

Serie

Tratamientos Combinados

Combinación de Valproato y Antipsicóticos Atípicos en los Pacientes Bipolares

Psychiatry and Clinical Neurosciences
68(6):418-424, Jun 2014

Comentario crítico
Dr. Carlos Lamela



Combinación de Valproato y Antipsicóticos Atípicos en los Pacientes Bipolares

La combinación de estabilizadores del estado de ánimo y antipsicóticos atípicos se emplea con frecuencia para el tratamiento de los pacientes con Trastorno Bipolar. De acuerdo con la información disponible, el empleo de valproato puede brindar ventajas en comparación con el litio al ser combinado con antipsicóticos atípicos.

Introducción y objetivos

Se estima que hasta el 40% de los pacientes con Trastorno Bipolar (TBP) que responden al tratamiento inicial presentan recaídas durante el primer año de seguimiento. Dadas las consecuencias negativas significativas de la reiteración de los episodios de cambios en el estado de ánimo, es fundamental contar con estrategias de prevención de recaídas para utilizar como terapia de mantenimiento. Esto permitirá mejorar la evolución de los pacientes a largo plazo. Entre las recomendaciones vigentes para el tratamiento de los pacientes con TBP se incluye la administración de litio como droga de primera línea durante la fase de mantenimiento. No obstante, el empleo de litio tiene limitaciones, como la aparición de efectos adversos, el índice terapéutico bajo y el riesgo de toxicidad en caso de sobredosis. Lo antedicho indica la necesidad de contar con alternativas para la terapia de mantenimiento de las personas con TBP.

Existen diferentes drogas con propiedades estabilizadoras del estado de ánimo como el valproato, un agente empleado para la terapia de mantenimiento de los pacientes con TBP desde hace cinco décadas. El efecto terapéutico del valproato se vincularía con sus propiedades gabaérgicas, dado que se propuso que la manía aparece ante una disminución del nivel de neurotransmisores inhibitorios. La prescripción de valproato es creciente, no sólo para la terapia de mantenimiento sino para el tratamiento de los pacientes con TBP que cursan episodios agudos. Además, el tratamiento con valproato es recomendado en aquellos sujetos que sufrieron un episodio maníaco o hipomaníaco, al igual que el tratamiento con litio.

La elección de litio o valproato para el tratamiento de los pacientes con TBP no resulta sencilla. Dado que ambos fármacos tienen ventajas y desventajas, la combinación del litio y el valproato es una opción cada vez más elegida a la hora de tratar a los enfermos con TBP.

La presente investigación se llevó a cabo con el objetivo de comparar el tratamiento con litio o valproato en combinación con un antipsicótico atípico. La evaluación tuvo lugar en términos de índices anuales de rehospitalización luego de un episodio maníaco.

Pacientes y métodos

El presente estudio fue retrospectivo y se llevó a cabo mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes internados en los servicios de psiquiatría de hospitales universitarios ubicados en Corea debido a que presentaban un episodio maníaco. Los casos de interés se correspondieron con pacientes mayores de 20 años que reunían los criterios para el diagnóstico de TBP tipo I incluidos en la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). Todos los

pacientes recibían litio o valproato en combinación con aripiprazol, olanzapina, risperidona o quetiapina en el momento del alta y durante al menos 12 meses después.

Los autores compararon el tratamiento con litio o valproato en combinación con un antipsicótico atípico en términos de tiempo transcurrido hasta la necesidad de una nueva internación. También se evaluaron las características clínicas y demográficas de los pacientes. Esto incluyó la edad, el sexo, la presencia de síntomas psicóticos, el antecedente de episodios depresivos, la necesidad de tratamiento complementario con antipsicóticos y la duración de la internación. Las escalas aplicadas incluyeron la *Global Assessment of Functioning* (GAF) y la *Clinical Global Impression–Bipolar Version–Severity* (CGI-BP-S).

Resultados

El período de estudio tuvo lugar desde enero de 2003 hasta diciembre de 2010. En total, 485 pacientes requirieron internación debido a la presencia de un episodio de manía bipolar. El 76.1% de dichos sujetos recibió litio o valproato en combinación con un antipsicótico atípico. El análisis se llevó a cabo en una población de 254 pacientes, el 44.1% de los cuales era de sexo masculino. La media de edad de la población evaluada fue 36.4 ± 12.8 años.

El 40.9% y el 59.1% de los pacientes recibieron litio y valproato en combinación con un antipsicótico atípico, respectivamente. Los grupos no difirieron en términos de edad, sexo, nivel educativo o antecedente de episodios depresivos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al puntaje en las escalas GAF y CGI-BP-S en el momento de la admisión o del alta hospitalaria. Asimismo, ambos grupos presentaron características similares en cuanto a la presencia de síntomas psicóticos, la duración de la internación y las características del tratamiento antipsicótico y estabilizador del estado de ánimo.

El 17.3% de los pacientes requirió la rehospitalización durante el año posterior al alta debido a la presencia de un episodio de alteración del estado de ánimo. La necesidad de rehospitalización se asoció con diferencias significativas de puntaje de las escalas GAF y CGI-BP-S en el momento del alta, en comparación con la ausencia de necesidad de hospitalización.

Concretamente, los pacientes que fueron internados nuevamente presentaron un puntaje promedio inferior en la escala GAF en el momento del alta en comparación con los pacientes que no fueron rehospitalizados. En cuanto al puntaje de la escala CGI-BP-S, los valores fueron superiores entre los individuos rehospitalizados en comparación con el grupo restante. La rehospitalización también se asoció con un antecedente más frecuente de episodios depresivos en comparación con

la ausencia de rehospitalización, aunque dicha diferencia no resultó significativa. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el antipsicótico administrado, el lugar de internación, la dosis diaria promedio de estabilizadores del estado de ánimo y de antipsicóticos y las características clínicas y demográficas de los pacientes, con excepción del estabilizador del estado administrado.

Los índices de rehospitalización durante el año posterior al alta fueron significativamente elevados entre los pacientes tratados con litio, en comparación con los integrantes del grupo que recibió valproato. Además, se observó una diferencia significativa entre ambos grupos al evaluar los índices de rehospitalización vinculados con episodios maníacos o mixtos. Dichos índices fueron 11.5% y 5.3% en los grupos tratados con litio y valproato, respectivamente. En cambio, los grupos no difirieron en términos de índices de rehospitalización asociados con la aparición de episodios depresivos. Estos índices fueron del 10.6% y 8%, en igual orden.

El período promedio transcurrido hasta la rehospitalización fue significativamente más corto en el grupo tratado con litio, en comparación con el grupo tratado con valproato. Concretamente, los períodos registrados fueron 310 ± 10.6 días entre los pacientes tratados con litio y 340 ± 5.9 días entre los sujetos que recibieron valproato. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la dosis diaria promedio de antipsicóticos atípicos que recibieron los participantes durante el estudio. La evaluación del período promedio transcurrido hasta la rehospitalización vinculada con un episodio maníaco o mixto arrojó valores significativamente más cortos entre los enfermos tratados con litio. En cambio, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos al evaluar el período promedio transcurrido hasta la rehospitalización debido a la aparición de una recaída depresiva o maníaca (Figura 1).

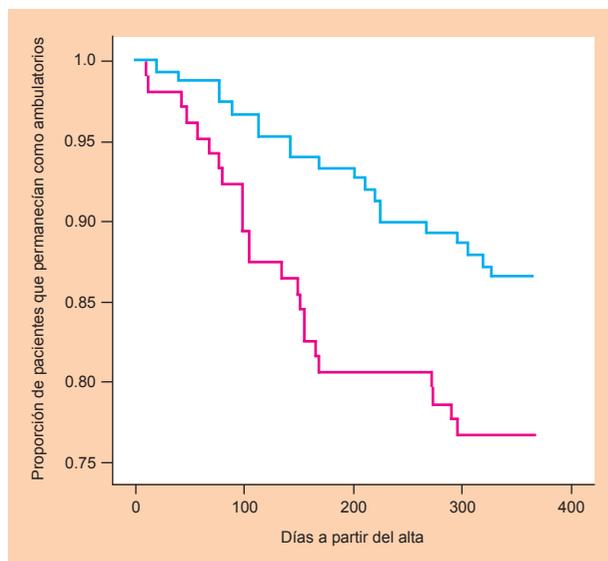


Figura 1. Tiempo transcurrido hasta una nueva internación en los grupos de tratamiento con litio o valproato. La media del tiempo transcurrido hasta una nueva hospitalización como consecuencia de cualquier variación del estado de ánimo fue significativamente más breve (*log-rank*: 4.7; grados de libertad: 1; $p = 0.031$) entre quienes recibieron litio (310.0 ± 10.6 días), en comparación con los participantes tratados con valproato (340.0 ± 5.9 días). Línea roja: litio + un antipsicótico atípico. Línea azul: valproato + un antipsicótico atípico.

De acuerdo con los resultados del análisis de regresión llevado a cabo, los pacientes con un puntaje inferior en la escala CGI-BP-S en el momento del alta tuvieron mayores probabilidades de rehospitalización. El tratamiento con litio también se asoció con

una probabilidad mayor de rehospitalización, en comparación con el tratamiento con valproato, aunque la diferencia entre los grupos no resultó significativa. Dichos hallazgos tuvieron lugar al considerar la rehospitalización debida a la aparición de recaídas depresivas o maníacas.

Finalmente, la rehospitalización vinculada con la aparición de episodios depresivos no se asoció con el puntaje en la escala CGI-BP-S en el momento del alta, con el antecedente de depresión, con la dosis media de antipsicóticos atípicos o con el tipo de estabilizador del estado de ánimo empleado.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, el período transcurrido hasta la necesidad de rehospitalización debida a la aparición de una recaída fue significativamente más prolongado en pacientes bipolares tratados con valproato en combinación con un antipsicótico atípico en comparación con lo observado en sujetos tratados con litio y un antipsicótico atípico. Ambos grupos difirieron significativamente en cuanto a los índices de rehospitalización vinculados con la aparición de recaídas maníacas o mixtas. También se halló que los pacientes con TBP tipo I internados debido a un primer episodio maníaco que recibieron tratamiento con valproato y un antipsicótico atípico presentaron índices inferiores de rehospitalización, en comparación con los individuos que recibieron litio. No obstante, dicha diferencia no resultó estadísticamente significativa. En estudios previos se comprobó la superioridad del valproato, en comparación con el litio, para prevenir las recaídas en presencia de TBP. Otros autores informaron un índice inferior de nuevos episodios entre los pacientes con TBP tratados con valproato, en comparación con los sujetos tratados con litio. También se informó que la administración de divalproato se asoció con un resultado significativamente superior en comparación con la administración de litio al evaluar la duración promedio de la terapia de mantenimiento en presencia de bipolaridad. En otros estudios se comparó la efectividad de la monoterapia con litio o valproato para prevenir las recaídas en pacientes con TBP. Los resultados obtenidos indicaron la ausencia de diferencias entre el litio y el divalproato en términos del tiempo transcurrido hasta la aparición de recaídas o hasta la interrupción del tratamiento vinculada con diferentes motivos. También se halló la ausencia de diferencias significativas entre los tratamientos farmacológicos en cuanto al tiempo transcurrido hasta las recaídas relacionadas con la aparición de un nuevo episodio depresivo, maníaco, hipomaniaco o mixto. No obstante, en este último caso se incluyeron pacientes pediátricos y cicladores rápidos. Por lo tanto, la comparación de los resultados frente a los hallazgos obtenidos en otros estudios es dificultosa.

Según lo observado en una investigación reciente, la monoterapia con litio se asocia con una mayor probabilidad, en comparación con la monoterapia con valproato, de prevenir las recaídas en pacientes con TBP. No obstante, dicho estudio se llevó a cabo con el objetivo principal de comparar la combinación de litio y valproato frente a la monoterapia con cualquiera de dichos estabilizadores del estado de ánimo.

Existen características clínicas vinculadas con el aumento del riesgo de recaídas en pacientes con TBP. La disminución del período de terapia de mantenimiento incluyó el aumento de la cantidad de episodios anteriores, la disminución de la duración del intervalo entre los episodios y la persistencia de los síntomas afectivos.

De acuerdo con los resultados hallados en el presente estudio, la obtención de puntajes más elevados en la escala CGI-BP-S

se asocia con un aumento del riesgo de rehospitalización. Dicho riesgo también fue mayor en presencia de síntomas afectivos residuales. Este resultado coincide con lo informado en trabajos previos.

Entre las limitaciones del presente estudio los autores mencionan el diseño retrospectivo y la inclusión de una cantidad escasa de pacientes. En segundo lugar, sólo se incluyeron sujetos que recibieron un mismo esquema terapéutico durante al menos 12 meses de seguimiento luego del alta hospitalaria. Es posible que los índices de recaídas informados en la presente investigación hayan sido inferiores en comparación con la realidad debido a la exclusión de los individuos que no fueron evaluados durante 12 meses de seguimiento. Además, no se aplicaron parámetros objetivos de evaluación del cumplimiento terapéutico durante el período de seguimiento. Otra limitación para considerar es la ausencia de evaluación de determinadas variables clínicas que pueden influir sobre los índices de rehospitalización, como la cantidad de episodios depresivos y hospitalizaciones previas y la edad de inicio del TBP. La falta

de evaluación de las concentraciones plasmáticas de litio y valproato puede constituir una limitación, ya que es posible que los pacientes hayan presentado concentraciones subclínicas durante el período de seguimiento.

Por último, los índices de rehospitalización vinculados con la falta de respuesta durante el tratamiento agudo no se distinguieron frente a los índices de rehospitalización vinculados con la aparición de recaídas durante la fase de mantenimiento. Es necesario contar con estudios a largo plazo, doble ciego, aleatorizados y controlados sobre la eficacia relativa del tratamiento combinado con litio o valproato y un antipsicótico atípico en pacientes con TBP.

Conclusión

El tratamiento con valproato y un antipsicótico atípico puede ser más eficaz, en comparación con la terapia combinada con litio y un antipsicótico atípico, para prolongar el período transcurrido hasta la rehospitalización en pacientes con TBP tipo I que fueron internados por primera vez debido a la presencia de un cuadro maniaco.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014
www.siicsalud.com

Título original: One-Year Rehospitalization Rates of Patients with First-Episode Bipolar Mania Receiving Lithium or Valproate and Adjunctive Atypical Antipsychotics

Autores: Woo Y, Bahk W, Min K y colaboradores

Fuente: Psychiatry and Clinical Neurosciences 68(6):418-424, Jun 2014

Comentario crítico

Tratamiento de Mantenimiento en el Trastorno Bipolar: Monoterapia frente a Polifarmacia Racional



Dr. Carlos Lamela

Médico especialista en Psiquiatría, Magister en Psiconeurofarmacología. Presidente honorario, Capítulo de Psicofarmacología, Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA), Ciudad de Buenos Aires; Director del Centro Integral de Psiquiatría y Psicología (CIDEPP), Moreno, Argentina.

El término “normalizador del ánimo”, en referencia al litio (Cade, 1949), fue originalmente introducido por Mogens Schol en 1963, debido a estudios tempranos que demostraban los beneficios de la terapia a largo plazo con sales de litio en la prevención de recaídas en pacientes con enfermedad maniaco-depresiva. Este concepto se fue afianzando a lo largo del tiempo, priorizando la estabilización de una enfermedad que por definición es altamente inestable, antes que la mera recuperación de un episodio maniaco o depresivo. La falta de estabilización se encuentra asociada con un incremento en los costos de salud, afecta la oportunidad de mantener el empleo o conseguirlo y la independencia económica, incrementa las comorbilidades médicas y psiquiátricas, especialmente los trastornos de ansiedad, el consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas, disminuye la calidad de vida del paciente y sus familiares, incrementa las tasas de suicidio, así como provoca una mayor incidencia de enfermedades somáticas como la enfermedad cardiovascular, las afecciones respiratorias, la obesidad, etcétera. En un reciente estudio prospectivo en el que participaron 1 469 pacientes bipolares (STEP-BD), el 58% de ellos alcanzó la recuperación, pero cerca de la mitad de estos individuos (49%) tuvo recurrencias dentro de los dos años de seguimiento. Las opciones terapéuticas para el abordaje del trastorno bipolar abarcan desde intervenciones psicosociales y psicofarmacológicas hasta medidas o cuidados físicos, que muchas veces implican la participación de otras especialidades médicas. El tratamiento de mantenimiento, como se mencionó anteriormente, es el que finalmente determinará el éxito en el enfoque a largo plazo del trastorno bipolar. El objetivo primario del tratamiento de mantenimiento es la prevención de las recurrencias, mientras se intenta mantener la mayor funcionalidad posible y el abordaje de la sintomatología subsindrómica interepisódica. Es también de vital importancia la monitorización de la sintomatología clínica, los efectos adversos y las posibles consecuencias del tratamiento a largo plazo en la salud general. Probablemente la guía clínica más actualizada que tengamos actualmente para el tratamiento del trastorno bipolar es la canadiense (CANMAT), en su actualización de 2013. En ella, entre las opciones de primera línea para la terapia de mantenimiento, figuran los siguientes fármacos: litio, lamotrigina, valproato, olanzapina, quetiapina, aripiprazol, risperidona inyectable de depósito y ziprasidona. Como novedad, se incluye la asenapina como monoterapia y como terapia potenciadora, pero recién como elección de tercera línea. Claramente, en una ecuación que priorice eficacia y seguridad/tolerabilidad, la elección de la monoterapia en el mantenimiento a largo plazo es el camino a seguir. En ese sentido, es importante priorizar el fármaco según las características clínicas y teniendo en cuenta sus eventuales efectos adversos. Por ejemplo, el litio en monoterapia sigue siendo el fármaco de elección para el mantenimiento del trastorno bipolar, pero sabemos que su mayor eficacia se da en la prevención de los episodios maniacos, hipomaníacos y mixtos, y menos en los depresivos. Es más eficaz en la manía eufórica, el antecedente familiar positivo de trastorno bipolar, la secuencia manía-depresión-eutimia y en pacientes sin sintomatología psicó-

tica incongruente con el estado de ánimo y comórbidos. También presenta una efectividad especial en la prevención de la ideación suicida. Los efectos adversos gastrointestinales, el temblor fino distal, los trastornos cognitivos, las erupciones o la exacerbación de la psoriasis, así como su bajo índice terapéutico, que puede llevar a la toxicidad, pueden limitar su uso. La lamotrigina, en cambio, tiene muy buena tolerabilidad, pero es más eficaz para proteger de recaídas depresivas que maníacas; es lo que Colomb y Vietahan llamaron un estabilizador de “abajo hacia arriba”.

El valproato ha demostrado su eficacia como estabilizador del estado de ánimo a pesar de no contar con la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA). Su uso es extendido y gran cantidad de estudios confirman su utilidad. Además, presenta una mayor ventaja que el litio en los cuadros mixtos, en pacientes con ánimo disfórico, impulsividad, irritabilidad, ciclos rápidos y en sujetos bipolares comórbidos con abuso de sustancias.

Con respecto a los antipsicóticos atípicos, la mayoría de ellos han demostrado evidencia creciente en su capacidad en la prevención de las recurrencias y, por lo tanto, han ido ganando un lugar creciente en el tratamiento de mantenimiento. Su principal problema es causar una tendencia al aumento de peso y al síndrome metabólico, lo que a mi entender es una cuestión clínica importante para tener en cuenta para su elección entre los demás grupos farmacológicos, especialmente cuando vamos a utilizar un fármaco durante varios años. Lamentablemente, vemos con frecuencia que muchos pacientes no logran sostener la estabilidad a largo plazo con la utilización de un solo fármaco. Es aquí donde la polifarmacia racional, tiene un lugar destacado. Entre las combinaciones posibles de estabilizadores del estado de ánimo, está la asociación de un antipsicótico atípico (AA) con el litio o el valproato, con muy buenos resultados. El estudio publicado muestra que, en pacientes con trastorno bipolar de tipo I que fueron internados por primera vez debido a la presencia de un cuadro maniaco, el tratamiento de mantenimiento con valproato y un AA fue más eficaz en comparación con el tratamiento combinado de litio y un AA, en la prolongación del período transcurrido hasta la rehospitalización.

Otras investigaciones que corroboran el beneficio de la combinación de AA más estabilizadores del ánimo son:

-El trabajo de Tohen, de 2004, en el que la combinación de olanzapina con litio o divalproato mostró una diferencia significativa en la prevención de recurrencias, en relación con la utilización de litio o divalproato en monoterapia, en un estudio de mantenimiento de 18 meses. El principal efecto adverso en el grupo que optó por la combinación fue el aumento de peso.

-El estudio de Suppes y col., de 2009, en el que los pacientes en mantenimiento con quetiapina junto con al litio o el divalproato presentaron una significativa reducción en el riesgo de recurrencias de cualquier evento anímico, en comparación con los grupos placebo, litio o divalproato en monoterapia. Los principales efectos adversos fueron sedación, aumento de peso, hipotiroidismo y abandono por efectos adversos en el grupo de combinación.

Finalmente, y a modo de conclusión, reafirmar que la importancia de mantener la estabilidad del estado de ánimo es fundamental en los pacientes con trastorno bipolar, por lo que se deben utilizar todos los recursos disponibles, tanto farmacológicos como no farmacológicos, para tal fin. Entre los recursos farmacológicos, en caso de no ser suficientemente eficaz la utilización de estabilizadores en monoterapia, la combinación de divalproato o litio con AA, parece ser una estrategia terapéutica promisoriosa y efectiva. El divalproato probablemente presenta la ventaja de una mejor seguridad y tolerabilidad frente al litio.