriquecidas de pacientes, seguidos durante cortos períodos. Las muestras enriquecidas solo incluyen alrededor de 1 de cada 3 pacientes con TBP. Por lo tanto, los fármacos aprobados podrían no ser aplicables a la práctica clínica; la eficacia de los estabilizadores del estado de ánimo (EEA) y de los antipsicóticos en el ámbito rutinario aún debe ser determinada.

El objetivo del presente estudio fue aplicar un diseño adaptativo secuencial para determinar la eficacia de EAA comúnmente utilizados en la práctica, como litio, ácido valproico (AV), lamotrigina y quetiapina, en pacientes con TBP tipo I o tipo II asistidos en el entorno rutinario, en cualquier fase de la enfermedad.

Se reclutaron pacientes con TBP tipo I o II diagnosticado según los criterios del DSM-IV; los enfermos con 3 puntos o más en la *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S) fueron aleatoriamente asignados a monoterapia con litio o AV durante 2 semanas. Los pacientes que presentaron 3 puntos o más en la CGI-S-Depresión durante 2 semanas en cualquier momento, después de 2 semanas de monoterapia, fueron asignados de manera aleatoria al agregado de quetiapina o lamotrigina,

o a permanecer con la monoterapia asignada inicialmente durante un total de 26 semanas.

Los índices de abandono prematuro del protocolo por falta de eficacia y efectos adversos, y los cambios en la *Bipolar Inventory of Symptoms Scale* (BISS) y en el puntaje total de la CGI-S no difirieron significativamente entre los grupos de litio y AV. El índice de finalización del estudio fue significativamente más alto con la terapia adyuvante, en comparación con las monoterapias. Los puntajes de la BISS y de la CGI-S y los puntajes de las respectivas subescalas disminuyeron, de manera significativa, con el tratamiento combinado respecto de la monoterapia. La terapia adyuvante se asoció con mejoras significativas de los tiempos de supervivencia (permanencia en tratamiento), en comparación con la monoterapia (*hazard ratio* [HR] = 6.8); además, en el grupo de monoterapia, el riesgo de no recuperación sostenida de la depresión estuvo aumentado (HR = 12.7).

Los pacientes que no requirieron una segunda aleatorización y mantuvieron la monoterapia presentaron un HR significativamente más bajo de interrupción de la terapia (HR = 3.8).

Los resultados del presente estudio indican que la eficacia de la monoterapia con litio y AV es moderada. El tratamiento adyuvante con lamotrigina o quetiapina se toleró bien y fue igual de eficaz para reducir la sintomatología del TBP.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
www.siic.salud.com



## Factores Clínicos Asociados con la Respuesta a Largo Plazo a Litio, Valproato o Lamotrigina en el Trastorno Bipolar



*Los resultados del presente estudio indican que los pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar de tipo II, trastorno comórbido por consumo de alcohol u otras sustancias o antecedente de episodios mixtos, tienen poca probabilidad de responder al tratamiento con litio; la terapia con lamotrigina sería una opción.*

**Título original:** Clinical Correlates Associated with the Long-term Response of Bipolar Disorder Patients to Lithium, Valproate or Lamotrigine: A Retrospective Study

**Fuente:** PLoS One 15(1), 2020

**Autores:** Woo Y, Yoon B, Bahk W y colaboradores

El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad crónica grave, con riesgo elevado de recidivas, morbilidad y mortalidad. Por lo tanto, los pacientes con TBP requieren tratamiento de mantenimiento a largo plazo para evitar nuevos episodios.

Si bien se dispone de recomendaciones específicas para tratamientos de primera y segunda línea, sobre la base de la evidencia a largo plazo para la prevención de recaídas y recurrencias, en la práctica se suelen indicar diversos fármacos con un abordaje basado en prueba y error. Esta estrategia, no obstante, puede asociarse con riesgo de recurrencias o progresión.

En el presente estudio realizado en el ámbito de la práctica asistencial se utilizó la escala de Alda para determinar la respuesta al tratamiento e identificar los factores clínicos y demográficos asociados con la respuesta a litio, valproato o lamotrigina.

Fueron evaluados 645 pacientes tratados con estabilizadores del estado de ánimo durante 6 meses como mínimo: 172 recibieron litio, 320 fueron tratados con valproato y en 153 se prescribió lamotrigina.

Se consideraron dos categorías de respuesta: respuesta insuficiente (RI), es decir falta de respuesta y respuesta escasa (puntaje total en la escala de Alda de 6 puntos o menos), y buena respuesta (BR, en presencia de 7 puntos o más).

Los pacientes con RI al litio tuvieron índices más altos de TBP de tipo II, trastorno comórbido por consumo de alcohol u otras sustancias o antecedente de episodios mixtos, en comparación con los pacientes con BR al litio. Los episodios recurrentes también fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con RI al litio, en comparación con los enfermos con BR a este fármaco.

Las guías vigentes para el tratamiento de pacientes con TBP sugieren el uso de litio como agente de segunda línea para los enfermos con depresión bipolar de tipo II, sobre la base de estudios que indican que, en estos casos, el litio no es superior al placebo.

La polaridad depresiva predominante predijo significativamente una BR al tratamiento con lamotrigina, un hallazgo que avala las recomendaciones recientes que sugieren utilizar lamotrigina para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con polaridad depresiva predominante. Actualmente se reconoce que la polaridad predominante es un aspecto de máxima importancia para la selección del tratamiento.

En los pacientes tratados con lamotrigina, el diagnóstico de TBP de tipo II, la polaridad depresiva predominante y los episodios recurrentes predijeron BR; el trastorno por consumo de alcohol u otras sustancias fue más prevalente entre los pacientes con RI a lamotrigina.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
www.siic.salud.com



## Eficacia del Tratamiento de Mantenimiento con Litio y Lamotrigina en Pacientes Clínicamente Estables con Trastorno Bipolar



Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis de estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo indican que el tratamiento de mantenimiento con litio o lamotrigina es eficaz para reducir el riesgo de recaídas en pacientes adultos con trastorno bipolar.

**Título original:** Efficacy and Safety of Lithium and Lamotrigine for the Maintenance Treatment of Clinically Stable Patients with Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trials with an Enrichment Design

**Fuente:** Neuropsychopharmacology Reports 39(3):241-246, Sep 2019

**Autores:** Oya K, Sakuma K, Kishi T y colaboradores

Se desconoce si los pacientes adultos con trastorno bipolar (TBP) clínicamente estables, en el contexto del tratamiento con litio o lamotrigina, deberían continuar la terapia con estos fármacos.

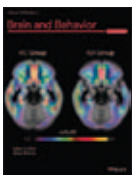
La presente revisión estudió la eficacia y la seguridad del litio y la lamotrigina como terapia de mantenimiento en adultos clínicamente estables con TBP. Se identificaron dos estudios con litio ( $n = 218$ ) y 4 trabajos con lamotrigina ( $n = 706$ ). Ambos fármacos fueron superiores al placebo en términos de la reducción de los índices de recaída de cualquier tipo de episodio de cambio en el estado de ánimo (litio:  $RR = 0.52$ ,  $p < 0.00001$ , número necesario para tratar de 2.3; lamotrigina:  $RR = 0.81$ ,  $p = 0.004$ , número necesario para tratar de 8.3, IC 95%: 5.0 a 25.0), y de la interrupción del tratamiento por cualquier motivo.

Los pacientes con TBP tipo I presentan episodios de manía e hipomanía y episodios de depresión de manera recurrente e irregular, en el transcurso de la vida; estos episodios se asocian con consecuencias sociales y ocupacionales muy desfavorables. Las guías vigentes para el tratamiento del TBP recomiendan la continuidad de la terapia por períodos prolongados, incluso después de la remisión.

El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis de estudios a doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo fue determinar la eficacia y la seguridad de la terapia de mantenimiento con litio en pacientes adultos clínicamente estables con TBP. Debido a que la lamotrigina ha sido aprobada para el tratamiento de mantenimiento de estos enfermos en Japón, se realizó una revisión sistemática adicional con metanálisis para conocer la eficacia y la seguridad de la terapia de mantenimiento con lamotrigina.

Los resultados sugieren que el litio y la lamotrigina son eficaces para evitar las recaídas en pacientes adultos con TBP clínicamente estables, durante el tratamiento con estos fármacos. Si bien no se realizó una comparación directa entre ambos agentes, en términos de los índices de recaídas, el tratamiento con litio pareció asociarse con riesgo más bajo, respecto del uso de lamotrigina. Los dos fármacos se toleraron bien. Se destaca, sin embargo, que el número de estudios y de pacientes fue escaso. También se observaron diferencias en la duración de las dos investigaciones realizadas con litio. Por lo tanto, en los trabajos futuros se deberán incluir seguimientos más prolongados para conocer la eficacia y la seguridad de estos fármacos a largo plazo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
www.siic.salud.com



## Lamotrigina para el Tratamiento de la Depresión Bipolar Aguda en Relación con Síntomas Individuales



En el análisis exploratorio para ítems individuales se comprobaron efectos estadísticamente significativos del tratamiento en los ítems de ánimo deprimido y tristeza, falta de interés y anhedonia, pesimismo y culpa, y anergia y fatiga.

**Título original:** Lamotrigine for Acute Bipolar Depression: An Exploratory Item-level Analysis

**Fuente:** Brain and Behavior 1-6, Jun 2021

**Autores:** Peters E, Lodhi R, Balbuena L y colaboradores

La lamotrigina está aprobada como terapia de mantenimiento en el trastorno bipolar (TBP), pero no para el tratamiento de la depresión bipolar aguda.

Por lo general, en el TBP este fármaco se indica en dosis de 200 mg por día, aunque en la práctica a menudo son necesarias dosis más elevadas. La dosis insuficiente pudo haber explicado los resultados negativos referidos en los ensayos de monoterapia. La eficacia de la lamotrigina para mejorar síntomas depresivos específicos, no valorados en los ensayos originales, pudo haber sido otro factor de contribución en las diferencias entre los resultados de los estudios.

El presente análisis exploratorio de ítems individuales, con los datos de 5 estudios originales con monoterapia con lamotrigina en pacientes con depresión aguda bipolar, tuvo por objetivo determinar cuáles son los síntomas depresivos que responden mejor al tratamiento con lamotrigina, en comparación con placebo.

En todos los trabajos, la lamotrigina se indicó en dosis fija de hasta 200 mg/día (con excepción de un estudio en el cual se usaron dosis flexibles de entre 100 y 400 mg/día) durante 7 a 10 semanas. Los pacientes tenían 18 años o más (39.0 años en promedio; 58.4% mujeres), un episodio agudo de depresión mayor  $\geq 2$  o 8 semanas de duración, según el estudio, y diagnóstico de TBP tipo I o tipo II, confirmado con la *Structured Clinical Interview for DSM-IV*.

También fue requisito que los pacientes presentaran 18 puntos o más en la *17-item Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD-17).

Los síntomas depresivos se valoraron con la HAMD-17, la HAMD-31 y la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS) de 10 secciones. Las evaluaciones se realizaron en condiciones basales y una vez por semana hasta la finalización del estudio.

Se comprobaron efectos significativos del tratamiento para las secciones 1 (humor deprimido), 2 (culpa), 7 (trabajo e interés) y 13 (síntomas somáticos y fatiga). Los puntajes de los ítems de la MADRS, en general fueron coincidentes, con efectos significativos en los ítems 1 (tristeza aparente), 2 (tristeza referida), 7 (cansancio), 8 (incapacidad para sentir) y 9 (pensamientos pesimistas).

Aunque con algunas excepciones, las secciones con efectos significativos o casi significativos tendieron a presentar puntajes basales más altos. La consideración exclusiva de los puntajes globales de la HAMD-17 y la MADRS, y no los síntomas depresivos centrales, podría complicar la detección de beneficios del tratamiento sobre síntomas específicos.

La variabilidad pronunciada de la prevalencia basal entre los síntomas depresivos fue similar a la referida en un análisis reciente con datos conjuntos de pacientes con depresión unipolar tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021  
www.siic.salud.com