

Estabilizadores del ánimo

Gabriela Jufe

Silvina Mazaira



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA



LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

IMPROVAL

DIVALPROATO DE SODIO

EL ESTABILIZADOR DEL ÁNIMO DE ROEMMERS

MOLÉCULA ESTABILIZADORA DEL ESTADO DE ÁNIMO
Y GENERADORA DE CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN GENÉTICA
Y LA PLASTICIDAD CEREBRAL.



PRESENTACIONES

IMPROVAL 250: por 30 comprimidos recubiertos.

IMPROVAL 500: por 30 y por 60 comprimidos recubiertos.



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA

Gabriela Jufe

Médica especialista en Psiquiatría.

Directora del Curso Superior de Psicofarmacología Clínica, ISFP, APSA.

Ex Directora del Hospital de Emergencias Psiquiátricas T. de Alvear (GCABA).

Master in Psychopharmacology (Neuroscience Education Institute, USA).

Co Directora del Curso Centralizado de Psicofarmacología para residentes (GCBA).

Integrante del Consejo de Redacción de Vertex Revista Argentina de Psiquiatría.

Silvina Mazaira

Médica especialista en Psiquiatría.

Jefa de la Unidad de internación de mujeres, Hospital de Emergencias Psiquiátricas T. de Alvear, GCABA.

Docente del Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA.

Subdirectora del Curso Superior de Psicofarmacología Clínica, ISFP, APSA.

Integrante del Consejo de Redacción de Vertex Revista Argentina de Psiquiatría.



ÍNDICE

Presentación	3
Introducción	4
Litio	6
Antiepilépticos	33
Ácido valproico	
Carbamazepina	
Oxcarbazepina	
Lamotrigina	
Gabapentina	
Topiramato	
Otros antiepilépticos	93
Otros estabilizadores del ánimo	95
Indicaciones de los estabilizadores	102
Bibliografía general	115



PRESENTACIÓN

Este nuevo *ebook* reproduce el capítulo 5 dedicado a los estabilizadores del ánimo, correspondiente a la quinta edición (2023) de *Psicofarmacología Práctica* de la Dra. Jufe, una obra de referencia tanto para los profesionales en formación, como de orientación clínica imprescindible para la prescripción psicofarmacológica racional.

Editorial Polemos agradece a la Dra. Gabriela Jufe y a la Dra. Silvina Mazaira, por permitir la difusión de este nuevo y significativo aporte.



INTRODUCCIÓN

Los primeros fármacos que se utilizaron para el tratamiento de los episodios maníacos fueron los antipsicóticos típicos; en la actualidad se los continúa utilizando y también se usan con frecuencia las benzodiazepinas; en los episodios depresivos se utilizan los antidepresivos. Pero estos tres grupos de drogas (ver capítulos correspondientes) no han demostrado eficacia para estabilizar el ánimo de los pacientes bipolares en los tratamientos a largo plazo, e incluso pueden empeorarlo. Para poder ser calificado de “estabilizador del ánimo” un fármaco debe tener alguna eficacia para tratar las fases del trastorno bipolar sin empeorar la estabilidad general del humor o el ciclado a lo largo del tiempo. Esta capacidad no es un fenómeno “todo o nada”, ya que algunos de los fármacos sí considerados como estabilizadores no son buenos antidepresivos. Más que usar el término “estabilizador del ánimo”, algunos autores argumentan que lo que existen son fármacos que tratan alguna o varias de las fases del trastorno bipolar, y, de este modo, un medicamento puede estar orientado principalmente al polo maníaco y “tratar desde arriba” para disminuir los síntomas de la manía y/o “estabilizar desde arriba” para prevenir recaídas y recurrencias de la manía. De manera análoga, existen fármacos predominantemente orientados al polo depresivo para “tratar desde abajo” los síntomas de la depresión bipolar y/o “estabilizar desde abajo” para prevenir recaídas y recurrencias depresivas. El litio fue el primer estabilizador del ánimo, y es considerado aún el tratamiento antimaníaco por excelencia. Pero no resulta útil para tratar todos los casos de trastorno bipolar y/o no todos los pacientes pueden tolerarlo, por lo cual fue evidenciándose la necesidad de incorporar nuevos agentes terapéuticos al tratamiento de esta enfermedad. La carbamazepina y el ácido valproico,

dos fármacos antiepilépticos de primera generación, vinieron inicialmente a suplir estas falencias, y luego se sumaron a ellos algunos antiepilépticos de segunda generación como la oxcarbazepina, la lamotrigina, la gabapentina y el topiramato. Paralelamente, muchos de los fármacos englobados como estabilizadores del ánimo comienzan también a ser utilizados en el tratamiento de otros trastornos psiquiátricos, como trastornos de ansiedad y de personalidad.

Actualmente, los antipsicóticos atípicos han cobrado un papel importante en el tratamiento del trastorno bipolar, y los antiepilépticos de segunda generación han sido relegados a una segunda o tercera opción de tratamiento.



LITIO

NbN: Interacciones enzimáticas. Li-EI

El litio fue descubierto en 1817, y durante más de 150 años se lo utilizó como tratamiento para múltiples enfermedades. Alrededor de 1860 se comenzaron a utilizar las sales de litio para las manifestaciones de la gota o la “diátesis del ácido úrico”, que incluían síntomas maníacos. En la década de 1940, Cade redescubrió el litio y lo utilizó para disminuir la nefrotoxicidad del ácido úrico en animales. Al encontrar que producía en ellos un efecto tranquilizador, lo experimentó en humanos como sedante, y en 1949 reportó varias respuestas favorables en un artículo que se tituló “Sales de litio en el tratamiento de la excitación psicótica”. Con posterioridad a ese artículo, el siguiente trabajo clínico con litio fue el tratamiento de seis casos de manía, publicado en 1951; los autores de ese trabajo fueron los que remarcaron la importancia de medir las litemias y propusieron el concepto de niveles plasmáticos terapéuticos. Desde entonces, el litio ha sido el fármaco más estudiado para el tratamiento del trastorno bipolar.

Química

El litio es un ion monovalente; es el metal alcalino más liviano en la tabla periódica (pertenece al grupo IA, junto con el sodio y el potasio), y es el psicofármaco de estructura química más simple. Se desconoce su función fisiológica en el organismo, en el que se encuentra presente en una concentración de 10 a 40 $\mu\text{g/l}$ (0,0014 a 0,0058 mmol/l). Dado que este ion tiene una sola carga eléctrica (Li^+) las unidades de medición modernas (mmol/l) y las antiguas (mEq/l) son equivalentes. En la Argentina el litio se comercializa solo como carbonato. En otros países existen otras sales, pero como la sustancia activa es el ion Li^+ , todas las sales tienen la misma acción farmacológica.

Mecanismo de acción

Al igual que sucede con la mayoría de los psicofármacos, el mecanismo de acción del litio sigue sin comprenderse completamente. Hay varios datos que se han desentrañado y las teorías sobre el mecanismo de acción han ido deslizándose del transporte de iones a la liberación presináptica de neurotransmisores, a la regulación postsináptica de los receptores, a las cascadas de transducción de señales, a la expresión genética y los cambios neuroplásticos neuronales. Pese a que no se ha podido establecer una vinculación directa entre ninguna de las hipótesis y la eficacia del litio en el tratamiento del trastorno bipolar, algunas de ellas son por el momento las más estudiadas.

Acción del litio sobre sistemas de neurotransmisores

Sobre el sistema serotoninérgico: el litio promueve la neurotransmisión serotoninérgica a través de distintas vías. Al inicio del tratamiento incrementa la síntesis de serotonina (5-HT) al facilitar la recaptación de triptofano por parte de los sinaptosomas, y en los tratamientos crónicos (luego de 2 o 3 semanas de uso) aumenta la liberación de 5-HT desde las neuronas en la corteza parietal y el hipocampo. Asimismo, el tratamiento a largo plazo con este ion provoca una regulación cuesta abajo de los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂.

Sobre el sistema noradrenérgico: aparentemente el litio incrementa la tasa de síntesis de noradrenalina (NA) en diversas áreas del SNC, reduce la excreción de este neurotransmisor en pacientes maníacos y aumenta la excreción de metabolitos noradrenérgicos en pacientes deprimidos.

Sobre el sistema dopaminérgico: el litio parece bloquear la supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos.

Hipótesis de la depleción de inositol

La estimulación de numerosos receptores (como los M₁, M₃, M₅, D₁, α₁ y 5-HT_{2C}) produce la activación de una proteína Gq que activa, a su vez, la fosfolipasa C (FLC). La FLC degrada el fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) de las membranas plasmáticas, originando diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃), que son segundos mensajeros. El DAG activa la proteinkinasa C (PKC), y el IP₃ se une a su receptor en el retículo endoplásmico para liberar calcio, que es otro segundo mensajero. Cuando el IP₃ termina su acción se hidroliza, en pasos sucesivos, a IP₂, IP y finalmente a inositol (I) a través de una enzima denominada inositol monofosfatasa (IMPasa). El PIP₂ de las membranas plasmáticas se origina a partir de una molécula lipídica e inositol libre. La mayoría de las células del organismo obtiene el inositol directamente desde el plasma, pero no así las neuronas, ya que el inositol no atraviesa la BHE. Por lo tanto, las neuronas deben obtenerlo del ciclo antes mencionado en el que interviene la IMPasa, o sintetizarlo *de novo* a partir de la glucosa-6-fosfato, un producto de la glucólisis (esta vía también origina IP₃, por lo que para la obtención de inositol

libre debe intervenir la IMPasa). El litio inhibe de manera no competitiva a la IMPasa, impidiendo así la obtención de inositol libre y la regeneración del PIP_2 . Se postuló, entonces, que cuando la velocidad de descarga de las neuronas es anormalmente alta, las neuronas tratadas con litio se deplecionarían de PIP_2 y eso disminuiría las neurotransmisiones dependientes de ese segundo mensajero. Actualmente se piensa que este modelo no es suficiente para explicar los efectos del litio, y que lo que podría suceder es que esta depleción de inositol dé origen a una serie de cambios en cascada que lleven a una modificación de la expresión genómica de las neuronas.

Modificación de la expresión genómica

La PKC (que como ya se describió es activada por el DAG) es un blanco para el tratamiento crónico con litio. Esta enzima desempeña un papel importante en la regulación de la excitabilidad neuronal, la liberación de neurotransmisores y la expresión genómica. La exposición crónica al litio inhibe algunas de las isoenzimas de la PKC, y a través de esta vía el litio podría alterar la expresión genómica, modificando la transcripción de factores moduladores de genes específicos. Esta hipótesis se reforzó a partir del hallazgo de que el ácido valproico también inhibe a la PKC, y se abrió una nueva vía de investigación para los estabilizadores del ánimo. Tanto el litio como el ácido valproico inhiben la expresión del principal sustrato de la PKC, una proteína llamada MARCKS (sustrato miristoilado rico en alanina de la protein-kinasa C). El efecto del litio es dependiente de la depleción de inositol, mientras que el del ácido valproico no lo es, pero la depleción de inositol producida por el litio potencia, a su vez, el efecto del ácido valproico sobre el MARCKS. La carbamazepina no tiene acción sobre la expresión de ese sustrato. Otro dato a favor de que los estabilizadores del ánimo utilizados en tratamientos prolongados modifican la expresión genómica es que el litio y el ácido valproico, de manera dependiente de la concentración y del tiempo, aumentan la fijación del factor de transcripción AP-1 al ADN. Ambos fármacos también incrementan la expresión de varias proteínas cuyos genes son regulados por AP-1. El tamoxifeno (que además de bloquear los receptores estrogénicos es un inhibidor de la PKC) también aumenta la actividad de fijación del factor de transcripción AP-1 al ADN, y en un estudio piloto realizado con un pequeño número de pacientes demostró tener eficacia antimaniaca.

Regulación de la vía del wnt y la glucógeno sintasa kinasa 3β (GSK-3β)

La GSK-3β es una enzima que regula numerosos procesos, como son la síntesis de glucógeno, la transcripción genética, la plasticidad sináptica, la apoptosis celular, la estructura y resiliencia celular y los ritmos circadianos. Su activación provoca una inhibición funcional del CREB, las beta cateninas y otros factores promotores de la transcripción. Por el contrario, su inhibición promueve la supervivencia celular, mejora la estabilidad neuronal e influye directamente sobre la transcripción genética. Además, la GSK-3β regula diversos sistemas

de neurotransmisión, que incluyen vías dopaminérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas y glutamatérgicas. Las alteraciones en estos sistemas de neurotransmisión y la disregulación de la enzima GSK-3 β fueron asociados con depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia. Esta enzima es un regulador clave en el balance de la producción de citocinas pro y antiinflamatorias, tanto a nivel central como periférico, e influye en la proliferación, diferenciación y supervivencia de células T (su inhibición produce efecto antiinflamatorio).

El litio inhibe la actividad de la GSK-3 β , que regula negativamente una vía en la cual la principal sustancia involucrada es un péptido llamado *wnt*. La GSK-3 β fosforila varias proteínas, entre ellas las proteínas asociadas con los microtúbulos (MAPs) como la tau y la MAP-1B, que regulan el desarrollo de la red del citoesqueleto. La inhibición de la GSK-3 β mediada por el litio (y también por el ácido valproico, ver más adelante) podría generar cambios en la neuroplasticidad de algunas zonas cerebrales. Se piensa que este mecanismo puede estar relacionado con el efecto teratogénico del litio en algunas especies. Como los ritmos circadianos están frecuentemente alterados en el trastorno bipolar, la acción del litio sobre esta enzima resulta una interesante área de investigación.

Inhibición de la adenililciclase

El litio inhibe de manera aguda a la adenililciclase en numerosos tejidos. Si bien las concentraciones necesarias para producir este efecto en el cerebro son más altas que las que se utilizan en la clínica, esta acción sí puede estar relacionada con algunos efectos adversos periféricos (ver Efectos adversos).

Otros

El uso crónico de litio podría aumentar los niveles de N-acetil-aspartato en el cerebro, y producir un efecto neuroprotector al reducir el estrés oxidativo que se produce en el trastorno bipolar no tratado, específicamente mejorando la función mitocondrial. El litio también parece incrementar la neurogénesis y los factores neuroprotectores, y en pacientes con trastorno bipolar puede aumentar o preservar la sustancia gris cortical (especialmente la corteza cingulada anterior y el área paralímbica, implicadas en los procesos de atención, motivación y modulación emocional), la integridad de la sustancia blanca y el volumen hipocampal. Los efectos neuroprotectores del litio podrían deberse a acciones neuroquímicas directas (facilitando la acción de proteínas neuroprotectoras como BDNF y bcl-2 e inhibiendo la síntesis de proteínas proapoptóticas), más que al efecto indirecto de la prevención de episodios afectivos (este efecto se ha observado no solo en individuos con trastorno bipolar, sino también en controles sanos). Por tal motivo, se ha propuesto que el efecto neuroprotector del litio podría ser útil en el tratamiento de patologías neurodegenerativas y del neurodesarrollo.

Farmacocinética

La farmacocinética del litio presenta una gran variación interindividual, pero es relativamente estable en cada paciente.

Absorción: el litio se administra exclusivamente por vía oral, alcanzando una biodisponibilidad del 100%. El pico plasmático aparece entre los 30 minutos y las 2 horas en las formas de liberación inmediata, y en 4 a 4,5 horas en las de liberación retardada, y es importante tener presente este dato porque puede coincidir con la aparición de efectos adversos transitorios (sobre todo con la forma de liberación inmediata, ya que con la de liberación retardada el pico plasmático no es tan alto). El comienzo de acción es lento, con una latencia para el efecto máximo de entre 7 y 14 días.

Distribución: es generalizada pero no uniforme. La difusión celular es lenta (demora 6 a 10 horas en llegar a un estado estacionario) y se necesitan 24 horas para que se equilibren las concentraciones en LCR y plasma (relación 40:100). El volumen de distribución es ligeramente superior al del agua corporal total (0,7 a 0,9 l/kg). Al ser un ion, el litio no se une a las proteínas plasmáticas. Atraviesa con facilidad la placenta, llegando a presentar en la sangre del feto la misma concentración que en la de la madre. La concentración intrarritrocitaria es un 5 a un 40% de la plasmática, y se la ha propuesto como una medida indirecta de la concentración en LCR.

Metabolismo: al ser un ion el litio no se metaboliza.

Excreción: se elimina por vía renal en un 95%, y el resto por materia fecal, saliva y sudor. La $T_{1/2}$ de distribución es de 4 a 6 horas, y la de eliminación de 15 a 20 horas (pudiendo extenderse hasta 30 horas en los ancianos). El estado de meseta plasmática se alcanza en 4 a 5 $T_{1/2}$, lo cual equivale a unos 5 a 7 días en los adultos jóvenes. La $T_{1/2}$ del litio puede prolongarse con la duración del tratamiento, llegando hasta las 58 horas luego de un año de uso. En el riñón el litio se filtra por el glomérulo y luego se reabsorbe entre un 70 y un 80% en el túbulo contorneado proximal, de manera competitiva con el sodio. El litio también se reabsorbe, en menor medida, en el asa de Henle, pero a diferencia del sodio no se reabsorbe en los túbulos distales. Por lo tanto, su excreción no es facilitada por diuréticos que actúan sobre los túbulos distales, como las tiazidas. El mecanismo de reabsorción competitivo con el sodio es de suma importancia porque si disminuye la natremia (por cualquier mecanismo) se producirá un aumento en la reabsorción tubular de litio, con el consiguiente riesgo de toxicidad (ver Interacciones). El *clearance* renal de litio es un 20% del *clearance* de creatinina. Luego de la administración de una dosis única de litio, el organismo puede demorar entre 10 y 14 días en excretarlo completamente; este dato adquiere importancia a la hora de entender la duración de los síntomas tras una intoxicación con este ion.

Dosaje de niveles plasmáticos

El tratamiento con litio no debe guiarse por la dosis administrada, sino por el nivel plasmático del ion (litemia), ya que es este el que se correlaciona con los efectos terapéuticos y con la toxicidad (el litio tiene un bajo índice terapéutico). El dosaje puede reportarse tanto en mEq/l como en mmol/l, que son equivalentes porque el litio es un catión monopolar. El método más confiable para el dosaje es la espectrometría de absorción atómica, aunque el método del electrodo de litio ion-selectivo puede dar resultados similares. Debido a la curva que sigue la concentración plasmática a lo largo del tiempo luego de la administración oral, los valores plasmáticos que están estandarizados son los que corresponden a la sangre obtenida 12 horas (con un rango de +/- 30 minutos) después de una toma, generalmente nocturna, y previamente a la toma siguiente del medicamento. En cuanto a las litemias eficaces, para la manía aguda se proponen valores de entre 1 y 1,2 mmol/l (aunque varios estudios controlados mostraron que una litemia de 1 mmol/l es un tratamiento efectivo para el 70 a 80% de los pacientes maníacos), y para la profilaxis se suele tratar de alcanzar un nivel de entre 0,8 y 1 mmol/l (aunque algunos autores mencionan valores a partir de 0,6 mmol/l). Si para un paciente estas litemias generan demasiados efectos adversos, se puede intentar, para ese caso particular, ver si se mantiene la eficacia con litemias menores. Si no es posible, se le deberá cambiar el estabilizador del ánimo. Las dosis para lograr las litemias terapéuticas son extremadamente variables, habiéndose reportado un rango entre 300 y 3000 mg de carbonato de litio por día, aunque, en general, se alcanza la litemia terapéutica con dosis entre 900 y 1800 mg/d.

Si se administra toda la dosis de litio en una única toma nocturna, los niveles plasmáticos obtenidos a la mañana siguiente serán un 10 a un 20% más altos que los que están estandarizados para tratamientos con dosis fraccionadas.

El dosaje de litio se debe realizar recién cuando el fármaco ya alcanzó el estado de meseta plasmática. Como el litio demora 4 a 5 $T_{1/2}$ (alrededor de 5 a 7 días en los adultos jóvenes, más tiempo en los ancianos) en alcanzar ese estado, ese es el tiempo que se debe dejar transcurrir antes de realizar una litemia una vez que se llegó a una dosis estable al iniciar el tratamiento, y luego de cada cambio de dosis.

Las litemias por encima de 1,5 mmol/l ya suelen ser tóxicas; si hay sospechas de toxicidad, se debe suspender el litio y realizar inmediatamente un dosaje. Será entonces necesario, para la evaluación del resultado, tener en cuenta el tiempo transcurrido entre la última toma y el momento de la extracción de sangre.

Efectos adversos

Hay órganos o sistemas particularmente sensibles a los efectos adversos producidos por el litio. La vulnerabilidad de estos tejidos se podría deber no solo a una acumulación preferencial del ion, sino también a su acción sobre variados

sistemas de transporte, neurotransmisores y segundos mensajeros compartidos por el cerebro y los órganos periféricos. El SNC es particularmente sensible a los efectos adversos y la toxicidad. Hay estudios que reportaron que la distribución del litio no es uniforme en las distintas áreas del cerebro, lo que daría como resultado un mayor potencial de efectos en determinadas regiones.

Efectos adversos tempranos

Estos efectos adversos aparecen al inicio del tratamiento; a veces son recurrentes y de corta duración (1 hora), porque aparecen solo durante el pico plasmático. Si por el momento de aparición en relación a la toma del medicamento se detecta que esto es lo que está sucediendo, se puede fraccionar la dosis diaria en más tomas de menor cantidad para obtener picos más bajos, o administrar toda la dosis a la noche, o, si es factible, cambiar a preparados de liberación lenta.

Gastrointestinales: Las náuseas (con una incidencia del 50%), los vómitos (56%) y la diarrea (20%) son, junto con el temblor, los efectos adversos más frecuentes en el inicio de un tratamiento con litio. También puede aparecer dolor abdominal. Habitualmente coinciden con el pico plasmático y podrían deberse a una absorción rápida del ion. Para minimizarlos se intenta disminuir la dosis de litio y/o la velocidad con la que se están realizando los aumentos. Las náuseas y los vómitos pueden reducirse administrando el litio con las comidas, pasando a un régimen de una sola toma diaria nocturna o a preparados de liberación lenta (pero estos suelen producir más diarrea que los de liberación inmediata debido a la absorción más distal). En algunos casos podrían ser útiles los antiácidos (antagonistas H_2). La diarrea puede ser persistente, y es posible utilizar anti-diarreicos, y/o realizar cambios en la dieta. Si se estaban utilizando preparados de liberación lenta, es conveniente cambiar a los de liberación inmediata. Si los efectos adversos gastrointestinales aparecen más tardíamente en el tratamiento, se debe evaluar la posibilidad de una intoxicación (ver más adelante). Otro efecto adverso gastrointestinal que puede aparecer es gusto metálico, atribuible a cambios en la composición de la saliva. También pueden producirse sed excesiva (con un 36% de incidencia), sequedad bucal, ulceraciones en la mucosa (raras) e hipersalivación (poco frecuente).

Temblor y debilidad muscular: El temblor (que aparece hasta en un 70% de los pacientes) es de acción, simétrico, fino y de alta frecuencia, se presenta principalmente en la parte distal de los miembros superiores y puede asociarse con disminución de la coordinación motora, nistagmus y debilidad muscular. Puede aparecer desde el inicio del tratamiento o en cualquier momento, y también puede desvanecerse y reaparecer posteriormente. Es más frecuente en el tratamiento combinado con antidepresivos, antipsicóticos, ácido valproico y carbamazepina. El temblor puede ser muy incómodo para algunos pacientes, y se puede mejorar disminuyendo la dosis de litio, reduciendo la ingesta de caféina (con cuidado, ya que la suspensión brusca de la ingesta de café puede generar

un aumento de la litemia, ver Interacciones) o agregando un β bloqueante o una benzodiazepina. No responde a los antiparkinsonianos, y empeora con el estrés, la fatiga y la cafeína. El propranolol puede administrarse en una dosis de 10 a 20 mg 30 minutos antes de una actividad para la cual el temblor sea un problema, o de manera fija comenzando con 10 a 20 mg 2 veces por día y aumentando hasta llegar a una dosis eficaz. Para los pacientes que experimentan efectos adversos centrales con el propranolol se puede intentar atenolol en una dosis diaria de 50 mg administrados en una sola toma, o 50 mg dos veces por día. También se ha reportado eficacia para la primidona en dosis de 50 a 250 mg/día. Mientras que el temblor asociado con litemias terapéuticas es común, este efecto adverso puede empeorar o generalizarse a medida que la concentración plasmática del litio aumenta y se acerca a niveles tóxicos. Un temblor marcado que interfiere con la alimentación es una advertencia de que la litemia está acercándose a la toxicidad. La debilidad muscular es transitoria y no requiere tratamiento. El diagnóstico diferencial incluye alteraciones metabólicas, temblor esencial benigno, enfermedad de Parkinson e intoxicación por litio.

Efectos adversos tardíos

Cardiovasculares: Aparecen en un 20 a un 30% de los pacientes, y habitualmente son benignos.

Cambios en el ECG: Las alteraciones del ECG, en general, no tienen significación clínica, e incluyen el aplanamiento y la posible inversión de la onda T. Tienen poca correlación con la litemia; habitualmente son benignas y reversibles con la suspensión del tratamiento, pero es importante descartar otras causas de alteraciones de la onda T, como la hipokalemia. La cardiotoxicidad por litio es más frecuente en personas sometidas a dieta hiposódica, que toman diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora, aquellas con alteraciones hidroelectrolíticas o insuficiencia renal, y en ancianos. También aumenta el riesgo la administración conjunta con carbamazepina o con otras drogas que alteren la conducción cardíaca.

Arritmias: El litio deprime la actividad de marcapasos del nódulo sinusal, pudiendo asociarse a una disminución en la frecuencia cardíaca, bloqueo cardíaco y síncope (que son de rara aparición en pacientes sin enfermedad cardíaca previa). También se han reportado, aunque muy raramente, arritmias ventriculares. En la mayoría de los casos aparecieron en pacientes que recibían concomitantemente antipsicóticos; como varias de estas drogas (tioridazina, trifluoperazina, pimozida) son bloqueantes de los canales de calcio, es posible que la causa de las arritmias hayan sido los antipsicóticos o la asociación del litio con ellos. También se las observó con mayor frecuencia en pacientes ancianos y/o sometidos a dietas hiposódicas.

Edema: Puede aparecer durante el primer año de tratamiento, más frecuentemente en las extremidades o en la cara. No parece estar relacionado con

cambios en el funcionamiento renal. A menudo resuelve espontáneamente; si no, puede ser necesario realizar cambios en la ingesta de sodio o recurrir a diuréticos. Ambas medidas pueden modificar la litemia, por lo que hay que ser muy cauteloso al adoptarlas. El diurético más utilizado es la espironolactona, y se debe controlar el nivel de litio y de electrolitos en plasma al utilizarlo.

Cognitivos y psicológicos: Estos efectos adversos están entre las principales causas de incumplimiento con el tratamiento con litio, pese a lo cual no se los ha estudiado suficientemente. Una posibilidad mencionada por algunos autores es que en realidad no se trate de verdaderos efectos adversos del litio, sino de una consecuencia de la desaparición de leves hipomanías con las que el paciente estaba acostumbrado a vivir. En general, aparecen durante los primeros 6 a 8 meses de tratamiento y no suelen ser progresivos. Los pacientes se quejan de alteraciones de la memoria, embotamiento afectivo y cognitivo, bradipsiquia, despersonalización, disforia, falta de espontaneidad, enlentecimiento de las reacciones, apatía y pérdida de creatividad. Puede ser útil disminuir la dosis o cambiar a preparados de liberación lenta; a veces el paciente se acostumbra a algunos de estos efectos, pero otras es necesario cambiar de estabilizador. Se debe descartar la presencia de hipotiroidismo, depresión, hipercalcemia y otras enfermedades.

Dermatológicos: Los trastornos dermatológicos parecen ser idiosincráticos más que dependientes de la dosis.

Psoriasis: Se puede observar una exacerbación de una psoriasis preexistente o la aparición de una psoriasis nueva en pacientes que no la tenían. Pueden obligar al cambio de medicación, ya que suelen ser resistentes al tratamiento. El antecedente de psoriasis no es una contraindicación absoluta para el litio, pero si la enfermedad es severa quizás sea preferible utilizar otros estabilizadores del ánimo.

Acné: También puede exacerbarse con el litio, y generalmente responde a los tratamientos habituales. Si se utilizan tetraciclinas se debe estar alerta a las interacciones. Si el acné es pustuloso, se recomienda suspender la administración de litio

Otros: El efecto adverso dermatológico más común es la sequedad de la piel, que se alivia con lociones tópicas. A veces, durante la primavera, puede aparecer una foliculitis. También se puede presentar un *rash* eritematoso con importante picazón, que el paciente suele referir como "alergia al litio", pero que no se trata de una verdadera alergia, sino de la irritación de los folículos pilosos debida a la excreción del litio por el sudor. Habitualmente es suficiente con un tratamiento sintomático y con antihistamínicos para el prurito. El litio se acumula en el cabello, y en un 12 a 19% de los pacientes puede haber caída del pelo; si esto sucede se debe descartar un hipotiroidismo. Hasta un 30% de los pacientes describe pérdida de ondulación, cambios en la textura y/o en el color del cabello. Se han reportado también cambios en la pigmentación de

las uñas. Son extremadamente raros los casos de dermatitis exfoliativa, pero los pacientes que presenten este efecto adverso no deben volver a recibir litio.

Endócrinos y metabólicos

Sobre las hormonas tiroideas: El hipotiroidismo es el principal efecto adverso endocrinológico. Su aparición es más frecuente entre los 6 y los 18 meses de tratamiento. Aproximadamente el 30% de los pacientes medicados con litio experimenta un aumento de TSH, pero es menos común que disminuya el nivel de hormonas tiroideas, y la incidencia del hipotiroidismo clínico es de alrededor del 5%. Esto sugiere que podría ser necesario que exista un compromiso previo para que este se manifieste, y al respecto vale recordar que un 8% de la población femenina general y un 3% de la masculina tiene un hipotiroidismo subclínico. Entre un 5% y un 60% de los pacientes medicados con litio puede presentar bocio, generalmente de tipo difuso, que aparece en los primeros 2 años de tratamiento. El hipotiroidismo por litio es 5 veces más frecuente en mujeres, particularmente si tienen ciclado rápido, mayores de 40 años y con antecedentes familiares en primer grado de hipotiroidismo. Un mecanismo generador de este efecto adverso es la inhibición de la adenililciclase, que media la acción de la TSH sobre la tiroides, pero también es posible que intervengan otros. El litio se concentra en la tiroides (donde alcanza una concentración cuatro veces superior a la plasmática), y allí interfiere con varios de los pasos de producción de hormona tiroidea. Inhibe la captación de yodo y se piensa que también altera la estructura de la tiroglobulina, interfiriendo con el acople de los residuos de iodotirosina para formar iodotironinas. También inhibe la secreción de hormona tiroidea, posiblemente debido a que interfiere con la polimerización de la tubulina. Además, influye sobre las acciones periféricas, dado que disminuye la conversión de T_4 en T_3 . El litio no parece inducir fenómenos de autoinmunidad que lleven al hipotiroidismo, pero sí exacerbar la autoinmunidad tiroidea preexistente estimulando la secreción de inmunoglobulinas por los linfocitos. El hipotiroidismo previo no es una contraindicación para el uso de litio, y el inducido por el medicamento suele revertir al discontinuarlo. Durante el tratamiento con litio se deben realizar pruebas de función tiroidea cada 6 meses (ver Forma de uso). Se discute si se debe tratar el aumento de TSH cuando no hubo un descenso de hormonas tiroideas. Un enfoque propone que con un nivel de TSH >10 mU/l hay un riesgo alto de progresar hacia un hipotiroidismo clínico y entonces conviene administrar hormona tiroidea aunque no haya síntomas, y que si la TSH está entre 5 y 10 mU/l es recomendable un seguimiento cercano (al mes y luego cada 3 meses), o incluso hacer la prueba de administrar hormona tiroidea. Si bien se preconiza que la administración de dosis de T_4 suficientes como para disminuir la TSH a un nivel menor pueden ser útiles para ayudar a disminuir la velocidad de ciclado, es necesario sopesar las desventajas de esta conducta, ya que se discute si puede acelerar la pérdida ósea. Para el tratamiento del hipotiroidismo

por litio se utiliza preferentemente T_4 porque se sugiere que para los pacientes con trastorno bipolar esta hormona es más eficaz que la T_3 . Por otra parte, la interrupción del tratamiento con litio ha sido asociada, en algunos casos, con la aparición de hipertiroidismo (escape glandular tras la supresión).

Hiperparatiroidismo: En un 10 a un 50% de los pacientes que realizan tratamiento prolongado con litio puede aparecer hiperparatiroidismo con hipercalcemia, que puede predisponer a litiasis renal, nefrocalcinosis, osteopenia u osteoporosis, hipertensión, alteraciones en la conducción cardíaca y también a síntomas neuropsiquiátricos. La incidencia es mayor en las mujeres y aumenta con la edad. Se han reportado algunos casos de hiperplasia y de adenoma de las paratiroides. Si la hipercalcemia es leve ($<2,75$ mmol/l) no es necesario retirar el litio, pero cuando hay manifestaciones clínicas sí, y luego controlar que los niveles de calcio y de parathormona se normalicen (lo que puede demorar unas semanas). Si no se produce esta normalización, hay que investigar otras causas de hipercalcemia, ya que es una alteración metabólica bastante frecuente.

Sobre las hormonas sexuales: Hasta en un 15% de las mujeres medicadas con litio se pueden producir irregularidades en el ciclo menstrual.

Sobre el peso y el metabolismo: El aumento de peso es un problema que aparece muy frecuentemente en los pacientes tratados con litio. En los ensayos controlados la incidencia de aumento de peso significativo ($> 5\%$) llegó hasta el 62%, pero lo que se ve en la práctica cotidiana es aún mayor. Esta discrepancia puede deberse a una mayor comorbilidad, al uso concomitante de otros psicofármacos y a que los períodos de seguimiento en el consultorio son más largos que en los estudios. El aumento de peso a menudo es dosisdependiente, y es la segunda causa de incumplimiento con el tratamiento. Parece ser más habitual en los pacientes que ya tenían sobrepeso (recordemos que el sobrepeso es muy frecuente en pacientes con trastornos mentales, y que un 30 a un 50% de los pacientes bipolares se encuentran en el rango de obesidad), en las mujeres y en los que reciben polifarmacia. Podría deberse a un aumento del apetito por acción directa sobre el hipotálamo, al efecto del litio sobre los hidratos de carbono y al edema. Se debe indicar una dieta hipocalórica, ser prudente en el consumo de bebidas azucaradas debido a la polidipsia inducida por la poliuria, y se debe descartar la aparición de un hipotiroidismo.

El litio tiene un efecto similar al de la insulina (provocando una hipoglucemia relativa que conduce a un aumento de la ingesta y del peso corporal), por lo cual en pacientes diabéticos hay que monitorear la respuesta a la insulina y ajustar la dosis. Algunos autores proponen que en realidad este efecto sería una consecuencia del aumento de peso y del síndrome metabólico ocasionados por el tratamiento con litio.

Sobre el SNC: Los efectos adversos neurológicos del litio forman una continuidad con la neurotoxicidad por este medicamento. Los leves incluyen temblor, fatiga y debilidad muscular (ya descritos). Entre los moderados se encuentran

las fasciculaciones, el temblor grosero de las manos, la ataxia, el discurso empastado y la posibilidad de producir síntomas extrapiramidales o empeorar los generados por los antipsicóticos o la enfermedad de Parkinson. Se han reportado casos de disquinesia tardía en pacientes medicados con litio que no habían tomado antipsicóticos en los 6 meses previos. En presencia de efectos adversos neurológicos moderados se debe descartar toxicidad midiendo la litemia, se deben buscar otras causas posibles para los síntomas y se puede disminuir la dosis del litio para determinar si realmente estaban relacionados con este medicamento. El litio puede producir frecuentemente cambios en el EEG, y raramente disminuir el umbral para las convulsiones. Aunque en algunos pacientes con epilepsia parcial compleja se reportó empeoramiento, en otros casos hubo mejoría conductual sin empeoramiento del patrón de convulsiones. En muy escasas ocasiones puede producir hipertensión endocraneana benigna (pseudotumor cerebral), que se presenta con cefalea, visión borrosa y edema de papila, y que se podría deber a una inhibición de la reabsorción del LCR. Se ha reportado raramente la aparición de sonambulismo. Otro efecto adverso raro es la aparición de un cuadro similar a la *miastenia gravis*. Los pacientes con alteraciones cerebrales tienen más riesgo de sufrir efectos adversos neurológicos por litio.

Renales

Poliuria y diabetes insípida nefrogénica: El efecto adverso renal más frecuente es la poliuria (observable en un 15 a un 70% de los pacientes), que habitualmente es leve, dependiente de la dosis y sin consecuencias clínicas. Se origina en la incapacidad del riñón de responder a la hormona antidiurética (HAD) por varias causas. Se piensa que el litio interfiere con la unión de la HAD a su receptor, que inhibe a nivel de la proteína G a la adenililciclase acoplada a este receptor, y que disminuye la expresión de la acuaporina-2, que es una proteína ubicada en las células tubulares renales involucrada en la reabsorción de agua desde el filtrado glomerular. Cuando la diuresis supera los 3 litros por día se diagnostica diabetes insípida nefrogénica, que se ve en un 10% de los pacientes que han tomado litio durante, por lo menos, 15 años (el riesgo de diabetes insípida nefrogénica se correlaciona con la duración del tratamiento). Actualmente, el litio es la principal causa de diabetes insípida nefrogénica. El aumento de la diuresis trae como consecuencia sed, polidipsia y nocturia, que interfiere con el sueño. El comienzo agudo de la nocturia es una importante señal que sugiere este diagnóstico. Para frenar la poliuria no se debe restringir la ingesta de líquidos porque si el paciente no se hidrata correctamente puede producirse una deshidratación hipernatrémica; la deshidratación, a su vez, promueve retención de litio y comienza un círculo vicioso de intoxicación por litio y deterioro renal. La poliuria generalmente revierte al suspender el tratamiento. Pero unos pocos pacientes parecen seguir con problemas para concentrar la orina durante algunos meses luego de la interrupción, lo que

sugiere la existencia de un daño renal estructural. En el manejo de la poliuria el primer paso es intentar disminuir la dosis, o administrarla toda en una sola toma nocturna, ya que la administración del litio en una única toma nocturna disminuye este efecto (y se asocia con mayor protección renal) (ver Forma de uso). A veces el tratamiento de este efecto adverso puede requerir la incorporación de diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida) o de amilorida (ahorrador de potasio). El litio ingresa a la célula del túbulo colector mediante el mecanismo de contratransporte Na/K; la amilorida, al inhibir este contratransporte impide el ingreso del litio a la célula, y ha demostrado ser un tratamiento efectivo para este efecto adverso sin tener mayor impacto sobre la litemia o sobre la kalemia. Se comienza con una dosis de 5 mg dos veces por día, que si no fueran suficientes se pueden aumentar a 10 mg dos veces por día. Con el uso de amilorida no es necesario realizar modificaciones en el sodio de la dieta, pero es prudente monitorear semanalmente la litemia y la natremia durante varias semanas luego de haber agregado el diurético para confirmar que no hubo modificaciones. La hidroclorotiazida (50 mg/día) se utiliza si no se tolera la amilorida, pero tiene el inconveniente de aumentar la litemia y disminuir la kalemia. Si la amilorida se tolera bien, pero no hay una buena respuesta se le puede agregar hidroclorotiazida (se mantienen los riesgos que implica esta droga). Los diuréticos tiazídicos aumentan la litemia en un 30 a un 50% porque incrementan la eliminación de sodio, por lo que hay que reducir al 50% la dosis de litio 5 días antes de comenzar con la tiazida. Otra posibilidad terapéutica es la desmopresina 0,1 mg en *spray* nasal o en comprimidos de 0,2 mg. Los preparados de litio de liberación lenta pueden producir menos alteraciones en la concentración de la orina.

Síndrome nefrótico: Se han reportado algunos pocos casos de síndrome nefrótico asociado con el tratamiento con litio, que, en general, revirtieron al suspender el fármaco, pero que algunas veces requirieron el agregado de corticosteroides. La mayoría de los casos se trató de enfermedad de cambios mínimos, aunque también se han reportado casos de glomerulopatía focal y segmentaria. A los pacientes que desarrollaron un síndrome nefrótico no se les debe volver a administrar litio.

Nefritis intersticial crónica y alteración de la función renal: De manera infrecuente, cuando se comienza el tratamiento con litio puede aparecer un aumento agudo de la creatininemia, habitualmente acompañado por análisis de orina normales. La mayoría de estos pacientes presenta una nefritis intersticial, y, en general, no se requiere la realización de una biopsia renal para el diagnóstico. Como pauta, cuando durante el tratamiento con litio aparece un aumento significativo de la creatininemia, se debe suspender el litio y realizar un *clearance* de creatinina (los pacientes con nefritis intersticial tendrán una marcada disminución del *clearance*). Cuando estas alteraciones son detectadas precozmente son reversibles con la discontinuación permanente del litio. Un 15 a 20% de los pacientes puede desarrollar, en el tratamiento a largo plazo

(10 a 20 años) con litio, la producción de fibrosis intersticial inespecífica asociada con una disminución gradual del filtrado glomerular y aumento en la concentración sérica de creatinina. Estudios posteriores sugirieron que ello no ocurriría en pacientes sin patología renal previa. En general, entre un 1 y un 5% de los pacientes tratados crónicamente con litio pueden presentar una insuficiencia renal crónica, que es de intensidad leve a moderada. Actualmente se estima que un 0,5 a 1% de los pacientes tratados crónicamente con litio pueden desarrollar enfermedad renal crónica terminal (que requiere diálisis o trasplante), lo que representa un riesgo 5 a 8 veces mayor que en la población general.

Por lo tanto, como las enfermedades renales no son raras, este dato debe ser tenido en cuenta y el litio debe utilizarse con precaución en pacientes con patología renal. El litio raramente produce insuficiencia renal en pacientes que se mantienen en litemias terapéuticas. Un rango de litemia entre 0,6 y 0,8 mmol/l no se asociaría con enfermedad renal crónica. Los factores de riesgo para la producción de enfermedad renal asociada con el litio serían: tratamiento crónico (más de 10 años), mujeres, edad mayor de 50 años, altas dosis acumuladas, hipertensión, diabetes mellitus, tratamiento concomitante con drogas nefrotóxicas (diuréticos, AINE), historia previa de toxicidad renal por litio, diabetes insípida nefrogénica secundaria al tratamiento con litio, hiperparatiroidismo, hiperuricemia. Otro punto en discusión es si el trastorno bipolar y el tratamiento con otros estabilizadores aumentarían per se el riesgo de enfermedad renal crónica, por la asociación entre trastorno bipolar y enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes, entidades que potencian el daño renal.

En resumen, para prevenir el daño renal se sugiere utilizar litemias entre 0,6 y 0,8 mmol/l (o incluso menores, entre 0,4 y 0,6 mmol/l si mantienen la eficacia), evitar el uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos, prescribir un esquema de dosis única nocturna, identificar pacientes con mayor riesgo de producción de daño renal, y evitar situaciones de depleción de volumen.

Hematológicos

Es frecuente la aparición de leucocitosis, con neutrofilia y linfopenia, que es benigna y revierte con la suspensión del tratamiento. El aumento de glóbulos blancos raramente supera los 15.000/mm³; es importante recordar este efecto adverso para evitar estudios innecesarios ante la aparición de una leucocitosis aislada. Se ha reportado la aparición de anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia y trombocitosis.

Otros efectos adversos

Pueden detectarse anticuerpos antinucleares (sin traducción clínica). También puede aparecer visión borrosa relacionada con los picos plasmáticos, y raramente poliartritis. Se han reportado casos de sonambulismo. Con respecto a la función sexual, se han informado alteraciones hasta en un 10% de los pacientes (principalmente disminución del deseo sexual, disfunción eréctil, priapismo).

mo y disminución de la motilidad espermática). En algunas series de casos se ha reportado hipermagnesemia en 30% de pacientes.

Interacciones

Farmacodinámicas

1. *Con antipsicóticos:* se han descrito casos de encefalopatía severa en pacientes medicados con altas dosis de antipsicóticos, y, en algunos casos, dosis altas de litio. En muchos casos, el cuadro era indistinguible del síndrome neuroléptico maligno o de una intoxicación por litio. Se duda de si los casos descritos representan, entonces, toxicidad por alguno de los fármacos o se produjeron por la interacción. Una interacción clara es el hecho de que los antipsicóticos, por su efecto antiemético, pueden enmascarar las náuseas y los vómitos que son los primeros síntomas de toxicidad por litio. Por las dudas, en el uso combinado, no se debe aumentar conjuntamente y rápidamente la dosis de ambos fármacos debido al riesgo de neurotoxicidad. En la asociación con clozapina se ha descrito un aumento del riesgo de agranulocitosis, de convulsiones, de síndrome neuroléptico maligno y de cetoacidosis diabética. La asociación de litio con quetiapina puede conducir a una potenciación de la somnolencia, y con la ziprasidona a un aumento del temblor.
2. *Con alcohol, otros depresores del SNC y antihipertensivos:* pueden aparecer sedación o estados confusionales. Con alcohol puede empeorar el temblor y generar agitación en el alcoholismo crónico.
3. *Con antidepresivos:* en algunos pacientes el litio puede potenciar el efecto antidepresivo, y en asociación con antidepresivos que aumentan la disponibilidad de serotonina se debe tener siempre presente el riesgo de que se produzca un síndrome serotoninérgico. En la administración conjunta con ISRS es frecuente la aparición de temblor, y la neurotoxicidad puede progresar hasta ataxia, confusión o síndrome serotoninérgico. Para la asociación de litio con ATC se han descrito algunos casos de aumento de la probabilidad de convulsiones, temblor y quizás toxicidad cardíaca. Sin embargo, esta asociación es generalmente bien tolerada y es una buena estrategia para el tratamiento de la depresión refractaria. Evitar la asociación con tranilcipromina (IMAO) por riesgo de hipertermia maligna.
4. *Con otros estabilizadores del humor:* se pueden potenciar el efecto antimaniaco y el estabilizador del ánimo. Pero también, aunque no frecuentemente, pueden potenciarse los efectos neurotóxicos. Con ácido valproico se puede producir un aumento del temblor; con carbamazepina se puede incrementar el riesgo de reducir la función tiroidea y de disfunción del nódulo sinusal.
5. *Con a-metildopa:* se puede producir un aumento en la litemia o toxicidad por litio sin que aumenten los niveles. Es una combinación que se debe evitar.
6. *Con clonidina:* el litio podría reducir el efecto hipotensor de la clonidina.

7. Con bloqueantes de los canales de calcio: se ha reportado la aparición de neurotoxicidad, parkinsonismo y enlentecimiento de la conducción cardíaca en la asociación con verapamilo y diltiazem (esta interacción no se aplica a las dihidropiridinas, como nifedipina y felodipina).
8. *Con inhibidores de la enzima convertidora*: se puede potenciar la cardiotoxicidad por litio.
9. Con cafeína: puede aumentar el temblor (ver Efectos adversos).
10. *Con triptofano*: aumenta la litemia y la eficacia o la toxicidad del litio, y puede aparecer un síndrome serotoninérgico.
11. Con triptanes (sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán): se debe estar alerta al aumento de los efectos serotoninérgicos.
12. *Con amiodarona*: se puede potenciar el hipotiroidismo.
13. Con quinidina y digoxina: se puede potenciar la alteración de la conducción cardíaca a nivel del nódulo sinusal.
14. *Con bloqueantes neuromusculares*: se potencia el bloqueo neuromuscular.
15. *Con benzodiazepinas*: al combinar litio con clonazepam parece haber un aumento de la aparición de disfunción sexual (reportada hasta en un 49% de los casos).
16. *Con zidovudina*: revierte la neutropenia asociada con zidovudina.
17. Si se va a utilizar terapia electroconvulsiva, el litio debe suspenderse 48 horas antes para disminuir el riesgo de aparición de un síndrome confusional.

Farmacocinéticas

1. **Drogas que aumentan el nivel plasmático de litio:**

- *Diuréticos*: tiazidas (al aumentar la reabsorción tubular de litio pueden aumentar la litemia en un 30 a un 50%, por lo que hay que disminuir la dosis de litio en un 50% cuando se utilizan 50 mg/día de hidroclorotiazida), ácido etacrínico, espironolactona, triamtireno, amilorida. El aumento de la litemia se produce por una disminución de la carga filtrada de sodio, y una mayor reabsorción de agua y sales secundaria a la pérdida de líquido. La furosemina causa menos retención de litio porque actúa a nivel más proximal que las tiazidas, en el asa de Henle, y bloquea también la reabsorción de litio.
- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*: indometacina, ibuprofeno, ketorolac, ácido mefenámico, diclofenac, naproxeno, piroxicam, fenilbutazona, celecoxib, rofecoxib y sulindac producen un aumento en la litemia al inhibir la síntesis de PGE₂ y PGI₂ renales, que parecen modular la eliminación renal de litio al disminuir la filtración glomerular. Al estar desprovista de este efecto, la aspirina sería el AINE de elección para los pacientes que toman litio.
- *Antibióticos*:
 - Con tetraciclinas, ampicilina, espectinomicina y levofloxacin se han reportado intoxicaciones con litio debido a la disminución de la eliminación renal. Si se lo utiliza en asociación con algunos de estos fármacos, se deben monitorear las litemias, el ionograma y la creatininemia.

- Con trimetoprima/sulfametoxazol: se ha reportado un caso de toxicidad por litio unos días después de comenzar el tratamiento con el antimicrobiano.
- Con metronidazol: se ha reportado severa toxicidad renal cuando se lo asoció con litio.
- *Inhibidores de la enzima convertidora*: hubo estudios que encontraron un aumento en los niveles plasmáticos de litio (aumento promedio de un 36%) en pacientes medicados con alguna de estas drogas (enalapril, captopril, lisinopril). Estos fármacos producen retención de litio debido a depleción de sodio. Se observó que el aumento de la litemia se correlacionaba con la edad del paciente, por lo que los autores sugirieron que los ancianos no deberían ser medicados con estas asociaciones, o reducir la dosis y monitorear de cerca los niveles de litio.
- *β bloqueantes*: si bien mejoran el temblor inducido por litio, estos fármacos disminuyen la tasa de filtración glomerular y se los ha asociado con una disminución del 19% en el *clearance* de litio.
- *Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (candesartán, losartán, valsartán)*: reportes de toxicidad por litio debida probablemente a una disminución de los niveles de aldosterona.
- *Antidepresivos*: en la asociación con fluoxetina se reportó aumento de los niveles plasmáticos y/o de la toxicidad por litio.
- *Triptofano*: aumenta los niveles plasmáticos y la eficacia y/o toxicidad por litio.

2. Drogas que disminuyen el nivel plasmático de litio:

- *Diuréticos*: la acetazolamida y los diuréticos osmóticos disminuyen la reabsorción tubular de litio.
- *Metilxantinas (cafeína, teofilina, aminofilina)*: aumentan la excreción renal de litio con una reducción de la litemia del 20%. La suspensión brusca de la ingesta de café (por ejemplo, por una internación, o para aliviar el temblor) puede generar un aumento de la litemia.
- *Laxantes de volumen*: si se los ingiere conjuntamente, pueden disminuir la absorción intestinal de litio.
- *Alcalinizantes de la orina*: pueden aumentar la eliminación renal de litio.
- *Cloruro de sodio (sal)*: el aumento en la ingesta de sal provoca disminución de la litemia; la disminución de la cantidad de sal consumida ocasiona aumento de la litemia.

3. El litio disminuye el nivel plasmático de:

- *Clorpromazina*: al asociar estos fármacos el nivel plasmático del antipsicótico puede disminuir hasta en un 40%.

Intoxicación aguda

El litio tiene un bajo índice terapéutico, y la intoxicación puede ser letal. El principal medio de detección es la clínica; la litemia es secundaria y confirmatoria. Por lo tanto, si se sospecha que un paciente está intoxicado con litio, se debe disminuir o suspender la medicación sin esperar a tener el resultado de la litemia. El objetivo del tratamiento de la intoxicación con litio es remover el ion del organismo lo más rápidamente posible. Si la sobreingesta fue intencional, conviene investigar qué otros fármacos se pueden haber ingerido. Si el paciente está estuporoso o en coma, es prioritario proteger la vía aérea y dar apoyo cardiorrespiratorio. Cuando han transcurrido menos de 4 horas de la sobreingesta, se puede inducir el vómito si el paciente está lúcido, o hacer lavado gástrico si está comatoso. Como los niveles de litio suelen ser altos en las secreciones gástricas, la aspiración gástrica continua puede ayudar a aumentar la eliminación.

Intoxicación leve: la clínica puede manifestar alteraciones gastrointestinales, una leve ataxia, disartria y falta de coordinación motora. Los niveles plasmáticos habitualmente se encuentran entre 1,2 y 1,5 mmol/l. Se debe suspender el fármaco hasta que la litemia regrese a su valor normal, y si no hubo un exceso de dosis hay que estudiar la función renal (análisis de orina y un *clearance* de creatinina) e investigar si intervinieron otros factores que pudieran afectar la litemia (como interacciones con otras drogas o cualquier causa de pérdida de sodio).

Intoxicación moderada a severa: en la clínica ya se evidencian discurso empastado, temblor generalizado y grosero, confusión mental y ataxia marcada. Habitualmente coincide con litemias de 1,5 a 2,5 mmol/l. Es conveniente internar al paciente; de esta manera se pueden controlar adecuadamente los niveles plasmáticos de Na y litio varias veces por día y observar el descenso de la litemia. En los pacientes que no tengan insuficiencia cardíaca o renal se puede administrar solución salina isotónica por infusión intravenosa continua a un ritmo de 150 a 200 ml/hora.

Intoxicación severa: se manifiesta por signos clínicos de gravedad y/o por una litemia mayor o igual a 2,5 mmol/l, y es una emergencia médica, ya que puede ser mortal. La severidad y la reversibilidad del cuadro están relacionadas tanto con el nivel plasmático de litio como con la duración de la exposición al ion, por lo que es necesario el tratamiento rápido, aun cuando el paciente parezca estar clínicamente bien. En realidad, por la lentitud del litio para difundir a través de los tejidos, la sintomatología puede tardar en aparecer, y al comienzo de la intoxicación, los síntomas pueden ser leves y darle al médico una falsa tranquilidad pese a la litemia alta. Los signos y síntomas de toxicidad severa incluyen, además de los descritos para los niveles anteriores, insuficiencia renal, irritabilidad neuromuscular o flaccidez, coreoatetosis, convulsiones, estupor y coma. El tratamiento consiste en el soporte de las funciones vitales

y en la eliminación del litio lo más rápidamente posible. Si se trató de una sobredosis y transcurrieron menos de 4 horas desde la ingesta, se puede inducir el vómito si el paciente está consciente, o realizar un lavado gástrico si el paciente está comatoso. Si los signos de intoxicación son leves, se recurre a las medidas ya descritas y se administra solución salina a una velocidad de 150 a 200 ml/hora. Si los signos de intoxicación son severos o hay disminución de la excreción de orina o insuficiencia renal, se indica diálisis. Si la litemia es mayor de 4 mmol/l y no responde rápidamente a la administración de solución salina 250 ml/hora, independientemente de la sintomatología del paciente, se indica diálisis. La más efectiva es la hemodiálisis, pero en caso de no disponer de ella se puede realizar diálisis peritoneal. Luego de la diálisis el litio debe volver a equilibrarse a través de los tejidos, lo que hace necesario monitorear cuidadosamente la litemia para detectar si se produce un rebote en la concentración plasmática del ion por el paso continuo del interior al exterior celular, a favor del gradiente. Un punto final posible es una litemia máxima de 1 mmol/l al cabo de 6 horas. Debido a la lentitud del litio para cruzar la BHE la mejoría neurológica puede aparecer varios días después de que disminuyó la litemia. Los diagnósticos diferenciales a realizar incluyen el síndrome neuroléptico maligno, el síndrome serotoninérgico, la hipoglucemia, las infecciones del SNC, el traumatismo de cráneo, el ACV, la intoxicación por anticolinérgicos y cocaína, el estatus epiléptico, el coma mixedematoso y la tirotoxicosis. La intoxicación por litio puede provocar secuelas neurológicas irreversibles, como trastornos permanentes de la memoria anterógrada y ataxia cerebelosa. Se ha descrito un síndrome denominado SILENT (por las siglas en inglés: síndrome de toxicidad irreversible efectuado por el litio) que puede presentar síntomas extrapiramidales, demencia, miopatías, nistagmus y ceguera. Se hipotetiza que la causa podría ser por desmielinización en múltiples sitios del SNC. Este síndrome es irreversible, persiste aún después de normalizada la litemia y se ha observado en pacientes con factores predisponentes como función renal alterada, diabetes insípida, alteraciones tiroideas y edad avanzada. Se considera que el daño es permanente cuando los síntomas persisten luego de 2 meses de la suspensión del litio.

Intoxicación crónica

En pacientes en tratamiento crónico con litio pueden aparecer síntomas de intoxicación relacionados con la disfunción renal asociada con el tratamiento, o con alguna causa que ocasione depleción de volumen (lugares de clima cálido que favorezcan la deshidratación, consumo de medicamentos que aumentan la litemia, como AINE o antihipertensivos tipo inhibidores de la ECA). A diferencia de la intoxicación aguda, aquí los síntomas neurológicos aparecen más tempranamente, y se superponen con los efectos adversos del litio.

Precauciones y contraindicaciones

Debe informarse al paciente cuáles son los primeros signos y síntomas de toxicidad, para que consulte de inmediato.

Se le debe dar una lista de los medicamentos que aumentan la litemia, para que consulte con el psiquiatra si estos le son indicados por otro profesional.

Se le debe informar acerca de las condiciones en que puede generarse una intoxicación por litio sin haber modificado la dosis por una mayor retención del fármaco al aumentar la pérdida de sodio: diarrea, vómitos, transpiración importante, dieta hiposódica.

Si el paciente es diabético tratado con insulina, se le debe advertir que controle su glucemia más estrechamente y ajuste a ella la dosis de insulina.

Los pacientes con enfermedad del nódulo sinusal solo deben tratarse con litio si tienen colocado un marcapasos.

Las contraindicaciones relativas para el uso de litio son las formas graves de psoriasis, la leucemia y la *miastenia gravis*.

El litio está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, debilidad severa, daño cerebral, enfermedad cardiovascular severa o hipersensibilidad al fármaco.

Síndrome de discontinuación

En estudios abiertos y controlados se ha observado que, incluso luego de años de estabilidad con litio, hay un riesgo importante de aparición de nuevos episodios de manía o de depresión al suspender el ion. Luego de la discontinuación abrupta existe un riesgo temprano de recurrencia (50 a 90% de los pacientes presentan una recurrencia a los 3 a 5 meses luego de la suspensión del litio); más del 50% de las recurrencias maníacas aparecen durante los primeros tres meses, y las depresivas son un poco más tardías. En realidad, los datos sugieren que luego de la suspensión abrupta del litio existe un efecto rebote, por lo que se considera prudente retirar el fármaco a una velocidad que no supere los 300 mg por mes (excepto que los efectos adversos planteen la necesidad de un retiro más rápido). Un tema preocupante es la posibilidad (por el momento no confirmada, y que sigue en estudio) de que el retiro del litio cause una falta de respuesta posterior si se reinicia el tratamiento con ese fármaco. Aparentemente, cada vez que el litio es suspendido se pueden reducir las chances de respuesta del paciente quizás tanto como en un 10%. Por lo tanto, desde el punto de vista psicoeducacional y de acuerdo con la posibilidad de empeoramiento mencionada, se debería enseñar al paciente que tomar litio–dejarlo–tomarlo–dejarlo podría disminuir la respuesta al ion y empeorar la evolución a largo plazo. En el caso de las mujeres que suspenden el litio durante el embarazo, no hay estudios que afirmen que no haya respues-

ta al reintroducir el ion luego de finalizada la gestación.

Forma de uso

Antes de iniciar un tratamiento con litio, se debe realizar un examen físico y análisis de laboratorio que incluyan un hemograma completo (o al menos recuento de glóbulos blancos), dosaje de T4 y TSH, calcemia, electrolitos y una creatinemia (el *clearance* de creatinina solo es necesario si se sospecha enfermedad renal). También debe descartarse el embarazo en mujeres en edad fértil. Si el paciente tiene antecedentes de trastornos cardíacos o es mayor de 40 años (algunos autores proponen 50 años) debe realizarse también un ECG. No es necesario esperar a tener los resultados de las pruebas de función tiroidea para empezar a administrar el litio; estos valores servirán como punto de referencia si durante el tratamiento apareciera un hipotiroidismo, y, además, en el caso de que se detectara un hipotiroidismo de base (que no es una contraindicación para la administración de litio) se lo puede tratar una vez que se comenzó la terapia con el ion. Antes de comenzar el tratamiento también conviene advertirle al paciente que se tardará un tiempo en alcanzar la dosis eficaz y que el efecto beneficioso no será inmediato (para la manía aguda el litio tiene una latencia de inicio de efecto de 10 a 14 días, y la mejoría completa puede demorar 4 semanas o más). Se le debe explicar que no debe tomar comprimidos según necesidad ya que esto no aumentará el efecto buscado y sí generará toxicidad, y también se lo debe poner al tanto de todas las precauciones para el uso seguro del litio (ver Precauciones y contraindicaciones). Dado que el litio puede provocar aumento de peso, se recomienda pesar al paciente antes del inicio del tratamiento para saber si ya tiene sobrepeso o si es obeso, y luego controlar el IMC periódicamente (junto con los controles de laboratorio y litemia).

Existen varios métodos para calcular la dosis de litio que será necesaria a partir de la litemia lograda luego de una dosis inicial, pero una de las maneras posibles de iniciar un tratamiento es con 300 mg dos veces por día (algunos autores proponen 3 veces por día), y luego de transcurridas 5 T_{1/2} (o sea 5 a 7 días en un adulto joven) realizar la primera litemia (ver Dosaje de niveles plasmáticos). A partir del valor obtenido se puede calcular de manera bastante proporcional la dosis que será necesaria para alcanzar la litemia deseada. Luego de cada modificación de dosis deberá efectuarse un nuevo dosaje, dejando transcurrir siempre un intervalo de 5 T_{1/2} con una dosis estable antes de realizarlo. Junto con cada litemia se puede medir la creatinemia. Una vez ubicada la dosis, para facilitar el cumplimiento se intentará administrarla repartida en dos tomas diarias. Solo se justifica una administración en más tomas si el paciente presenta efectos adversos en el momento del pico plasmático. En realidad, una vez que se alcanzó la litemia deseada y los valores son estables, se debe intentar la administración en una sola toma nocturna, ya que así se favorece el cumplimiento y disminuyen los efectos adversos. Los pacientes

que usan este esquema presentan menos poliuria y menos alteraciones estructurales renales (parecería que los riñones pueden tolerar niveles mayores alcanzados en tomas únicas, y se benefician con los descensos interdosis en los cuales se favorece el proceso de reparación del túbulo proximal). Si se utiliza la administración en una única toma nocturna, se debe recordar que los valores estandarizados para las litemias son para la administración fraccionada, y que la administración en toma única originará resultados entre un 10 y un 20% (quizás hasta un 30%) más altos.

Luego de que el paciente se haya estabilizado podría repetirse la litemia cada 2 o 3 meses durante los 6 primeros meses, y de ahí en adelante cada 6 o 12 meses si el cuadro permanece estable y no hay sospechas de toxicidad. Es importante recordar que los síntomas de toxicidad moderada pueden no resultar evidentes, por lo tanto, es recomendable realizar litemias en forma periódica. En un estudio se vio que el 6,8% de los pacientes tenían niveles plasmáticos mayores a 1,5 mmol/l, mientras que solo el 28% registraba síntomas de toxicidad. También cada 6 a 12 meses se controlan la creatinemia y el funcionamiento tiroideo (mientras el paciente no presente signos o síntomas de alteración renal o tiroidea). La calcemia se puede controlar cada 2 años y el ECG cada 5, siempre que no se sospeche clínicamente ninguna alteración (*ver tabla 1*).

Tabla 1. Monitoreo clínico de pacientes en tratamiento con litio

	Basal (antes de iniciar tratamiento con litio)	Intervalo de tiempo
Niveles plasmáticos (litemia)	No	Una vez establecida la dosis cada 3 meses, luego cada 6 a 12 meses
Función renal (creatinemia, ionograma, uremia)	Sí	6 a 12 meses
Clearance de creatinina	No	Si se sospecha enfermedad renal
Función tiroidea	Sí	6 a 12 meses
Calcemia	Sí	24 meses
Peso e IMC	Sí	6 a 12 meses
ECG	Sí (mayores de 40 años, enfermedad cardíaca)	Ante sospecha de intoxicación o cada 5 años
Consejería sobre riesgo de teratogenia	Sí en mujeres de edad fértil	Considerar método anticonceptivo
Hemograma	Sí	6 a 12 meses

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia

Embarazo: Se estima que el riesgo de teratogénesis por el uso de litio durante el embarazo está entre el 4 y el 12%, mientras que el riesgo en la población general es del 2 al 4%. Numerosos estudios han evidenciado una asociación entre la administración de litio en el primer trimestre de embarazo y la aparición de malformaciones cardiovasculares como la anomalía de Ebstein (hipoplasia ventricular derecha e insuficiencia de la válvula tricúspide) en el neonato. La anomalía de Ebstein se observa con una incidencia de 1:2.000, la cual, si bien es 10 veces superior a la de la población general, conlleva un riesgo absoluto bajo, y es más baja que lo que se pensaba anteriormente. Algunos estudios no pudieron hallar esta asociación, y en otros se reporta la aparición de otros problemas como parto prematuro, macrosomía, aumento de la mortalidad perinatal, y casos aislados de malformación del conducto auditivo externo, mielomeningocele lumbar, polihidramnios y agenesia bilateral de los riñones. Varios estudios refieren, además, la aparición de bocio tanto en mujeres embarazadas medicadas con litio como en sus hijos, lo que puede provocar dificultades en el parto. Pero el litio también trae problemas cuando se lo utiliza sobre el final de la gestación, ya que en los recién nacidos puede producir un cuadro sintomático reversible (*floppy infant syndrome*) caracterizado por respiración superficial, flaccidez muscular, hipotonía, ausencia del reflejo de Moro, letargo, cianosis, y succión y reflejo de prensión débiles. Para minimizar la toxicidad perinatal se sugiere suspender o reducir la dosis del litio en la semana previa al parto.

A causa del riesgo de teratogenicidad (especialmente cardiovascular) se debe evitar en lo posible el uso de litio durante el embarazo, particularmente durante el período de organogénesis. Cuando esto no es posible, si se lo utiliza, el riesgo puede ser minimizado usando la menor dosis eficaz posible, en formas de liberación lenta o con tomas muy fraccionadas para reducir los picos plasmáticos, y monitoreando cuidadosamente las litemias. Para la detección precoz de malformaciones se pueden realizar una ecografía de alta resolución y una ecocardiografía fetal entre las semanas 16 y 18 de gestación.

El uso de litio en el final del embarazo puede traer problemas para la madre. Como durante el embarazo el volumen sanguíneo materno aumenta en un 50% y el filtrado glomerular se incrementa en un 30 a un 50% (con lo que aumenta en un 50 a un 100% el *clearance* de litio) si se decide utilizar este fármaco durante la gestación se deberían usar dosis más altas que en una mujer que no está embarazada. Como el *clearance* de litio vuelve a la normalidad en el parto, para evitar la intoxicación de la madre la dosis debe ser disminuida la semana previa a la fecha prevista de parto y, tras el mismo, se controlarán cuidadosamente las litemias.

Lactancia: El litio se excreta de manera importante por leche materna, don-

de alcanza una concentración de alrededor del 40% de la de la madre. En niños amamantados por madres medicadas con litio se han descrito cianosis, hipotonía, murmullo cardíaco, cambios en la onda T o en el ECG, letargo e hipotermia. Además, se desconocen los efectos de este medicamento sobre el desarrollo y el crecimiento infantil. Por otra parte, se requiere monitorear la litemia en el bebé, lo cual lo expone a frecuentes extracciones sanguíneas, y un estrecho monitoreo para prevenir la deshidratación que podría incrementar la litemia y aumentar el riesgo de intoxicación. Por todo esto, se desaconseja el amamantamiento si la madre toma litio.

Ancianos: Esta población presenta una disminución de la masa muscular (y del agua corporal total) del 10 al 15%; por lo tanto, el volumen de distribución del litio es menor que en los jóvenes. Además, con la edad disminuye el filtrado glomerular, y la T1/2 del litio puede llegar a las 40 horas. Estos hechos, sumados a una mayor sensibilidad a la neurotoxicidad por el litio, hacen que la dosis que se utiliza en los ancianos deba ser menor que en los jóvenes. Se comienza, por ejemplo, con 150 o 300 mg dos veces por día, dependiendo de la edad y del funcionamiento renal, y se deben dejar transcurrir al menos 5 T1/2 (más de 7 días) antes de realizar una litemia (lo mismo sucede ante cada cambio de dosis). Se debe controlar el funcionamiento cardíaco, y estar alerta ante la posibilidad de interacciones, ya que en esta población es alto el consumo de medicamentos. Es conveniente también documentar el funcionamiento cognitivo del paciente antes de comenzar el tratamiento, y luego realizar un monitoreo cuidadoso del mismo para detectar la aparición de posibles estados confusionales que pueden ser sutiles, y que se observan con mayor frecuencia cuando el litio se utiliza combinado con otros psicofármacos.

Niños: La seguridad y la eficacia del litio no han sido probadas en la población de menos de 12 años. Sin embargo, pese a los pocos estudios controlados acerca de su eficacia, el litio ha sido tradicionalmente el estabilizador del ánimo más usado en niños y adolescentes. Se lo ha utilizado para el trastorno bipolar, los trastornos de conducta con agresividad crónica y el autismo. En los niños y adolescentes el *clearance* renal de litio está aumentado y la T1/2 es más corta que en los adultos. Los niveles plasmáticos que se manejan son similares a los de los adultos. Es bastante bien tolerado, pero sus efectos cognitivos aún no han sido bien evaluados. Además, en los niños el litio puede disminuir la formación ósea al depositarse en los huesos sustituyendo al calcio en la hidroxiapatita, y en los adolescentes es mayor la posibilidad de que aparezca acné.

Epilepsia: El litio puede producir frecuentemente cambios en el EEG, y raramente disminuir el umbral para las convulsiones. Se ha reportado empeoramiento en algunos pacientes con epilepsia parcial compleja, pero muchos otros han mejorado sin que empeore su patrón de convulsiones. Hasta que se disponga de más datos, el litio no está contraindicado en pacientes con trastornos afectivos y epilepsia, pero es necesario realizar un monitoreo cercano. El litio no modifica los niveles sanguíneos de los antiépilépticos.

Enfermedad hepática: El litio no se metaboliza y no presenta problemas en la enfermedad hepática.

Enfermedad renal: Ya se han descrito las precauciones que se deben tomar en cuanto a la función renal para la utilización de litio (ver Forma de uso). Este fármaco está contraindicado en la insuficiencia renal grave. Si se encuentra una disminución del *clearance* de creatinina y se considera imprescindible la administración de litio, se deberá ajustar la dosis: con un *clearance* de 10 a 50 ml/min se debe usar un 50 a un 75% de la dosis estándar, y si el *clearance* es inferior a 10 ml/min, se debe utilizar un 25 a 50% de lo habitual.

Eficacia del litio en el trastorno bipolar

El litio es uno de los tratamientos mejor estudiados para el trastorno bipolar. La tasa de respuesta de los trastornos bipolares clásicos es del 60 al 80%, la de los pacientes con episodios mixtos es del 30 al 40%, y la de los que tienen ciclo rápido es del 20 al 30%, lo que da como resultado una tasa de respuesta general del 50%.

Litio y manía aguda

Está claramente demostrada la eficacia del litio en el tratamiento de la manía aguda, usando litemias de alrededor de 1 mmol/l. En general, este ion es la medicación más eficaz para este cuadro, produciendo una mejoría clínica en el 70 al 80% de los casos. Pero las tasas de respuesta varían cuando se consideran distintas muestras de pacientes bipolares. En los estados maníacos "puros", el litio parece ser el tratamiento más eficaz, pero en las manías mixtas, atípicas o secundarias las tasas de respuesta tienden a ser menores, con reportes tan bajos como del 29 al 42%. Para la aparición de la mejoría hay una latencia de 10 a 14 días, y pueden pasar hasta 4 semanas para que se alcance la mejoría completa. El litio puede disminuir los síntomas psicóticos en la manía al igual que los antipsicóticos típicos. El empleo de un solo fármaco es raro en todas las fases del tratamiento del trastorno bipolar. En el caso de la manía aguda, la asociación de litio y antipsicóticos mejora el tiempo de respuesta y amplía el porcentaje de pacientes que responden al tratamiento.

Litio y depresión bipolar

De acuerdo a la evidencia disponible, algunas guías de tratamiento ubican al litio en la primera línea de tratamiento (en monoterapia o en combinación con un antidepresivo tipo ISRS, con bupropión o con otros estabilizadores del ánimo como lamotrigina, quetiapina o lurasidona), y otras lo relegan a una segunda línea de tratamiento. Siempre se debe recordar que para esta indicación el litio puede tener una latencia de 6 a 8 semanas, y la litemia deberá ser de, por lo menos, 0,8 mmol/l. Para los pacientes que están en tratamiento de mantenimiento

con litio, si aparece una depresión, los primeros pasos a dar deben ser realizar un dosaje sérico del ion y evaluar la función tiroidea (ver Indicaciones).

Litio y tratamiento de mantenimiento

El litio ha sido extensamente estudiado en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, y los estudios, en general, demuestran superioridad con respecto al placebo. Sin embargo, las limitaciones de los diseños han dado origen a ambigüedades y a continuas controversias respecto a su eficacia. A lo largo de tantos años de uso se han ido acumulando lentamente casos resistentes: el reporte original de la eficacia como tratamiento profiláctico fue del 80%; en la segunda ola de estudios fue del 66%, y en 1984 fue del 50%. Este es el curso que siguen varios fármacos utilizados en múltiples ensayos controlados: cuando una droga está disponible como tratamiento por primera vez el número de personas que nunca la recibió es infinito; sin embargo, décadas después varios de los sujetos que son estudiados tienen una historia de respuesta pobre. Además, ha habido cambios en las prácticas diagnósticas que dieron como resultado el reconocimiento de un mayor número de casos crónicos, severos y complicados (estados mixtos, atípicos y ciclados rápidos), y el litio no es tan eficaz en estos casos como en los que son más puros.

Sin embargo, incluso a pesar de que los porcentajes de eficacia profiláctica van disminuyendo, los pacientes que responden al litio pueden requerir muy poco tratamiento adicional. En el tratamiento de mantenimiento el litio parece más eficaz las fases maníacas que las depresivas; también es eficaz en bipolares II. A menudo son efectivas las litemias entre 0,6 y 0,8 mmol/l, que son mejor toleradas que niveles mayores, aunque hay pacientes que pueden necesitar hasta 1 mmol/l. Aparentemente, los pacientes mantenidos con litemias de 0,8 a 1 mmol/l tienen un riesgo de recaída 2,6 veces menor que los pacientes que tienen litemias de 0,4 a 0,6 mmol/l. Los pacientes mantenidos con litemias más altas tienen más efectos adversos, pero los pacientes con litemias más bajas tienen más probabilidades de presentar síntomas subsindrómicos, lo que aumenta el riesgo de recaídas (ver Combinación de estabilizadores del ánimo en el trastorno bipolar). El tratamiento a largo plazo con litio (de 5 años a duración indefinida) está indicado con posterioridad a un primer episodio maníaco grave o temprano (antes de los 21 años de edad), o un segundo episodio (depresivo o maníaco) independientemente de la edad.

El litio ha demostrado eficacia contundente en prevenir el suicidio en pacientes con trastorno bipolar, pero aún no está claro si esto refleja un factor anti-impulsividad o de disminución de la agresividad y la agitación disfórica más allá de los efectos estabilizadores del ánimo (ya que la mayoría de los intentos de suicidio o suicidios consumados en el trastorno bipolar se producen en los episodios depresivos y mixtos). El efecto antisuicida del litio se ha observado aun en pacientes cuyos síntomas afectivos primarios no habían respondido favorablemente al fármaco. De todas maneras, se debe tener presente que el efecto del litio sobre

el suicidio no es agudo, sino que se va desarrollando a lo largo del tiempo. La discontinuación rápida de litio (como en el caso de los pacientes que abandonan la medicación por su cuenta) podría incrementar el riesgo de suicidio. Aún no está claro si este riesgo excede el del trastorno bipolar no tratado.

Basándose en la evidencia de la eficacia antisuicida del litio en pacientes con trastorno bipolar, se han realizado numerosos estudios observacionales geográficos para correlacionar la cantidad de litio en el agua potable y la prevalencia de suicidio en ciertas regiones. Se postula que una dosis mínima de 1 a 2 mg/día de litio elemental (equivalente a 5 a 10 mg/día de carbonato de litio), que es muchísimo menor que la utilizada en el tratamiento del trastorno bipolar, se podría asociar con menores tasas de suicidio en la población general.

Predictores de buena respuesta al litio

- Antecedentes personales y familiares de buena respuesta (es el más importante).
- Manía clásica (con euforia y grandiosidad).
- Depresiones dominadas por las alteraciones del humor (por ejemplo, con predominio de la tristeza y la desesperanza sobre la falta de motivación y la dificultad para concentrarse).
- Bajo número de episodios previos (hasta 3).
- Ausencia de ciclado rápido.
- Ausencia de síntomas psicóticos.
- Menor severidad general del cuadro maniaco.
- Patrón de presentación de la enfermedad: episodios bifásicos de manía seguida de depresión y eutimia (manía-depresión-eutimia).
- Historia familiar de trastorno bipolar.
- Recuperación completa entre los episodios.

Predictores de mala respuesta al litio

- Episodios con síntomas mixtos.
- Episodios agitados o con síntomas psicóticos (sobre todo si son incongruentes con el estado de ánimo).
- Mayor severidad de la manía.
- Manía secundaria a condiciones médicas (traumatismo craneal, esclerosis múltiple, etc.).
- Múltiples episodios previos (más de 3).
- Ciclado rápido (4 o más ciclos por año).
- Presentación de la depresión antes de la manía.
- Historia familiar negativa de trastorno bipolar.
- Comorbilidad con abuso de sustancias (actual o pasado).
- Comorbilidad con trastornos de la personalidad.
- Edad menor de 12 años.



ANTIEPILÉPTICOS

El tratamiento de elección para el trastorno bipolar continúa siendo el litio, a pesar de que con esa terapéutica mejoran solo el 60 al 80% de los pacientes con trastorno bipolar clásico. Pero si consideramos el espectro completo de trastornos bipolares, probablemente la eficacia se reduzca al 50%, dado que los pacientes con episodios con síntomas mixtos (que son el 16 al 67%) responden al litio solo en un 30 a un 40%, y los que tienen ciclado rápido (que abarcan el 13 al 20%) lo hacen solo en un 20 a 30%.

Basándose en la teoría de que la manía puede “despertar” más episodios de manía, se estableció un paralelismo lógico con los fenómenos epilépticos (ver *kindling* en Mecanismo de acción de la carbamazepina), ya que las crisis comiciales pueden precipitar o despertar más crisis. De este modo se llevaron a cabo ensayos con varios antiepilépticos en el trastorno bipolar. Desde que los primeros, con carbamazepina y ácido valproico, mostraron efectividad en la fase maníaca del trastorno bipolar, se sospechó que cualquier antiepiléptico podía ser un estabilizador del ánimo, especialmente para la manía. Pero esto no ha podido ser probado. Más aún, es probable que la eficacia de los antiepilépticos en los episodios agudos o en la prevención de recurrencias del trastorno bipolar sea independiente de su eficacia en el tratamiento de la epilepsia, y mediada por diferentes mecanismos de acción. Por ejemplo, el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes (importante en la acción anticonvulsivante) no parece ser determinante en el efecto antirrecurrencial, como lo demuestra la falta de eficacia en el trastorno bipolar de varios antiepilépticos (por ejemplo, los nuevos derivados de la carbamazepina). De los tres antiepilépticos con mayor potencial de uso, los posibles mecanismos de acción incluyen la inhibición del ciclo del fosfatidilinositol, la inhibición de la GSK-3 β y/o la

inhibición de las histonas desacetilasas, lo cual culmina en la modulación de la plasticidad sináptica y/o de los mecanismos de supervivencia neuronal. De todas maneras, estas hipótesis son especulativas y los mecanismos biológicos que subyacen al empleo de los antiepilépticos en el tratamiento del trastorno bipolar permanecen inciertos.

De todas formas, los antiepilépticos (especialmente carbamazepina, ácido valproico y lamotrigina) mejoran las perspectivas terapéuticas al ampliar la población de pacientes que pueden responder a los estabilizadores del ánimo.

Globalmente, las indicaciones para el uso de antiepilépticos en el tratamiento del trastorno bipolar se podrían resumir de la siguiente manera:

- Falta de respuesta o intolerancia al litio.
- Potenciación del litio.
- Algunos subtipos de trastorno bipolar: ciclado rápido (actualmente en discusión), manía disfórica/episodios con síntomas mixtos.
- Pacientes con disfunción neurológica.
- Trastornos afectivos secundarios a enfermedades médicas.
- Mantenimiento del trastorno bipolar con predominio de fases depresivas (lamotrigina).

Precauciones y contraindicaciones de los antiepilépticos en general

Cada fármaco está contraindicado si existe hipersensibilidad al mismo.

En febrero de 2008 la FDA lanzó una advertencia acerca de que los pacientes que reciben antiepilépticos podrían tener un riesgo ligeramente aumentado de tener ideación o conductas suicidas (0,43%) en comparación con los pacientes que reciben placebo (0,22%). Ese aumento del riesgo se observó tan temprano como durante la primera semana de tratamiento y continuó durante la semana 24. Si bien se lo encontró en pacientes tratados con antiepilépticos por epilepsia, trastornos psiquiátricos y otras causas, el riesgo relativo de suicidalidad fue mayor en los pacientes con epilepsia que en el resto.



ÁCIDO VALPROICO

NbN: Glutamatérgico; mecanismo de acción todavía sin determinar.

Varios estudios bien diseñados sugieren que el ácido valproico es tan eficaz como el litio para el tratamiento del trastorno bipolar. El ácido valproico se encuentra disponible en diferentes preparaciones (ácido valproico, valproato de sodio, valproato de magnesio, divalproato de sodio), pero con cualquiera de ellas el principio activo es siempre el ion valproato, que en el estómago se convierte rápidamente en ácido valproico. El divalproato de sodio es una presentación con capa entérica que contiene partes iguales de ácido valproico y valproato de sodio. La valpromida es una amida primaria del ácido valproico que se encuentra disponible en Europa, y que tiene el doble de potencia que la droga original.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del ácido valproico está entre los menos conocidos de los antiepilépticos. Se lo considera un antiepiléptico de amplio espectro por sus múltiples sitios de acción. Se sabe que inhibe el metabolismo del GABA, por lo que aumenta los niveles de este neurotransmisor en el SNC. También aumenta la liberación del GABA y la densidad de los receptores GABA_B, pudiendo incrementar la respuesta neuronal al GABA. De manera experimental, este favorecimiento de la acción gabaérgica bloquea las convulsiones inducidas por bloqueantes GABA_A como la picrotoxina y la bicuculina. El ácido valproico podría también disminuir el *turnover* de DA, lo que podría estar relacionado con su modesto efecto antipsicótico, y ejerce otras acciones como disminuir la

excitación neuronal mediada por receptores NMDA, la liberación de aspartato, de ácido β -hidroxibutírico y las concentraciones de somatostatina en el SNC. El ácido valproico bloquea canales de calcio y de manera indirecta los de sodio voltaje-dependientes, y aumenta la función serotoninérgica. En general, se espera que las drogas que modifican los canales de calcio y de sodio voltaje-dependientes disminuyan la liberación de catecolaminas durante un episodio maníaco. El ácido valproico inhibe la enzima histona desacetilasa, lo que provoca alteraciones en la expresión de muchos genes que codifican proteínas involucradas en la regulación, diferenciación, apoptosis celular y reparación del ADN. Por tal motivo se ha investigado su utilidad en diversas enfermedades (cardíacas, algunos tumores, diabetes mellitus). El ácido valproico también posee un efecto neuroprotector. Se ha observado en animales que luego de una injuria isquémica, el empleo de ácido valproico se correlaciona con angiogénesis y aumento de la sustancia blanca. Comparte con el litio la propiedad de inhibir la PKC y la enzima GSK-3 β , que subyace al efecto neuroprotector de ambos estabilizadores (ver Mecanismo de acción del litio).

Farmacocinética

Absorción: todas las presentaciones del ácido valproico de liberación inmediata tienen una biodisponibilidad por vía oral cercana al 100%, pero en el caso de las presentaciones de liberación retardada la biodisponibilidad es del 80 al 90%. El ácido valproico se absorbe rápidamente en el estómago luego de la administración, alcanzando el pico plasmático en 1 a 2 horas si se toma en ayunas, y en 4 a 5 horas si es con la comida (sin embargo, la presencia de comida no altera la cantidad de medicamento que se absorbe). La absorción rápida y el aumento tan abrupto de la concentración plasmática que se producen con las formas de absorción inmediata pueden acarrear efectos adversos en relación con el nivel plasmático (por ejemplo, temblor) y al lugar de absorción (náuseas y dolor estomacal). El divalproato de sodio alcanza su pico plasmático en 4 a 8 horas y ocasiona estas molestias con mucha menor frecuencia que el resto de las preparaciones (5 a 10% versus 15 a 20%), ya que tiene cubierta entérica y se absorbe recién a nivel intestinal. Con los comprimidos de liberación retardada el pico plasmático se alcanza recién en 7 a 14 horas.

Distribución: el ácido valproico circula unido a las proteínas plasmáticas en un alto porcentaje (80 a 95%), presentando importantes interacciones farmacocinéticas a este nivel. La unión se realiza principalmente con la albúmina, y es proporcional a la concentración de esta proteína, por lo que los pacientes con hipoalbuminemia o aquellos en los que el ácido valproico ha sido desplazado de su unión a proteínas por una interacción con otra droga, tendrán niveles plasmáticos de ácido valproico dentro del rango terapéutico, pero con mayor fracción libre (que es la droga farmacológicamente activa), y por lo tanto

podrán presentar síntomas de toxicidad. Más aún, cuando se aumenta la dosis puede aumentar desproporcionadamente la cantidad de ácido valproico libre, que es el que se metaboliza, dando como resultado una concentración plasmática menor que la esperada. Por lo tanto, el ácido valproico no presenta una verdadera relación lineal entre la dosis administrada y el nivel plasmático total, dado que esa relación se altera en el límite superior del rango terapéutico. Por eso, el dosaje de ácido valproico es importante en el límite inferior del rango, pero las dosis altas deben controlarse por los efectos adversos más que por el nivel plasmático. La unión a proteínas, además, aumenta con las dietas hipograsas y disminuye con las dietas ricas en grasa.

Metabolismo: el ácido valproico sufre un metabolismo principalmente hepático y muy complejo, generando una gran cantidad de metabolitos, algunos con efectos antiepilépticos y/o tóxicos. Las dos vías metabólicas principales son: 1) la más importante (sobre todo cuando el ácido valproico se administra solo) es la β -oxidación mitocondrial (vía ampliamente utilizada para la metabolización de ácidos grasos) que genera 3-OH-valproato, 3-oxo-valproato y 2-en-valproato (activo como antiepiléptico y de larga T_{1/2}), y 2) la metabolización microsomal por el citocromo P450 a 4-en y 2, 4-en-valproato (que son tóxicos, por ejemplo, a nivel hepático), y a otros metabolitos inactivos que se conjugan con glucurónico. Esta vía metabólica es la que se incrementa con la administración conjunta de carbamazepina y de otras drogas inductoras del citocromo P450, y el riesgo de toxicidad del ácido valproico puede aumentar, incluso con niveles plasmáticos de ácido valproico relativamente bajos (ver más adelante Uso concomitante de carbamazepina y ácido valproico). La T_{1/2} del ácido valproico es de 8 a 12 horas, con un rango de 5 a 20 horas. El ácido valproico es un inhibidor del CYP2D6, 2C9, 2C19 y de la uridina difosfato glucuronosil-transferasa (UGT), que es una enzima involucrada en el metabolismo de drogas.

Excreción: la excreción es principalmente renal, y menos del 3% de lo administrado se excreta sin modificar por orina y con las heces.

Dosaje de niveles plasmáticos

Como ya se mencionó, hay una correlación pobre entre niveles plasmáticos y efecto terapéutico, pero, en general, se manejan niveles entre 50 y 125 o 150 $\mu\text{g/ml}$. Parece haber un umbral de respuesta en los 50 $\mu\text{g/ml}$, que es aproximadamente la concentración en la cual comienzan a saturarse los sitios de unión a la albúmina plasmática. Los pacientes con ciclotimia podrían responder a niveles plasmáticos inferiores a 50 $\mu\text{g/ml}$. Pero para el tratamiento de un episodio de manía aguda algunos autores proponen alcanzar una valproemia cercana a 100 o 125 $\mu\text{g/ml}$. La valproemia suele solicitarse en la mañana, aproximadamente 12 horas después de la toma nocturna del valproico y antes de la primera toma matinal (si la hay). Las formas de liberación extendida generan niveles plasmáticos un 10 a 20%

menores que las formas de liberación inmediata. Debido a la vida media de este medicamento, deben dejarse transcurrir al menos 5 días con una dosis estable para solicitar un dosaje plasmático, dado que ese es el tiempo que demora en alcanzar un estado de meseta plasmática.

Efectos adversos

Efectos adversos frecuentes

Son habituales en el inicio del tratamiento, y a menudo son transitorios.

Gastrointestinales: Están vinculados con la dosis y el nivel plasmático. Se observan principalmente anorexia, dispepsia, náuseas, vómitos y diarrea. Son más comunes con el uso de ácido valproico y valproato de sodio que con el de divalproato de sodio. Las molestias gástricas pueden ser corregidas con antihistamínicos bloqueantes H_2 (por ejemplo, famotidina 20 mg/día o ranitidina 150 mg/día), reduciendo la dosis de valproico o administrándolo en una sola toma nocturna.

Hepáticos: Se puede encontrar un aumento benigno de las transaminasas, dosis-dependiente, en hasta el 44% de los pacientes. Es más frecuente en los primeros tres meses de tratamiento, y constituye una indicación de monitoreo (cada 1 o 2 semanas, ver Forma de uso) pero no de interrupción del tratamiento, ya que no necesariamente está asociado con una disfunción hepática. Los trastornos hepáticos generalmente mejoran con la disminución de la dosis; se debe controlar el estado clínico del paciente por si aparecen malestar, ictericia, vómitos, dolor abdominal o edema. Si aparecen estos síntomas, o si las transaminasas superan el triple del valor normal y/o aumentan la fosfatasa alcalina o la bilirrubina se debe suspender el ácido valproico y cambiar de estabilizador. También puede aparecer hiperamoniemia aislada y asintomática (hasta en el 50% de los casos), más frecuentemente en ancianos, con el uso de dosis altas o en pacientes medicados concomitantemente con difenilhidantoína, fenobarbital, topiramato o carbamazepina. La amoniemia debería medirse en los pacientes que desarrollan letargo o vómitos inexplicados, o cambios en el estado mental, o hipotermia.

Sobre el sistema nervioso: Es muy frecuente la aparición de sedación, y también pueden aparecer letargo, cefaleas (3%) y aplanamiento cognitivo. Se ha reportado la aparición de hiperactividad, agresión, diplopía y nistagmus. A largo plazo el efecto adverso más común (10% en adultos, 15% en niños) es el temblor, sobre todo en las manos (es rítmico, rápido y simétrico). El temblor puede corregirse disminuyendo la dosis o con el agregado de β bloqueantes. Con altas dosis de ácido valproico puede aparecer ataxia.

Hematológicos: Son menos frecuentes que los anteriores, y pueden ser coagulopatías, alteración de la función plaquetaria y trombocitopenia transitoria. Son reversibles con la discontinuación del tratamiento, y la trombocitopenia puede revertir si se disminuye el nivel plasmático de valproico a menos de 80 $\mu\text{g/ml}$.

Cambios en el peso: Se produce aumento de peso hasta en un 59% de los pacientes, más frecuentemente en las mujeres. El aumento de peso se asocia con incrementos en los niveles de leptina y con insulino-resistencia. La ganancia ponderal progresa con la duración del tratamiento, y en las mujeres la obesidad puede aumentar el riesgo de hiperandrogenismo. Para la obesidad y el hiperandrogenismo asociado se ha reportado el uso de metformina 500 mg 3 veces por día. Se informó una disminución del peso corporal hasta en un 5% de pacientes.

Ginecológicos: Hasta un 60% de las mujeres medicadas con ácido valproico puede presentar prolongación de los ciclos menstruales, oligomenorrea, amenorrea u ovarios poliquísticos (la mayor incidencia se da en mujeres obesas). También pueden presentarse un aumento de la testosterona (hasta en un 33% de las pacientes, más frecuentemente si comienzan a tomar valproico antes de los 20 años de edad) y obesidad androide (hasta en un 53% de las pacientes).

Dermatológicos: Se puede producir alopecia hasta en un 12% de los casos. En general es transitoria, y el cabello nuevo tiende a ser más ondulado que el anterior; también pueden aparecer cambios en la textura o el color del cabello. Estos efectos pueden minimizarse con la administración simultánea de un complejo multivitamínico que contenga zinc (50 a 100 mg/día) y selenio (25 a 200 µg/día), o con el uso tópico de minoxidil. Concomitantemente con las alteraciones endócrinas ya mencionadas, puede aparecer hirsutismo. Hay reportes de pigmentación de las uñas.

Metabólicos: En mujeres con obesidad y ovarios poliquísticos o hiperandrogenismo tratadas con ácido valproico se encontró un aumento en los niveles séricos de TG y bajo HDL en relación con el colesterol total. Esto es consistente con resistencia insulínica en esta población. En otras poblaciones, el ácido valproico no parece contribuir a dislipemias clínicamente significativas. Puede aparecer un déficit de carnitina.

Efectos adversos infrecuentes

Hepatotoxicidad: A veces, más frecuentemente en pacientes ancianos, la hiperamoniemia aparece acompañada de confusión, letargo o coma, y estos efectos desaparecen con la disminución de la dosis o el retiro del fármaco. Uno de los problemas de este efecto adverso es que algunos signos precoces podrían ser alteraciones conductuales o psiquiátricas, que llevan a que se aumente la dosis del valproico, con empeoramiento del cuadro. No existen tratamientos estandarizados, más allá de los propios de un cuadro confusional. Para revertir el proceso puede ser útil la carnitina en dosis de 50 a 100 mg/kg/día por vía oral. También se han reportado raros casos de hepatotoxicidad fatal. Los factores más frecuentemente asociados fueron la edad inferior a 2 años, el uso concomitante de múltiples antiepilépticos, y la presencia de problemas neurológicos, aunque también han aparecido casos graves en

ausencia de estos factores. A partir de la identificación de estos factores y su evitación, disminuyó mucho la tasa de hepatotoxicidad fatal asociada con el uso de ácido valproico. La aparición de este efecto adverso fue más frecuente durante los primeros seis meses de tratamiento. Se debe recordar que la gran mayoría de las alteraciones hepáticas inducidas por ácido valproico son comunes (ver más arriba) y su aparición no significa que vayan a empeorar hacia una alteración severa, por lo que solo se las debe controlar. Pero si aparecieran alteraciones importantes en la función hepática o síntomas de hepatitis como ictericia, dolor abdominal o edema se debe suspender inmediatamente el tratamiento y realizar un control cercano. La hepatotoxicidad por ácido valproico es independiente de la dosis.

Neurológicos: Se han reportado raramente incoordinación, asterixis, estupor, coma o automatismos conductuales, y síndrome confusional.

Dermatológicos: En los 2 primeros meses de tratamiento no es infrecuente la aparición de *rash* cutáneo. Con posterioridad, la incidencia disminuye. Se ha reportado la aparición de reacciones dermatológicas graves, como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (aumenta la incidencia en pacientes tratados en combinación con lamotrigina), necrólisis epidérmica tóxica, lupus y pigmentación de la piel.

Pancreatitis aguda hemorrágica: Es rara, pero se ve más frecuentemente en los seis primeros meses de tratamiento. Es idiosincrática, es decir que no es dosis-dependiente, y frecuentemente reaparece si se vuelve a administrar ácido valproico.

Hematológicos: La agranulocitosis es un efecto adverso extremadamente raro. Se han reportado pancitopenia y vasculitis.

Otros efectos adversos

Pueden aparecer hiperplasia gingival, psicosis aguda, hiponatremia (principalmente por secreción inadecuada de hormona antidiurética, ver descripción del cuadro en Efectos adversos de los ISRS, Capítulo 2*), osteopenia, osteoporosis y osteomalacia. Se ha descrito un síndrome reversible similar a la demencia, a veces incluso con imágenes de resonancia magnética nuclear sugestivas de atrofia cortical. Es un cuadro extremadamente raro, y tanto la clínica como las imágenes desaparecen al disminuir la dosis o suspender el tratamiento.

Se ha reportado un síndrome de hipersensibilidad multiorgánico llamado DRESS (por sus siglas en inglés: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) que puede ser fatal. Presenta fiebre, linfadenopatías, *rash*, eosinofilia y falla multiorgánica variable. Se debe consultar inmediatamente ante la presencia de fiebre y linfadenopatías, aun sin la aparición del *rash* y discontinuar el ácido valproico inmediatamente si se descartan otras posibles etiologías.

*Ver ebook "Antidepresivos"

Interacciones medicamentosas

El ácido valproico presenta numerosas interacciones medicamentosas, algunas de tipo farmacocinético (principalmente por su alta unión a proteínas plasmáticas y por su extensa metabolización hepática) y otras de índole farmacodinámica.

Farmacodinámicas

1. *Con otros depresores del SNC (como el alcohol):* se produce una potenciación del efecto sedante.
2. *Con otros estabilizadores del ánimo:* se potencia el efecto estabilizador y antimaníaco.
3. *Con otras drogas neurotóxicas (litio, carbamazepina, neurolépticos, alcohol):* pueden aparecer síntomas de toxicidad del SNC. Por ejemplo, se han reportado aumento de la sedación y (en casos extremadamente raros) *delirium* cuando se lo administró junto con antipsicóticos. En la asociación con litio puede aumentar el temblor.
4. *Con aspirina y warfarina:* los efectos hematológicos del ácido valproico (inhibición de la segunda fase de la agregación plaquetaria) pueden potenciar la acción antihemostática de estos fármacos.
5. *Con zolpidem:* se ha reportado un caso de sonambulismo al asociarlos.
6. *Con topiramato:* la administración concomitante parece potenciar el riesgo de hiperamoniemia con o sin encefalopatía.
7. El aumento de peso que produce el ácido valproico puede verse potenciado al administrar conjuntamente otras drogas que producen el mismo efecto adverso.

Farmacocinéticas

1. La absorción del ácido valproico puede disminuir por interacción con el carbón activado.
2. El ácido valproico puede ser desplazado de su unión a las proteínas plasmáticas (aumentando así la fracción de droga libre y generando potencial toxicidad) por la administración conjunta de otras drogas con alta unión a proteínas, como la aspirina, el naproxeno y la warfarina. Por el mismo mecanismo, el ácido valproico también puede desplazar a fármacos como el diazepam (aumento de la fracción libre de diazepam en un 90%), el etanol, la difenilhidantoína, la mefenitoína, la sulfonilurea o el tiopental.
3. El ácido valproico tiende a inhibir el metabolismo oxidativo (a diferencia del resto de los antiepilépticos principales, que son inductores enzimáticos), por lo que puede producir un aumento del nivel plasmático de muchas otras drogas (carbamazepina y su epóxido –ver Uso concomitante de carbamazepina y ácido valproico–, lamotrigina –su concentración puede aumentar hasta un 200%–, fenobarbital, primidona (puede incrementar los niveles en un 30 a un 50%), difenilhidantoína, mefenitoína, etosuximida,

clordiazepóxido, lorazepam, clonazepam, ATC, ISRS, antipsicóticos (incremento del 32% en los niveles de haloperidol), benzodiazepinas, antivirales como zidovudina (hasta 38%), etc.). En la asociación con lamotrigina se aconseja suma prudencia debido a que aumenta el riesgo de aparición de síndrome de Stevens-Johnson (ver Lamotrigina).

4. El ácido valproico puede aumentar la concentración plasmática del hidroxi-bupropión, que es uno de los metabolitos del bupropión. Si en la asociación de bupropión con ácido valproico aparecieran síntomas de toxicidad (como confusión y psicosis), se debe considerar disminuir la dosis del antidepresivo.
5. El metabolismo del ácido valproico puede ser aumentado (con la consiguiente disminución de su nivel plasmático), por la administración simultánea de drogas inductoras enzimáticas, como la carbamazepina (ver Uso concomitante de carbamazepina y ácido valproico), la rifampicina (aumenta el *clearance* en un 40%), los antibióticos carbapenémicos o el aciclovir. La interacción entre el ácido valproico y los antibióticos carbapenémicos es compleja, ya que estos antibióticos disminuyen la absorción, la distribución y aumentan el metabolismo del ácido valproico. Es preferible evitar el uso concomitante ya que disminuyen mucho los niveles plasmáticos de ácido valproico.
6. El metabolismo del ácido valproico puede ser disminuido (y, por lo tanto, se eleva el nivel plasmático del antiepiléptico) si se utilizan al mismo tiempo drogas que sean inhibitoras metabólicas como los ISRS (la fluoxetina eleva el nivel plasmático hasta en un 50%), la cimetidina, la isoniazida, la aspirina, la eritromicina, la claritromicina, la clorpromazina y el felbamato.
7. El nivel plasmático del ácido valproico puede aumentar si se lo administra conjuntamente con antiácidos que tengan hidróxido de magnesio o aluminio, por lo que se debe ajustar la dosis del ácido valproico si aparecen efectos adversos.
8. En la asociación de ácido valproico con clozapina se han reportado tanto aumento como disminución de los niveles plasmáticos del antipsicótico, y cambios en la relación clozapina : norclozapina. Se ha descrito también un caso de encefalopatía hepática y aumento en el riesgo de miocarditis.
9. La combinación de ácido valproico y olanzapina se asocia con alta incidencia de aumento de peso. Los niveles plasmáticos de olanzapina disminuyen significativamente con esta asociación.

Intoxicación aguda

Es peligrosa, ya que puede ser mortal. Luego de una sobredosis el pico plasmático puede tardar hasta 18 horas en presentarse; también puede prolongarse la T1/2. Los síntomas de depresión del SNC aparecen rápidamente (en 3 horas), pero se retrasan si la ingesta fue de formas con cubierta entérica. Entre los síntomas se encuentran intensa sedación, mareos severos, hipotensión,

taquicardia o bradicardia, temblor, respiración superficial e irregular, apnea, depresión respiratoria, coma, pérdida de reflejos tendinosos, mioclonías, convulsiones, alteraciones hematológicas, daño del nervio óptico, y puede aparecer edema cerebral que se evidencia recién 2 a 3 días después de la sobredosis y puede durar hasta 15 días. El tratamiento es de soporte; se puede utilizar hemodiálisis, y se ha descrito recuperación del coma por ácido valproico con concentraciones séricas superiores a 2000 µg/ml. La naloxona puede revertir el coma, pero también el efecto antiepiléptico. En pacientes con depresión del SNC, disfunción hepática e hiperamonemia se puede utilizar L-carnitina 50 a 100 mg/kg/día, con un máximo de 6 g/día.

Precauciones y contraindicaciones

Ver Precauciones y contraindicaciones de los antiepilépticos en general. Debido a la sedación, se debe tener precaución en la conducción de vehículos y el manejo de maquinaria peligrosa.

Hay que tener cautela para utilizar ácido valproico en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática; en los pacientes de alto riesgo se debe controlar la disminución del fibrinógeno sérico y de la albúmina, y/o el aumento del amonio. Se indica suspender la administración si las transaminasas hepáticas aumentan al triple de lo normal, y hay que tener presente que la aparición de anorexia, náuseas, vómitos, edema y letargo puede significar hepatotoxicidad.

Este fármaco está contraindicado en caso de existir disfunción hepática actual. También se debe suspender la administración de valproico si aparecen hemorragias, hematomas o se detectan alteraciones en la coagulación (ver Forma de uso). Se lo debe administrar con precaución a pacientes con enfermedad renal. Interfiere con algunos estudios complementarios: puede dar como resultado una sobreestimación de los ácidos grasos libres, produce falsa elevación de las cetonas urinarias (ya que el ácido valproico se elimina parcialmente por orina como un cetometabolito) y puede inducir resultados anormales en pruebas de función tiroidea.

Debido al riesgo de producción de síndrome de ovario poliquístico, hay que pensar en monitorear la testosterona libre y la prolactina, la LH y la TSH en mujeres con irregularidades menstruales, obesidad, hirsutismo, alopecia y evidencia de anovulación.

Debido al riesgo de alteraciones endocrinológicas en mujeres, a ser un conocido teratógeno y a su capacidad de generar retraso madurativo y deficiencias cognitivas por uso en el embarazo, se desaconseja su utilización en mujeres de edad fértil.

Como todos los medicamentos antiepilépticos, puede aumentar el riesgo de conductas o ideas suicidas.

Síndrome de discontinuación

El retiro del ácido valproico (al igual que el de otros antiepilépticos) puede conducir, en pacientes sin epilepsia, a la aparición de síntomas como depresión y ansiedad. Se ha descrito la aparición de mioclonías tras la suspensión repentina. Lo que aún no se sabe es si el retiro abrupto puede provocar un empeoramiento en el curso de un trastorno bipolar como sucede con el litio.

Forma de uso

Los estudios a realizar antes de iniciar el tratamiento con ácido valproico no están tan estandarizados como para el litio, pero lo óptimo sería hacer una anamnesis y un examen físico orientados particularmente a detectar enfermedades hepáticas o alteraciones de la coagulación, y a registrar otros fármacos de uso concomitante. Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar un hepatograma y un hemograma completo con recuento de plaquetas, medición de colesterol total, HDL y triglicéridos, y en mujeres jóvenes se puede considerar realizar un dosaje de testosterona sérica. También es importante contar con un registro inicial del peso del paciente y de su índice de masa corporal (IMC). En caso de comenzar a utilizar el fármaco fuera de un momento de manía aguda, para minimizar los efectos adversos el ácido valproico empieza a administrarse en dosis bajas, por ejemplo 250 mg a la noche, aumentando unos días después hasta 250 mg tres veces por día siempre y cuando los efectos adversos (sobre todo digestivos y la sedación) lo permitan. Si es necesario para el control de los síntomas, la dosis se puede aumentar entre 250 y 500 mg por día cada 1 a 3 días. La dosis diaria es en general de 1500 a 2000 mg, y se la suele alcanzar utilizando 15 a 20 mg/kg/ día del fármaco (el máximo reportado es de 60 mg/kg/día). Debido a la T_{1/2} del ácido valproico en epilepsia se lo administra en tres tomas diarias, pero esta manera de dosificarlo aún no ha sido establecida para el trastorno bipolar, e incluso se propone que se lo puede administrar en una sola toma nocturna para mejorar el cumplimiento del tratamiento y el sueño (en ese caso, los niveles plasmáticos obtenidos 12 horas después serán un 20% más altos que los que se mencionan, que están estandarizados para tomas fraccionadas). Hasta la mejoría del paciente, una vez que se alcanzó una dosis estable, se puede realizar un dosaje plasmático semanal, cuyo resultado debería estar entre 50 y 125 µg/ml (si bien este dato es bastante discutido). En la misma extracción se pueden solicitar pruebas de función hepática y hemograma con recuento plaquetario. Se debe recordar que el ácido valproico tiene una latencia de 1 a 2 semanas para la aparición del efecto antimaniaco. Podría ser que para la ciclotimia o el trastorno bipolar II puedan utilizarse dosis menores (hasta 500 mg/día, con niveles plasmáticos inferiores a 50 µg/ml). Una de las ventajas del ácido valproico en la manía aguda es la posibilidad de utilizar una dosis de carga del fármaco. Se comienza con una

primera dosis de 20 mg/kg/día, y a las 12 horas se inicia la administración en dos tomas (10 mg/kg dos veces por día). También se lo ha utilizado en una dosis de carga inicial de 30 mg/kg/día, disminuyéndola a 20 mg/kg/día al tercer día. Asimismo, en un estudio se reportó eficacia y acortamiento de la latencia para el uso de dosis de carga por vía IV, comenzando con 1200 o 1800 mg/día (dependiendo del peso del paciente), adaptándola posteriormente en base a la eficacia clínica o a los efectos adversos, pero no a los niveles plasmáticos. Al 6° día, en la mayoría de los pacientes se efectuó el cambio a dosis equivalentes por vía oral en una fórmula de liberación lenta. En general, la sobrecarga con divalproato de sodio es bien tolerada y produce reducción de los síntomas en 3 días. Como ya se mencionó, para la manía aguda algunos autores proponen alcanzar valproemias de 100 a 125 µg/ml.

Para el seguimiento se propone realizar un hemograma completo con recuento de plaquetas y un hepatograma de manera mensual durante los 2 primeros meses de tratamiento, y luego cada 3 o 4 meses. El colesterol total, HDL, triglicéridos, lo mismo que el peso y el IMC se pueden controlar anualmente. Con respecto a la valproemia, se la realizará 5 días después de alcanzar una dosis estable después de cualquier cambio posológico (ver Dosaje de niveles plasmáticos).

Si en los análisis de seguimiento aparece una elevación leve de las transaminasas (a menos del triple del valor normal) se las debe monitorear cada 1 o 2 semanas; si los valores permanecen estables y el paciente está obteniendo beneficios del ácido valproico se puede pasar a controlarlas cada 1 a 3 meses. Si la elevación de las transaminasas es a más del triple de lo normal se debe disminuir la dosis o suspender el ácido valproico; si los valores se normalizan y el paciente lo necesita se puede volver a intentar medicarlo con este fármaco. Más allá de los controles plasmáticos, si en cualquier momento del tratamiento aparecieran efectos adversos inesperados (por ejemplo, hepáticos o alteraciones en la coagulación) se debe realizar un control inmediato. En realidad, como los aumentos transitorios de las enzimas hepáticas, la leucopenia y la trombocitopenia no son predictores de efectos adversos potencialmente mortales, los monitoreos sanguíneos rutinarios no permiten necesariamente anticiparlos, por lo que, además de los controles del laboratorio, es muy importante instruir al paciente para que reporte inmediatamente signos o síntomas de disfunción hepática y/o hematológica.

El divalproato de sodio también se encuentra disponible en comprimidos de liberación prolongada, que se administran en una única toma diaria. Para pacientes adultos y niños de 10 años o más con epilepsia que reciben divalproato de sodio se propone una tabla de conversión de dosis para pasarlos a la forma de liberación prolongada (ver *Tabla 2*).

Tabla 2. Conversión de dosis de divalproato de sodio a divalproato de sodio de acción prolongada en pacientes con epilepsia

Divalproato de sodio. Dosis diaria total (mg)	Divalproato de sodio de liberación prolongada (mg)
500-625	750
750-875	1000
1000-1125	1250
1250-1375	1500
1500-1625	1750
1750	2000
1875-2000	2250
2125-2250	2500
2375	2750
2500-2750	3000
2875	3250
3000-3125	3500

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia

Embarazo: Durante el embarazo la concentración de ácido valproico total disminuye en la madre como consecuencia del aumento del volumen de distribución y del *clearance*; hay también una disminución de la unión a proteínas plasmáticas. Pero en el feto la T1/2 del ácido valproico es más larga que en la madre, y la concentración plasmática suele ser 40% mayor que la concentración materna. Varios estudios epidemiológicos mostraron una asociación entre el uso de ácido valproico en el primer trimestre de embarazo y la aparición de espina bífida en el bebé, con una incidencia del 1 al 2% (y hasta un 5% de defectos del tubo neural), que es 20 a 50 veces superior a la incidencia de la espina bífida en la población general. Se puede detectar precozmente esta anomalía realizando una ecografía de alta resolución entre las semanas 16 y 18 del embarazo y un dosaje de la α -feto-proteína materna, con amniocentesis para medir la acetilcolinesterasa y la α -feto-proteína del líquido amniótico (con este método se detectan el 92 al 95% de los defectos del tubo neural). Se suele proponer comenzar antes del embarazo con la administración de 5 mg/día de ácido fólico para reducir el riesgo de defectos en la formación del tubo neural, continuándolo hasta la semana 12 de gestación. Más ampliamente, lo que se plantea es que toda mujer en edad reproductiva medicada con ácido valproico debería recibir ácido fólico de manera preventiva por un eventual embarazo. Sin embargo, no está del todo claro que la administración de ácido fólico preventivamente disminuya los riesgos. La incidencia global de malformaciones congénitas por el uso de ácido valproico durante el primer trimestre alcanza el 11%. Otras alteraciones que se observaron en niños nacidos de

madres medicadas con ácido valproico durante el embarazo constituyen el "síndrome fetal por valproato", caracterizado por anomalías cardiovasculares, cráneo-faciales, urogenitales, digitales y del tracto respiratorio. Algunos rasgos de este síndrome se han detectado hasta en el 53% de niños nacidos bajo estas circunstancias. Se ha reportado también la aparición, en el recién nacido, de hipoglucemia y defectos en el esqueleto, las extremidades, la piel, el cuello y los músculos, así como retardo en el crecimiento intrauterino.

Numerosos estudios han establecido que el empleo de ácido valproico durante el embarazo se asocia con retraso madurativo y disfunción neurológica (incidencia hasta 71%), menor coeficiente intelectual a la edad escolar y mayor riesgo de autismo.

Por otra parte, en las mujeres embarazadas que toman ácido valproico se puede producir una deficiencia de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K₁, trombocitopenia, disminución de la agregación plaquetaria y del fibrinógeno, que pueden conducir a la producción de hemorragias en el niño; si estas involucran al SNC, surge la posibilidad de que se genere un daño neurológico permanente. Por este motivo, si la embarazada toma ácido valproico es conveniente administrarle, durante el último trimestre, 10 a 20 mg/día de vitamina K₁, y al recién nacido darle una inyección IM de 1 mg de vitamina K al nacer. También, en los niños nacidos de madres que tomaron ácido valproico durante el embarazo (sobre todo en dosis altas) se ha descrito un síndrome de discontinuación constituido por irritabilidad, nerviosismo, hipotonía y problemas para la alimentación.

El riesgo de teratogenia y de impacto neurocognitivo se relaciona con la dosis de ácido valproico, siendo mayor con dosis superiores a 1000 mg/día. Por todo lo anterior, se debe evitar el empleo de ácido valproico durante el embarazo. Si su uso durante el embarazo fuera inevitable (lo cual es más probable en el tratamiento de la epilepsia que en el del trastorno bipolar), se sugiere reducir al mínimo posible la dosis diaria y administrarla en por lo menos tres tomas.

Lactancia: El ácido valproico se excreta en bajas cantidades por la leche materna (2 a 8% del nivel plasmático de la madre), y se han reportado algunos efectos adversos en niños amamantados por madres que tomaban ácido valproico, entre ellos trombocitopenia y anemia transitorias, y hepatotoxicidad fatal (un solo caso). Sin embargo, se considera que esta droga es compatible con la lactancia. Se debe informar a la madre sobre los signos de toxicidad y la necesidad de interrumpir el amamantamiento (al menos transitoriamente) y medir niveles plasmáticos de ácido valproico en ella y en el niño si estos signos aparecieran.

Niños: El ácido valproico se usa cada vez más en niños y adolescentes para el tratamiento del trastorno bipolar y también de las explosiones de ira y agresión. Este fármaco puede producir hepatotoxicidad en niños menores de 2 años, pero este riesgo ya es raro a partir de los 10 años. Por este motivo se preconiza utilizarlo recién a partir de esta edad. Se ha descrito la aparición de de-

terio conductual, y de disminución de la densidad mineral ósea que puede llevar a la osteoporosis (hasta en un 14% de los casos). Los niveles plasmáticos que se manejan son similares a los de los adultos.

El uso en niñas y en adolescentes del género femenino plantea riesgo de hiperandrogenismo y de síndrome de ovario poliquístico, retraso en la pubertad, aumento de peso y dislipemia.

Ancianos: El ácido valproico parece ser bien tolerado en esta población, en general, en dosis y niveles plasmáticos menores que en los adultos jóvenes, ya que, al estar disminuidas la unión a proteínas plasmáticas y la oxidación hepática, puede haber un aumento del valproato libre, incluso con valproemias terapéuticas. Se lo utiliza, a veces, en pacientes con demencia y conducta desinhibida o agresiva. Los ancianos pueden tener un riesgo mayor de trombocitopenia (algunos reportes indican que uno de cada tres ancianos puede desarrollar trombocitopenia con el tratamiento crónico).

Enfermedad hepática: El ácido valproico puede ser hepatotóxico y no se debe indicar a pacientes con enfermedad hepática activa.

Enfermedad renal: No se dispone de datos sobre la existencia de problemas para la utilización del ácido valproico en caso de enfermedad renal, pero se sabe que en pacientes con alteraciones renales se puede duplicar la concentración de valproato libre.

Eficacia del ácido valproico en el trastorno bipolar

Ácido valproico y manía aguda

La principal indicación del ácido valproico en el trastorno bipolar es el tratamiento de las manías agudas. Hay varios estudios controlados que evaluaron su eficacia antimaníaca; partiendo de ellos se sugiere que el ácido valproico es eficaz en un espectro de manía más amplio que el del litio, ya que parece superior en episodios con síntomas mixtos, en ciclados rápidos, en pacientes con coexistencia de enfermedad neurológica, con historia de traumatismo cerebral, abuso de sustancias o trastornos de ansiedad. El ácido valproico parece disminuir los síntomas psicóticos de la manía aguda con la misma eficacia que los neurolepticos. Se debe tener presente que el ácido valproico tiene latencia para la aparición del efecto antimaníaco de 1 a 2 semanas, que puede reducirse a 3 días cuando se utilizan dosis de carga (ver Forma de uso).

Ácido valproico y depresión bipolar

Hasta la fecha solo se han publicado pequeños estudios controlados con placebo que avalan la eficacia del ácido valproico en la depresión bipolar. Por el momento se considera que su eficacia antidepresiva es menor que la antimaníaca, y se lo ubica actualmente como un fármaco de segunda línea en el tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar.

Ácido valproico y tratamiento de mantenimiento

Si bien la cantidad de estudios realizados con ácido valproico es muy inferior a la cantidad realizada con litio, y aún no se dispone del tipo de evidencia concluyente que existe a favor del ion, los resultados que se han obtenido con el ácido valproico indican que es eficaz en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, y las guías de tratamiento lo ubican como otro fármaco de primera línea. Los datos disponibles sugieren buena eficacia en cicladores rápidos, sobre todo en aquellos pacientes que tenían una frecuencia de episodios estable previa al tratamiento. Por lo tanto, el ácido valproico está también en la primera línea de tratamiento profiláctico en los pacientes con ciclado rápido. En el primer estudio randomizado y a doble ciego (publicado en el año 2000) que comparó el ácido valproico con litio y placebo en el tratamiento de mantenimiento de pacientes bipolares, los datos indicaron que no hubo una mayor eficacia para el ácido valproico que para el litio o el placebo en la prevención de manías lo suficientemente severas como para requerir internación, el desarrollo de un episodio depresivo o el desarrollo de un episodio de cualquier tipo. El ácido valproico fue de alguna manera más eficaz que el litio para controlar los síntomas depresivos subsindrómicos. En ese estudio la eficacia del litio fue menor que la reportada en otros ensayos contra placebo, pero consistente con los resultados de los estudios naturalísticos del litio como mantenimiento en la última década. A este estudio se le hicieron numerosas críticas metodológicas. Y según la opinión de varios expertos, fue menos importante que este ensayo no haya demostrado clara evidencia de la superioridad de cualquier droga contra placebo que el hecho de que estimuló la reconsideración del diseño de los estudios que testean la actividad estabilizadora del humor de un fármaco a largo plazo.

Predictores de buena respuesta al ácido valproico

- Episodios con síntomas mixtos.
- Manía pura sin síntomas psicóticos.
- Historia de múltiples episodios.
- Antecedentes de mala respuesta al litio.
- Ciclado rápido, pero con frecuencia de ciclos estable o en disminución.
- Historia familiar negativa de trastorno bipolar.
- Comorbilidad con abuso de sustancias.
- Manía secundaria a enfermedades médicas y neurológicas.
- Adolescencia.

Predictores de mala respuesta al ácido valproico

- Manía severa.
- Comorbilidad con trastornos de la personalidad.
- Tratamiento previo con antidepresivos o psicoestimulantes.



CARBAMAZEPINA

NbN: Bloqueo de canales de sodio voltaje dependientes y canales de calcio. Glu-CB.

La carbamazepina es un derivado iminoestilbeno con una estructura tricíclica similar a la de la imipramina. Los efectos psicotrpicos y antimaníacos de este agente se reportaron por primera vez en 1971.

Mecanismo de acción

Como antiepileptico la carbamazepina tiene algunos mecanismos de acción conocidos, que son la unión a canales de sodio en un estado inactivado, lo que resulta en un bloqueo de estos canales de manera dependiente del uso y del voltaje, inhibiendo así la descarga repetitiva de potenciales de acción. Este efecto parece producirse particularmente sobre los canales de sodio ubicados en los cuerpos neuronales. La carbamazepina también parece bloquear los canales de sodio presinápticos, inhibiendo así la despolarización de los terminales presinápticos en respuesta a los potenciales de acción; de esta manera, se inhiben también secundariamente los canales de calcio voltaje-dependientes, se reduce el ingreso de calcio al terminal y disminuye la liberación de neurotransmisores. Hay estudios que sugieren que la carbamazepina podría actuar sobre canales de potasio, y también se postula que el efecto antiepileptico podría estar mediado por una acción sobre receptores a benzodiazepinas de tipo periférico (que están ligados a canales de calcio). De todas maneras, se desconoce si estas acciones están ligadas al efecto de la carbamazepina sobre los trastornos del estado de ánimo. Sí se sabe que este fármaco, al igual que

el ácido valproico, tiene numerosos efectos sobre neurotransmisores, incluyendo la adenosina, la NA, la DA, la Ach, el GABA, la sustancia P, el glutamato, el aspartato y la 5-HT. En los receptores adenosínicos la carbamazepina actúa como antagonista, pero se piensa que esto no está relacionado con el efecto antiepiléptico. El efecto estabilizador del humor podría estar relacionado con la disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato y aspartato), con el decremento de las corrientes a través de los receptores glutamatérgicos NMDA, y con muchas otras acciones sobre neurotransmisores y segundos mensajeros, y, posiblemente, también con fenómenos intracelulares de adaptación neuronal. Hay varios modelos animales de epilepsia. La carbamazepina parece ser el antiepiléptico más activo para bloquear el desarrollo de convulsiones en el modelo de *kindling*. El *kindling* implica la aplicación repetitiva de estímulos eléctricos o químicos subumbrales para producir un foco epiléptico autónomo. La efectividad de la carbamazepina para actuar en este modelo llevó a la elaboración de una gran cantidad de teorías acerca de que los trastornos afectivos y otros trastornos psiquiátricos podrían estar vinculados con procesos de *kindling*. Aunque hasta ahora no se han descubierto modelos convincentes en esta línea en psiquiatría, las especulaciones acerca de este fenómeno han dado como resultado valiosas re-evaluaciones en cuanto al curso de los trastornos psiquiátricos, atrayendo la atención sobre la observación de que en algunos pacientes los episodios se hacen más frecuentes y más autónomos (menos necesitados de un evento desencadenante) a lo largo del tiempo.

Farmacocinética

Absorción: la absorción de la carbamazepina por vía oral es lenta, errática e impredecible, probablemente por la lenta velocidad de disolución de los preparados en el tubo digestivo, y también quizás por la modificación del tránsito gastrointestinal debido a las propiedades anticolinérgicas del fármaco. El pico plasmático se alcanza entre 1 y 8 horas después de la toma. Las formas de liberación lenta, administradas en dos tomas diarias, parecen producir un nivel plasmático más estable que las de liberación inmediata. Dado que la carbamazepina es poco soluble en los fluidos gastrointestinales, entre el 15 y el 25% de lo administrado se excreta sin modificar con las heces. La biodisponibilidad ha sido estimada en alrededor de 75 a 85%, y la bibliografía proporciona datos variables en cuanto a si la absorción se modifica o no con la comida.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es del 65 al 90%, realizándose con otras proteínas además de la albúmina. La distribución es generalizada, y la concentración en el LCR está relacionada con la concentración de carbamazepina libre en el plasma, siendo del 17 al 31% de la sérica.

Metabolismo y excreción: la carbamazepina se biotransforma casi por completo, principalmente por las isoenzimas CYP3A4, 1A3, 2C8, 2C9 y 2D6, dando

origen a muchos metabolitos, varios de los cuales presentan actividad antiepiléptica (no se sabe aún si también antimaniaca). La vía metabólica principal es la conversión microsomal a 10, 11-epóxido, que tiene la misma eficacia antiepiléptica que la carbamazepina y produce efectos adversos neurotóxicos cuando se acumula en niveles significativos. También se lo ha responsabilizado de la hepatotoxicidad de la carbamazepina. Por esto es importante considerar la relación epóxido de carbamazepina: carbamazepina, ya que la concentración de este metabolito en plasma y cerebro puede alcanzar el 20 al 50% de la de la carbamazepina. El 10, 11-epóxido se biotransforma en metabolitos inactivos (principalmente glucurónidos y sulfatos) que son excretados por orina. La carbamazepina también se inactiva por conjugación e hidroxilación, y menos del 3% de la droga es excretado por orina como droga madre o epóxido. La T1/2 de la carbamazepina es de 18 a 55 horas luego de la administración aguda, pero en tratamientos prolongados puede disminuir a entre 5 y 26 horas (habitualmente 12 a 17 horas) debido a la autoinducción del metabolismo. La T1/2 del 10-11 epóxido es mucho más corta (6 a 7 horas). La autoinducción puede tener significación clínica, dado que una dosis que es eficaz en el comienzo del tratamiento puede volverse ineficaz luego de unas semanas debido a la caída del nivel plasmático. Esta autoinducción, en general, se estabiliza luego de 3 a 6 semanas de uso. La carbamazepina también produce inducción enzimática del metabolismo de muchas otras drogas (ver Interacciones medicamentosas), ya que es inductora del CYP1A2, 3A3, 3A4, 2C9 y 2B6.

Dosaje de niveles plasmáticos

Los niveles plasmáticos de carbamazepina que se manejan en la epilepsia están entre 6 y 10 $\mu\text{g/ml}$. Para el trastorno bipolar, los estudios iniciales sugirieron que una concentración plasmática de entre 8 y 12 $\mu\text{g/ml}$ correspondería a la eficacia terapéutica, pero posteriormente se comenzó a dudar de esa relación. Es poco probable que aparezca un efecto terapéutico por debajo de 4 $\mu\text{g/ml}$, pero no siempre es conveniente guiarse por la concentración plasmática en busca de la seguridad de que se ha alcanzado la dosis adecuada. Los efectos adversos neurológicos parecen ser más frecuentes a partir de 9 $\mu\text{g/ml}$.

Efectos adversos

El 33 al 50% de los pacientes que toman carbamazepina experimenta efectos colaterales, pero solo el 5% debe discontinuar el tratamiento debido a los mismos. La mayoría de los efectos adversos de la carbamazepina son neurológicos o gastrointestinales, y se producen debido a un aumento demasiado rápido de la dosis o a niveles plasmáticos excesivos, por lo que pueden ser evitados titulando la droga lentamente, utilizando las dosis eficaces mínimas o usando preparados de liberación lenta.

Los efectos adversos de la carbamazepina pueden categorizarse como dosis-dependientes (tanto frecuentes como infrecuentes), e idiosincráticos.

Efectos adversos frecuentes y dosis-dependientes

Neurológicos: Pueden limitar la cantidad de medicación que el paciente puede tolerar. Los más comunes son mareos, sedación, vértigo, ataxia (hasta en el 50% de los pacientes), disartria, cefaleas, fatiga, parestesias y temblor (que responde a β bloqueantes). Habitualmente se observan en el inicio del tratamiento, son transitorios y pueden revertir con la disminución de la dosis. Podrían estar vinculados con el 10,11-epóxido.

Digestivos: También es frecuente, sobre todo en el inicio del tratamiento, la aparición de malestar gastrointestinal. Las náuseas y los vómitos son efectos adversos comunes, relacionados con la dosis y que no hacen necesaria la interrupción del tratamiento. Puede ayudar la disminución de la dosis y/o el fraccionamiento en varias tomas, o el uso de preparados de liberación lenta. Por efecto anticolinérgico pueden aparecer sequedad bucal y constipación. Puede aparecer un aumento leve y no progresivo de las enzimas hepáticas, que es bastante frecuente y requiere seguimiento, pero, en general, no es motivo de suspensión del tratamiento (ver también Efectos adversos infrecuentes y dosis-dependientes).

Oftalmológicos: Puede producir diplopía (16%), visión borrosa, midriasis y nistagmus (hasta en un 50% de los pacientes). La diplopía, la midriasis y la visión borrosa se producen por efecto anticolinérgico.

Endócrinos: En un 45% de las mujeres pueden aparecer alteraciones menstruales; en un 22% se han encontrado ovarios poliquísticos y en un 17% hiperandrogenismo. En hombres puede ocasionar disminución del deseo sexual.

Efectos adversos infrecuentes y dosis-dependientes

Hematológicos: Puede aparecer leucopenia transitoria y reversible, que se presenta en un 10 a un 12% de los pacientes e involucra principalmente los granulocitos; esta leucopenia no predispone a infecciones, no se relaciona con la agranulocitosis ni con la anemia aplásica (que son idiosincráticas y graves) y, habitualmente, se resuelve espontáneamente a pesar de continuar con la medicación. También puede observarse trombocitopenia transitoria. Si aparece leucopenia o trombocitopenia se puede esperar a que reviertan o disminuir la dosis hasta que el problema se resuelva, aunque eventualmente puede ser necesario discontinuar el tratamiento. Otra alteración hematológica que puede presentarse es la eosinofilia.

Hiponatremia: Puede observarse hiponatremia como resultado de la retención acuosa por el efecto antidiurético de la carbamazepina. La hiponatremia se ve en el 6 al 31% de los pacientes; generalmente no es importante clínicamente, pero en ocasiones puede ser severa y motivar que se suspenda la

droga. Una natremia <125 mEq/l puede producir anorexia, vómitos, confusión y coma. Para su corrección pueden ser útiles las tetraciclinas como la doxiciclina (100 mg dos veces/día). El riesgo de hiponatremia severa es mayor en los ancianos, en pacientes que iniciaron el tratamiento con una natremia baja y con niveles plasmáticos altos. La carbamazepina no parece ser de utilidad en el tratamiento de la poliuria inducida por litio.

Hepáticos: Ya se ha mencionado que puede aparecer un aumento leve y no progresivo de las enzimas hepáticas en el 5 al 15% de los casos, que también es indicación de monitoreo y, eventualmente, de disminuir la dosis o, si fuera más grave, de suspender la medicación. La decisión de continuar la medicación en un paciente con aumento de las transaminasas debe tomarse para cada caso en particular, con una consulta con un especialista y en base a lo necesaria y beneficiosa que sea la carbamazepina para ese paciente (la carbamazepina puede suspenderse transitoriamente y luego recomenzar el tratamiento con dosis más bajas). Pero si aparecen síntomas como malestar, vómitos o ictericia, o si las transaminasas aumentan por encima del triple de su valor normal o si aumentan la fosfatasa alcalina o la bilirrubina, sí se debe interrumpir el tratamiento con carbamazepina y monitorear cuidadosamente al paciente.

Dermatológicos: La carbamazepina es el psicofármaco que se asocia con el índice más alto de reacciones adversas cutáneas. En el 10 al 12% de los pacientes se puede observar *rash* cutáneo, que puede ser tratado con esteroides y no es indicación de disminuir la dosis ni de suspender la droga, a menos que aparezca fiebre, sangrado o lesiones exfoliativas. En un 6% de los casos puede haber caída del cabello.

Cardiovasculares: Si bien la carbamazepina es una molécula tricíclica es menos peligrosa a nivel cardiovascular que los ATC, puede enlentecer la conducción cardíaca o empeorar alteraciones de la conducción preexistentes. Se han reportado bradicardia sinusal y también varios grados de bloqueo aurículo-ventricular, incluso síndrome de Stokes-Adams.

Efectos sobre la tiroides: Es mucho menos probable que la carbamazepina produzca efectos sobre la tiroides que el litio. Durante el tratamiento a largo plazo con carbamazepina puede aparecer una disminución transitoria de T_4 y T_3 , sin aumento de TSH y con disminución de la respuesta de TSH a la TRH, pero los reportes de hipotiroidismo clínico son anecdóticos y raros. Si en un paciente en tratamiento con carbamazepina aparece una depresión, se debe revisar la posible aparición de un hipotiroidismo.

Alteración de pruebas de laboratorio: Además, la carbamazepina puede interferir con el test de supresión a la dexametasona y causar falsos positivos en pruebas de embarazo, puede aumentar la CPK muscular y la glucemia. La carbamazepina puede aumentar el colesterol total debido principalmente a un aumento del HDL. Este aumento se produce durante las primeras semanas de tratamiento, persiste durante el mismo y revierte en las primeras semanas luego de la discontinuación.

Otros efectos adversos

La carbamazepina también puede producir polineuropatías periféricas, movimientos involuntarios, estados confusionales (sobre todo en los ancianos, o en pacientes con daño cerebral o cuando se la asocia con litio o antipsicóticos), aumento de la presión intraocular, oftalmoplejía, retinopatía pigmentaria, alucinaciones visuales, aumento de peso (aunque ocasionalmente puede producir disminución ponderal), trastornos mentales (casos esporádicos de psicosis y manía) y, muy raramente, trastornos renales (insuficiencia renal, oliguria, proteinuria y hematuria). La carbamazepina produce menos aumento de peso, caída del cabello y temblor que el ácido valproico, y menos trastornos cognitivos que el litio. Al no generar tanto aumento de peso como otros estabilizadores, la carbamazepina es un recurso útil para utilizar en monoterapia o en combinación con litio en pacientes jóvenes con predominio de síntomas hipomaníacos o mixtos y en los cuales el aumento de peso debe ser evitado.

La carbamazepina puede disminuir los niveles de vitamina D por inducción de su metabolismo, lo que puede traer como consecuencia el aumento de la reabsorción ósea, osteomalacia, osteoporosis y fracturas.

Efectos adversos idiosincráticos, impredecibles y graves (incluso fatales)

Hematológicos: Se incluyen aquí las discrasias sanguíneas severas (agranulocitosis y anemia aplásica), que son raras. La incidencia de estos efectos adversos se estima en 1:250.000 pacientes tratados con la droga por año (5 a 8 veces mayor que en la población general), y no parece haber relación entre la aparición de la leucopenia benigna (ver más arriba) y la aparición de discrasias potencialmente fatales. La mayoría de los casos se producen en los primeros 3 a 6 meses de tratamiento; se le debe advertir al paciente que la aparición de síntomas como fiebre, palidez, debilidad, dolor de garganta, *rash* cutáneo, petequias y sangrado fácil pueden estar relacionados con una discrasia severa y que debe consultar inmediatamente si presenta alguno de ellos.

Digestivos: Raramente puede aparecer una hepatitis idiosincrática, habitualmente en el primer mes de tratamiento, acompañada, en general, por otros signos de hipersensibilidad como fiebre y *rash* cutáneo, y que tiene una letalidad del 25%. También se ha reportado la aparición de pancreatitis. En cualquiera de estos casos la carbamazepina debe suspenderse de manera definitiva.

Dermatológicos: Infrecuentemente pueden aparecer trastornos dermatológicos graves, que pueden ser fatales. Se presentan en 3:1.000.000 de personas que reciben carbamazepina por semana, e incluyen dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Debido al riesgo de manifestaciones cutáneas serias, la mayoría de los profesionales suspenden la carbamazepina cuando aparece algún síntoma dermatológico, pero si este fármaco es el único recurso para algún paciente que está presentando un *rash* benigno, se puede reintentar el tratamiento con carbamazepina tratando el *rash* con prednisona (40 mg/día), aunque pueden

aparecer otros síntomas de alergia. Ante la aparición de cualquier erupción cutánea que curse con fiebre se debe investigar si hay compromiso de órganos internos. En los 2 primeros meses de uso el riesgo de *rash* cutáneo es aproximadamente igual para la carbamazepina que para el ácido valproico, pero con posterioridad es mucho mayor para la carbamazepina. Aparentemente, los pacientes con ascendencia asiática y con una prueba positiva para el alelo HLA-B*1502 tienen un riesgo aumentado de tener reacciones dermatológicas graves, por lo que es conveniente que no sean medicados con carbamazepina. Se ha reportado hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la lamotrigina para las reacciones dermatológicas serias.

Al igual que para el ácido valproico, se ha reportado la aparición de un síndrome de hipersensibilidad multiorgánico con eosinofilia (síndrome DRESS: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Se debe consultar inmediatamente y suspender la carbamazepina ante la sospecha del cuadro si se descartan otras etiologías.

Interacciones medicamentosas

La carbamazepina tiene interacciones importantes con muchas drogas.

Farmacodinámicas

1. *Con litio y antipsicóticos*: es una interacción peligrosa porque se puede potenciar la toxicidad del SNC, produciendo, por ejemplo, un cuadro confusional. Si el paciente maniaco requiere la combinación se recomienda mantener el menor tiempo posible las asociaciones, y, una vez que aparece la mejoría, comenzar a disminuir el número de fármacos. Con el litio también se puede potenciar la disfunción del nódulo sinusal y la disminución de la actividad tiroidea. En algunos pacientes que tomaban carbamazepina y haloperidol se encontró una significativa prolongación del intervalo QT, por lo que se recomienda precaución. Con antipsicóticos puede empeorar la acatisia.
2. *Con otros antimaníacos y estabilizadores del ánimo*: se potencian los efectos terapéuticos, aunque también se puede potenciar la neurotoxicidad.
3. *Con IMAO*: por la relación estructural entre la carbamazepina y los ATC no se los debe administrar conjuntamente; el antidepresivo debe interrumpirse 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina.
4. *Con digitálicos*: se puede inducir o exacerbar la bradicardia.
5. *Con clozapina*: puede aumentar el riesgo de que aparezca agranulocitosis, por lo que se desaconseja la asociación.
6. *Con diuréticos*: podría producirse hiponatremia (reportado para furosemida e hidroclorotiazida).
7. *Con desmopresina*: puede potenciarse el efecto antidiurético, con aumento del riesgo de hiponatremia.

Farmacocinéticas

1. La carbamazepina es un importante inductor enzimático de enzimas microsomales, principalmente del CYP1A2, 2C9, 2B6, 3A4 y 3A3, que estimula el metabolismo y disminuye los niveles plasmáticos de numerosas drogas, sobre todo las que sufren procesos de hidroxilación y desmetilación. Esto sucede con el haloperidol, la clozapina, la olanzapina, la risperidona, la ziprasidona, el aripiprazol, la metadona, la teofilina, el propranolol, la galamina, el pancuronio, la warfarina, el dicumarol, los corticosteroides, la tiroxina, el ácido valproico (ver más adelante Uso concomitante de carbamazepina y ácido valproico), los ATC, la sertralina, el citalopram, la trazodona, el modafinilo, el metilfenidato, los anticonceptivos orales, la doxiciclina (no otras tetraciclinas), el fluconazol, el itraconazol, el ketoconazol, la ciclosporina, el mebendazol, los inhibidores de proteasa, las benzodiazepinas (disminuye más del 50% el nivel del alprazolam y 20 a 37% el de clonazepam), el felbamato, el topiramato (disminuye 40% los niveles plasmáticos de topiramato), la oxcarbazepina (disminuye 40% los niveles plasmáticos del metabolito de oxcarbazepina) y la lamotrigina (su dosis debe ser más alta –ver Lamotrigina–). La carbamazepina puede disminuir la concentración plasmática del bupropión y aumentar la de su metabolito el hidroxibupropión, lo que en algunos pacientes puede producir síntomas de toxicidad como confusión y psicosis.
2. Dado que el metabolismo de la carbamazepina es exclusivamente hepático, ciertos inhibidores enzimáticos (por ejemplo, del CYP3A4) pueden inhibir la biotransformación de esta droga, aumentando su concentración plasmática y generando toxicidad. Esto sucede con el haloperidol, el ketoconazol, el fluconazol, algunos ISRS (fluoxetina, fluvoxamina), la acetazolamida, la quinidina, el diclofenac, algunos bloqueantes de los canales de calcio como el diltiazem y el verapamilo (no la nifedipina, que sería el de elección en estos casos), el omeprazol, el dextropopoxifeno, el danantizol, la eritromicina, la troleandromicina, la claritromicina, el ácido valproico (ver más adelante Uso concomitante de carbamazepina y ácido valproico), la nefazodona, la fenelzina, el topiramato, la cimetidina (no sucede con ranitidina), el metronidazol y la isoniazida. Lo mismo sucede con el jugo de pomelo, por lo que se debe advertir al paciente que lo evite.
3. La combinación de carbamazepina con otros inductores enzimáticos puede aumentar la concentración del 10, 11-epóxido y dar como resultado signos de neurotoxicidad con un nivel plasmático de carbamazepina tolerable. Se piensa que esto puede suceder cuando se asocia carbamazepina con, por ejemplo, otros antiepilépticos (lamotrigina, fenobarbital, primidona, difenilhidantoína, felbamato), rifampicina o danantizol.
4. Con carbón activado: si se administra este adsorbente 5 minutos después de la toma de carbamazepina, la absorción del antiepiléptico cesa casi completamente. Si se lo administra después de 1 hora, el efecto es menor.

Intoxicación aguda

Debido a la lenta absorción de la carbamazepina, en la sobredosis el pico plasmático puede no presentarse hasta el segundo o el tercer día después de la ingesta. A pesar de su estructura tricíclica, la carbamazepina es menos peligrosa en sobredosis que los ATC. Lo más preocupante es la aparición de distintos grados de bloqueo aurículo-ventricular (que hace necesario el monitoreo cardíaco), el estupor y el coma. La depresión respiratoria, si aparece, generalmente no es intensa. Otros síntomas son temblor, nistagmus, movimientos balísticos, mioclonías, hiporreflexia o hiperreflexia, rigidez, convulsiones, disquinesias orofaciales, midriasis y oftalmoplejía. El tratamiento es de soporte; se puede intentar el lavado gástrico hasta 12 horas después de la sobredosis. Como la droga está altamente unida a proteínas, no es útil la hemodiálisis. El coma puede aparecer con concentraciones plasmáticas tan bajas como 50 µg/ml; en la intoxicación por carbamazepina la concentración del 10,11-epóxido puede ser superior a la de la droga madre, y se ha sugerido que el curso de la intoxicación se correlaciona más con la concentración del metabolito que con la de la droga madre. La sobredosis puede ser fatal; se reportaron muertes con la ingesta de 3,2 gramos de carbamazepina en adultos, 4 g en adolescentes y 1,6 g en niños.

Precauciones y contraindicaciones

Ver Precauciones y contraindicaciones de los antiepilépticos en general.

Se debe aconsejar al paciente que no conduzca ni maneje máquinas peligrosas. Se debe advertir que conserve el medicamento en un lugar alejado de la humedad y el calor, porque puede perder hasta 1/3 de su potencia. Es importante entrenar al paciente para que comunique inmediatamente al médico si tiene *rash* cutáneo, fiebre, dolor de garganta o cualquier otro síntoma de infección (ver Forma de uso). Se debe informar sobre la disminución de eficacia de los anovulatorios orales (con la consecuencia de precipitar un embarazo no planificado) y realizar consejería sobre otros métodos anticonceptivos y advertir sobre el riesgo de teratogenia.

La carbamazepina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática, cardiovascular o hematológica, o con hipersensibilidad a cualquier compuesto tricíclico. También está contraindicada si está tomando un IMAO. Por su acción anticolinérgica hay que tener presentes las contraindicaciones para la atropina (por ejemplo, glaucoma o hipertrofia prostática).

Se contraindica la asociación de carbamazepina con clozapina por el riesgo de toxicidad hematológica.

Los pacientes con ascendencia asiática y con una prueba positiva para el alelo HLA-B*1502 tienen un riesgo aumentado de tener reacciones dermatológicas serias, por lo que no deben ser medicados con carbamazepina.

Como todos los medicamentos antiepilépticos, puede aumentar el riesgo de conductas o ideas suicidas.

Síndrome de discontinuación

El retiro de la carbamazepina (al igual que el de otros antiepilépticos) puede conducir, en pacientes sin epilepsia, a la aparición de síntomas como depresión y ansiedad. Sin embargo, en muchas personas se la pudo suspender abruptamente sin problemas. No parece ser común la refractariedad al tratamiento luego de la discontinuación de la carbamazepina en un tratamiento de mantenimiento.

Forma de uso

Previo al inicio del tratamiento con carbamazepina se debe realizar un examen físico y una buena anamnesis, tendientes a recabar sobre toda información acerca de la existencia de enfermedades hematológicas, hepáticas y/o cardíacas. Los exámenes complementarios deben incluir:

- Hemograma completo con recuento diferencial y de plaquetas.
- Hepatograma.
- Ionograma.
- Pruebas de función renal.
- ECG en pacientes mayores de 45 años o con enfermedad cardíaca preexistente.
- Algunos autores recomiendan realizar también pruebas de funcionamiento tiroideo.

En pacientes mayores de 12 años habitualmente se comienza con una dosis de 100 a 200 mg una o dos veces por día (tomados con las comidas), que se pueden aumentar (generalmente de a 100 o 200 mg cada 2 a 4 días) hasta llegar a entre 600 y 1000 mg/día o hasta que aparezcan efectos adversos que no se toleren (en ese caso se reduce la dosis en 200 mg o hasta que las molestias desaparezcan). El aumento rápido de la dosis puede generar náuseas, vómitos, sedación, ataxia o diplopía; entonces, se puede disminuir temporalmente la dosis y volver a aumentarla más lentamente. Los preparados de liberación lenta, generalmente, permiten una titulación más fácil y un inicio de tratamiento con dosis más altas (por ejemplo, 400 mg/día repartidos en dos tomas, y aumentarla gradualmente a lo largo de 4 a 5 días hasta 800 a 1200 mg/día). Se pueden medir niveles plasmáticos (ver Dosaje de niveles plasmáticos) y, teniendo en cuenta la T_{1/2} de la droga, el dosaje no debe hacerse antes de los 7 días desde que se está usando una dosis estable. La última toma de carbamazepina el día previo al dosaje se debe realizar 9 a 13 horas antes de la extracción de sangre, que es matinal. El rango de dosis es de 200 a 1800 mg/día, aunque habitualmente suele ser suficiente con una dosis de mantenimiento cercana a los 1000 mg/día. La dosis diaria se administra fraccionada en, por lo menos, 3 tomas; los preparados de liberación lenta permiten la administración para el mantenimiento en dos tomas. Típicamente, después de 2

a 4 semanas de uso continuo se produce una disminución del nivel plasmático como resultado de la inducción del CYP3A4, con lo cual el fármaco induce su propio metabolismo. Cuando esto ocurre es necesario aumentar la dosis; la autoinducción habitualmente se estabiliza en alrededor de 3 a 6 semanas. En realidad, por la autoinducción del metabolismo la T1/2 se acorta y el tiempo que se debe dejar transcurrir antes de realizar un dosaje podría reducirse a 3 días; sin embargo, es prudente dejar pasar siempre 5 a 7 días. Una vez que se obtuvieron 2 o 3 niveles plasmáticos estables (lo que presumiblemente refleja que se alcanzó la máxima autoinducción), se pueden controlar los niveles plasmáticos cada 1 a 3 meses si no se modifica la dosis ni hay efectos adversos inesperados y no se agregan otros fármacos.

Para el seguimiento, se proponen distintos esquemas; uno posible es repetir el hemograma cada 2 a 4 semanas durante los 2 primeros meses y luego cada 3 a 6 meses, y dosar los electrolitos séricos cada 6 meses. No hay que olvidar que como la carbamazepina puede producir alteraciones hematológicas severas (ver Efectos adversos) es importante identificar las reacciones graves que requieren la suspensión del fármaco y un monitoreo más cercano.

En general, se considera que se debe suspender el tratamiento con carbamazepina si se encuentran glóbulos blancos $<3000/\text{mm}^3$ o neutrófilos $<1500/\text{mm}^3$ o eritrocitos $<4.000.000/\text{mm}^3$ o hematocrito $<32\%$ o hemoglobina $<11\text{g}/100\text{ml}$ o plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$ o reticulocitos $<0.3\%$ o ferremia $<150\text{mg}/100\text{ml}$ o un aumento de transaminasas a más del triple de su valor normal.

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia

Embarazo: En el embarazo el *clearance* de carbamazepina puede duplicarse, por lo que puede ser necesario duplicar la dosis. Se ha hecho evidente una asociación con la aparición de espina bífida, con un riesgo de 1%, es decir 10 veces mayor que el de la población general. La incidencia de malformaciones congénitas reportada con carbamazepina es de 5,7% (defectos cráneo-faciales, anomalías faciales, hipoplasia ungueal, retraso en el desarrollo y menores puntajes de inteligencia en niños de madres que tomaron este fármaco durante el embarazo). Se ha descrito un "síndrome por carbamazepina" constituido por rasgos dismórficos y retraso mental leve. También se ha reportado un 2,9% de cardiopatías congénitas.

Los defectos del tubo neural se pueden detectar si se mide la α -feto-proteína entre las semanas 16 y 18 de gestación. También se detectaron al nacer disminuciones en la circunferencia cefálica (que no se corrigió hasta los 18 meses de vida), en el largo corporal y en el peso. Al igual que el ácido valproico, la carbamazepina puede producir un déficit de vitamina K durante el final de la gestación, que puede generar alteraciones en la coagulación y hemorragias,

que, de producirse en el SNC, pueden causar daño neurológico permanente. Por lo tanto, es necesaria la suplementación con vitamina K en la madre durante el embarazo y en los recién nacidos, pero en realidad la carbamazepina no debería ser utilizada durante el embarazo. De todas maneras, la mayoría de los datos se han obtenido de madres polimedradas, y podría ser que si la carbamazepina se utiliza en monoterapia los efectos sobre el feto sean menores. No se conoce el mecanismo de teratogenicidad, pero se ha implicado en él la relación epóxido de carbamazepina : carbamazepina. La frecuencia de aparición de defectos en el tubo neural puede reducirse con la administración profiláctica de 5 mg/día de folato hasta la semana 12 de gestación, y que, idealmente, debe ser comenzada antes del embarazo.

Lactancia: La carbamazepina se excreta por la leche materna en cantidad moderada, pero que puede llegar a ser significativa; la mayoría de los lactantes no evidencia problemas clínicos ni a corto ni a largo plazo, aunque se han encontrado rangos plasmáticos en el límite inferior del rango terapéutico y se han descrito casos aislados de somnolencia, pobre alimentación y disfunción hepática transitoria con colestasis. También se ha informado un síndrome de privación al suspender bruscamente la lactancia. La Academia Americana de Pediatría la considera usualmente compatible con la lactancia. La APILAM (Asociación para la Promoción e Investigación científica y cultural de la Lactancia Materna) le otorga un riesgo muy bajo, compatible con la lactancia y sin riesgo para la lactancia y el lactante.

Ancianos: En los ancianos la T_{1/2} de la carbamazepina está prolongada. La carbamazepina parece ser mejor tolerada en esta población que el litio, pero puede producir neurotoxicidad con más frecuencia que el ácido valproico, quizás por acumulación del 10,11-epóxido. Por lo tanto, los niveles plasmáticos deberían conservarse cercanos al límite inferior; los aumentos de dosis deben hacerse lentamente y se debe prestar atención al estado mental del paciente. Además, los ancianos podrían ser más susceptibles a las arritmias cardíacas inducidas por carbamazepina. Esta población también tiene mayor riesgo de sufrir hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Niños: La T_{1/2} de la carbamazepina es menor en los niños que en los adultos, ya que es de alrededor de 9 horas y sujeta a autoinducción. Los niños tienen mayor riesgo de toxicidad en concentraciones plasmáticas bajas por mayor producción del epóxido. Los niveles plasmáticos que se manejan son similares a los de los adultos. En niños de 6 a 12 años se comienza con una dosis de 100 mg dos veces por día, que se aumentan semanalmente de a 100 mg de manera repartida (en dos tomas para las formas de liberación prolongada y en 3 a 4 tomas para las de liberación inmediata) hasta una dosis máxima de 1000 mg/día. La dosis de mantenimiento ronda los 400 a 800 mg/día.

En niños menores a 5 años de edad se inicia con 10 a 20 mg/kg/día en tomas repartidas (de acuerdo a la forma de liberación), aumentando semanalmente según necesidad hasta un máximo de 35 mg/kg/día.

Enfermedad hepática: En los pacientes con enfermedad hepática significativa no se debe utilizar carbamazepina a menos que sea absolutamente imprescindible; en esos casos, la dosis de comienzo será de 1/2 a 1/3 de la habitual, y los incrementos de dosis se harán de manera más espaciada (cada 5 a 7 días).

Enfermedad renal: La carbamazepina raras veces causa alteraciones renales, pero se sugiere que la dosis debería disminuirse en un 25% en caso de insuficiencia renal.

Uso concomitante de carbamazepina y ácido valproico

La administración simultánea de estas dos drogas puede originar una serie de interacciones medicamentosas de relevancia clínica, que incluye la inducción del metabolismo del ácido valproico por la carbamazepina, el desplazamiento de la carbamazepina de su unión a proteínas plasmáticas, y la inhibición, por el ácido valproico, de la degradación del principal metabolito de la carbamazepina (el 10, 11-epóxido). Además, se debe recordar que la carbamazepina puede autoinducir su metabolismo. Por lo tanto, si se va a agregar ácido valproico al tratamiento con carbamazepina, se sugiere dosar previamente los niveles plasmáticos de carbamazepina libre, ya que en 24 a 72 horas pueden aparecer efectos adversos si los niveles plasmáticos ya estaban en el límite superior (1,2 a 2,4 µg/ml). Estos efectos adversos habitualmente consisten en náuseas y vómitos, pero también pueden ser de afectación del SNC, como diplopía, mareos y dificultades en el habla. Se deben a efectos adversos de la carbamazepina por aumento del nivel plasmático de la droga libre y acumulación del 10, 11-epóxido, pero se puede suponer, erróneamente, que se trató de una intolerancia al ácido valproico recién agregado. Por lo tanto, la conducta a seguir en el caso de que al agregar ácido valproico a la carbamazepina aparecieran efectos adversos inmediatos, sería la de tratar de medir el nivel plasmático de la carbamazepina libre y, en lo posible, de su epóxido, y disminuir la dosis de carbamazepina (no del ácido valproico), monitorear cuidadosamente el nivel sérico de ácido valproico, y estar alerta ante la posibilidad de tener que utilizar dosis más altas de este último para contrarrestar la inducción enzimática producida por la carbamazepina.

Si lo que se agrega es carbamazepina al ácido valproico, se puede notar inmediatamente un empeoramiento de los síntomas afectivos del paciente. En ese caso, habrá que sospechar la posibilidad de una disminución en el nivel plasmático de ácido valproico por la inducción enzimática generada por la carbamazepina. Así, se deberá aumentar la dosis de ácido valproico mientras se va titulando la de carbamazepina. Subsecuentemente, se debe estar alerta,

nuevamente, ante la posibilidad de toxicidad oculta por carbamazepina debido a la capacidad que tiene el ácido valproico de aumentar el nivel plasmático de carbamazepina libre sin aumentar la carbamazepinemia total.

Eficacia de la carbamazepina en el trastorno bipolar

La carbamazepina tiene un espectro de eficacia similar al del ácido valproico, y que puede incluir a pacientes con pobre respuesta al litio, manía severa, psicótica o disfórica, y ciclado rápido.

Carbamazepina y manía aguda

Aunque la carbamazepina fue el primer antiepiléptico que demostró eficacia en la manía aguda, solo hace unos años la FDA la aprobó para esta indicación, principalmente porque su forma de liberación extendida fue estudiada en una gran población de pacientes. La carbamazepina de liberación extendida es mejor tolerada que la de liberación inmediata y es preferible para su uso en la manía aguda, porque se puede utilizar una dosis de inicio más alta (ver Forma de uso). Pero como debido a sus interacciones medicamentosas a nivel del CYP450 es difícil su administración concomitante con otros fármacos, igual se la ubica como una droga de segunda línea de tratamiento.

Carbamazepina y depresión bipolar

Si el efecto antidepresivo de la carbamazepina existe, es mucho menor que el antimaníaco y con mayor latencia. Hay muchos menos estudios sobre la eficacia de la carbamazepina en la depresión que en la manía, y la mayoría son abiertos, no controlados, cuyos resultados sugieren una eficacia relativamente débil en comparación con la de los antidepresivos. Por este motivo, actualmente algunas guías de tratamiento la ubican como un fármaco de tercera línea, mientras que en otras ni siquiera se la menciona como opción. El litio puede potenciar la respuesta antidepresiva a la carbamazepina.

Carbamazepina y mantenimiento

Los estudios sobre este tema muestran resultados variados, pero actualmente se considera que la carbamazepina es eficaz en el tratamiento a largo plazo del trastorno bipolar, con mayor eficacia para prevenir la aparición de episodios maníacos que depresivos. La evidencia en pacientes con ciclado rápido es escasa, de tal manera que, si se utiliza generalmente, es en combinación con otros estabilizadores. En varios estudios se ha detectado una posible disminución del efecto profiláctico de la carbamazepina a lo largo del tiempo (3 o 4 años), pero otros autores opinan que la tolerancia al efecto profiláctico se ve más en un subgrupo de pacientes con una mayor aceleración de los ciclos previa al tratamiento. Las guías de tratamiento la ubican actualmente como un fármaco de segunda o tercera línea.

Posibles predictores de buena respuesta a la carbamazepina

- Falta de respuesta o intolerancia al litio.
- Edad de comienzo temprana.
- Manía secundaria a enfermedad médica o neurológica.
- Presencia de alteraciones neurológicas.
- ¿Comorbilidad con abuso de sustancias? Historia familiar negativa de trastorno bipolar.
- Episodios con síntomas mixtos.

Posibles predictores de mala respuesta a la carbamazepina

- Ciclado rápido y manía severa/psicótica.



OXCARBAZEPINA

NbN: Bloqueo de canales de sodio voltaje dependientes y canales de calcio. Glu-CB.

Es el análogo 10-ceto de la carbamazepina (10, 11-dihidro-10-oxocarbamazepina); tiene una estructura química y un perfil antiepiléptico similares al de la carbamazepina, pero con importantes diferencias farmacocinéticas, en las interacciones y en los efectos adversos. Ha sido bastante estudiada como antiepiléptico, pero menos evaluada como estabilizador del ánimo.

Mecanismo de acción

Como antiepiléptico la oxcarbazepina actúa, en realidad, a través de su metabolito activo, el 10-monohidroxiderivado (MHD, también llamado licarbazepina, que es una mezcla racémica compuesta en un 80% por el isómero S-MHD, que es activo, y un 20% del isómero R-MHD, que es inactivo), principalmente bloqueando los canales de sodio y de calcio voltaje-dependientes, lo que estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibe el disparo neuronal repetitivo y aminora la propagación de impulsos sinápticos. También podría contribuir a su acción el aumento de la conductancia al potasio. El MHD también tiene propiedades anti *kindling*, gabaérgicas y de inhibición de la liberación de glutamato. Se desconoce su mecanismo de acción en los trastornos del ánimo.

Farmacocinética

La oxcarbazepina se absorbe rápida y casi completamente por vía gastrointestinal; la comida no afecta la velocidad ni el grado de absorción. La biodisponibilidad supera el 95%. La oxcarbazepina se biotransforma completamente en un metabolito activo, el 10-monohidroxiderivado (MHD). El pico plasmático se alcanza en 1 a 3 horas para la droga madre y en 4 a 12 horas para el MHD, y la distribución es generalizada y uniforme. La unión a proteínas plasmáticas del MHD es baja (40%), y la T1/2 (principalmente del MHD) es de 8 a 20 horas. La oxcarbazepina sufre una biotransformación completamente distinta de la de la carbamazepina, ya que se metaboliza rápidamente al MHD sin formación de epóxido con efecto neurotóxico (lo que es una gran ventaja); el MHD se elimina por conjugación. Un 4% de la oxcarbazepina es degradado a un metabolito inactivo. Las reacciones oxidativas, como la hidroxilación de la molécula tricíclica, juegan un papel insignificante en el metabolismo de la oxcarbazepina. De esta manera, a diferencia de la carbamazepina y de otros antiepilépticos, el metabolismo de la oxcarbazepina y el de su metabolito activo se realizan principalmente por mecanismos no oxidativos que no dependen del CYP450, por lo cual, todo lo que afecta a ese sistema tendrá poco efecto sobre el metabolismo de la oxcarbazepina, y se producirán menos interacciones medicamentosas a ese nivel (no se han demostrado interacciones con drogas como la cimetidina, la warfarina, el dextropropoxifeno, la eritromicina, el verapamilo). La oxcarbazepina no autoinduce su metabolismo ni el del MHD, aunque inhibe al CYP2C19 y a la UGT1A4, e induce moderadamente al CYP3A4 y al 3A5. La excreción es principalmente renal.

Dosaje de niveles plasmáticos

Si se realiza un dosaje, debe ser el del MHD, que debe estar entre 15 y 35 µg/ml, pero no es un requisito para el uso de oxcarbazepina.

Efectos adversos

Sobre el sistema nervioso: Puede producir cansancio, somnolencia, cefaleas, mareos, ataxia (en más del 25% de los pacientes), temblores, alteraciones en la concentración y la memoria, trastornos del sueño, alteraciones visuales y parestesias. Raramente pueden presentarse labilidad psíquica, tinnitus, depresión y ansiedad.

Gastrointestinales: Frecuentemente aparecen náuseas y vómitos, y ocasionalmente diarrea, constipación y dolor abdominal.

Dermatológicos: Se observa ocasionalmente *rash* cutáneo (con menor frecuencia que con carbamazepina), pero aisladamente se han reportado reacciones graves que incluyen síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica

tóxica. En un 25 a 30% de los casos puede haber hipersensibilidad cruzada con carbamazepina.

Hiponatremia: Rara vez tiene incidencia clínica, aunque es más frecuente que con la carbamazepina (puede verse hasta en un 29% de los pacientes). Se recomienda realizar un monitoreo del sodio sérico, sobre todo en pacientes ancianos o que reciben diuréticos, altas dosis de oxcarbazepina (es un efecto dependiente de la dosis) y en tratamiento combinado con otros antiepilépticos.

Alteración de pruebas de laboratorio: Se observó cierto grado de alteración de las pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina), y también se vieron fluctuaciones en los recuentos de glóbulos blancos; todas estas alteraciones fueron transitorias y sin repercusión clínica. Más raramente se reportaron trombocitopenia y pancitopenia. En dosis altas puede inducir un aumento en la concentración de testosterona y gonadotrofinas. También se ha reportado una disminución de T_4 , pero no de T_3 ni de TSH.

Cardiovasculares: Se pueden presentar mareos, edema periférico, y raramente puede aparecer hipotensión arterial o arritmias por bloqueo AV.

Otros efectos adversos: Puede haber aumento o disminución de peso, disminución del deseo sexual, alteraciones menstruales, y hepatitis. Se ha reportado la aparición del síndrome de hipersensibilidad multiorgánico (síndrome DRESS, ver carbamazepina y ácido valproico), que puede ser potencialmente fatal.

Interacciones medicamentosas

La oxcarbazepina tiene menos potencial de inducción enzimática que la carbamazepina, por lo cual presenta menos interacciones. Aunque no induce tantas isoenzimas del CYP450 como la carbamazepina, igualmente induce enzimas hepáticas, y cuando se la utiliza se debe estar advertido de que las drogas metabolizadas por el CYP3A4 pueden ver su nivel plasmático particularmente disminuido. En particular, se vio que la oxcarbazepina disminuye la concentración de los anovulatorios orales en un 50%. Por otro lado, la importante inducción enzimática de la carbamazepina se debe tener presente si en un paciente polimedicado se cambia la carbamazepina por la oxcarbazepina, porque posiblemente habrá que reducir la dosis de los demás medicamentos.

Farmacodinámicas

1. *Con depresores del SNC:* se puede producir una potenciación de la depresión central.
2. *Con IMAO:* por su relación estructural con los ATC no se recomienda la asociación de oxcarbazepina con IMAO, por lo que el antidepresivo debería suspenderse 2 semanas antes de que se inicie la administración del antiepiléptico.
3. *Con otros estabilizadores del ánimo:* podría potenciarse el efecto terapéutico.

4. *Con diuréticos*: con la furosemida asociada con oxcarbazepina hay un aumento en el riesgo de hiponatremia.
5. *Con antidepressivos ISRS*: pueden potenciar el riesgo de presentar síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Farmacocinéticas

1. Por inducción de las enzimas metabolizadoras los siguientes antiepilépticos pueden disminuir la concentración plasmática del MHD en los siguientes porcentajes: carbamazepina (40%), difenilhidantoína (30%), fenobarbital (25%) y valproato (18%).
2. Por inhibición del CYP2C19 puede aumentar los niveles de los siguientes antiepilépticos: difenilhidantoína (40%) y fenobarbital (14%).
3. *Con carbamazepina*: la oxcarbazepina puede disminuir el nivel plasmático de carbamazepina hasta en un 22%, pero, además, aumenta un 30% la concentración del epóxido de carbamazepina.
4. *Con ácido valproico y con lamotrigina*: por inducción de la UPP-glucuronil-transferasa la oxcarbazepina puede disminuir el nivel plasmático de estos fármacos.
5. *Con citalopram*: puede aumentar los niveles de citalopram y producir prolongación del intervalo QTc.
6. *Con sertralina*: se reportó la muerte por síndrome serotoninérgico de un paciente anciano cuando se agregó oxcarbazepina al tratamiento con sertralina (mediado por inhibición del CYP2C19).
7. *Con verapamilo*: por un mecanismo desconocido puede disminuir en un 20% la concentración plasmática del MHD.
8. *Con anovulatorios orales y con felodipina*: la oxcarbazepina, por inducción del CYP3A4, puede acelerar el metabolismo (como ya se dijo, el nivel plasmático de etinilestradiol y levonorgestrel puede disminuir un 50%) con la consiguiente pérdida de eficacia anticonceptiva.

Intoxicación aguda

En todas las especies animales estudiadas la DL_{50} para la oxcarbazepina y el MHD fue de 1000 mg/kg, lo cual sugiere que, en los humanos, posiblemente resulte rara la intoxicación grave con esta droga (la dosis máxima reportada en sobreingesta fue de 24 g y todos los pacientes se recuperaron sin secuelas). El tratamiento debe ser sintomático, prestando particular atención a los trastornos de conducción cardíacos, las alteraciones electrolíticas y los problemas respiratorios.

Precauciones y contraindicaciones

Ver Precauciones y contraindicaciones generales de los antiepilépticos.

Se debe advertir al paciente sobre el riesgo en la conducción de vehículos o en el manejo de maquinaria peligrosa.

En los pacientes con natremia inicial baja o que toman diuréticos se debe controlar el sodio sérico exhaustivamente (semanalmente durante los primeros tres meses, y después según necesidad).

Si durante el tratamiento se observaran recuentos de plaquetas y/o de glóbulos blancos bajos se debe realizar un seguimiento cercano. Si apareciera cualquier evidencia de depresión de la médula ósea se debe suspender la administración de oxcarbazepina.

Si aparecieran señales de reacciones cutáneas severas, se debe suspender el fármaco inmediatamente, lo mismo si se sospechara la aparición de hepatitis.

A diferencia de lo que ocurre con la carbamazepina, con oxcarbazepina no se encontró una asociación significativa entre pacientes con una prueba positiva para el alelo HLA-B*1502 y erupciones en la piel.

Si el paciente es alérgico a la carbamazepina, puede tener un 25 a un 30% de probabilidades de tener hipersensibilidad cruzada para la oxcarbazepina.

Está contraindicada en pacientes que están tomando un IMAO, y en los que tienen hipersensibilidad a compuestos tricíclicos.

La oxcarbazepina también está contraindicada en pacientes con bloqueo aurículo-ventricular.

Como todos los medicamentos antiepilépticos, puede aumentar el riesgo de conductas o ideas suicidas.

Síndrome de discontinuación

Como sucede con otros antiepilépticos, hay que evitar la suspensión brusca. En pacientes epilépticos puede exacerbarse la epilepsia.

Forma de uso

La oxcarbazepina se puede ingerir durante o después de las comidas. Antes de comenzar el tratamiento se recomienda evaluar la función hepática y la natremia, y luego, a intervalos regulares, dosar el sodio plasmático. La oxcarbazepina, como todos los antiepilépticos, debe ser administrada inicialmente en dosis pequeñas y con aumentos graduales para minimizar los efectos adversos dependientes de la dosis. Se recomienda comenzar con 300 mg repartidos en dos tomas diarias y aumentar por semana de a 150 mg como máximo hasta alcanzar la dosis útil, que parece estar entre 1200 y 2400 mg/día. Se recomienda la administración en 3 tomas diarias, aunque podría ser posible usarla 2 veces por día.

Cuando se realiza el cambio de carbamazepina por oxcarbazepina, la dosis debe ser aproximadamente un 30 a 50% mayor que la que se venía utilizando.

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia

Embarazo: En animales de experimentación se detectó aumento de la mortalidad de los embriones, retardo en el crecimiento y malformaciones cuando se utilizaron dosis que producían toxicidad materna. En los humanos se han detectado malformaciones como paladar hendido. Si bien los porcentajes de teratogenia reportados son mucho menores que los de otros antiepilépticos, cabe remarcar que hay muchos menos casos publicados y, por lo tanto, menos experiencia clínica en este aspecto. Por tal motivo, el uso de oxcarbazepina durante el embarazo debe ser evaluado cuidadosamente en cuanto al riesgo y al beneficio, y, si se decidiera utilizarla, deberá ser en la menor dosis posible y con suplemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. También se debe suministrar vitamina K de manera preventiva durante las últimas semanas del embarazo y al recién nacido, y descartar (o tratar si está presente) el déficit de vitamina B₁₂.

Lactancia: La oxcarbazepina y su metabolito activo se excretan por la leche materna, donde alcanzan una concentración del 50% de la plasmática. De todas formas, los niveles plasmáticos en lactantes son muy bajos (menos del 5% de los maternos). Se considera que es un fármaco de riesgo muy bajo durante la lactancia, y por tal motivo, si bien hay menos experiencia que con otros antiepilépticos, se sugiere mantener la lactancia natural priorizando los beneficios del amamantamiento.

Ancianos: No se recomienda como regla una disminución de la dosis, sino ajustarla para cada caso individual. Estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente debido al mayor riesgo de reacciones adversas.

Niños: Está aprobada como tratamiento coadyuvante en la epilepsia en niños de al menos 4 años. Como coadyuvante, en la población de 4 a 16 años se inicia con una dosis de 8 a 10 mg/kg/día divididos en 2 tomas, y a lo largo de 2 semanas se aumenta a 900 mg/día si el peso es de 20 a 29 kg; a 1200 mg/día si el peso es de hasta 39 kg, o hasta 1800 mg si supera los 39 kg.

Si es en monoterapia, se inicia con 8 a 10 mg/kg/día repartidos en 2 tomas, y se aumentan 5 mg/kg/día cada 3 días, hasta llegar a una dosis de mantenimiento que depende del peso. Hasta 20 kg: 600 a 900 mg/día; 21 a 30 kg: 900 a 1200 mg/día; 31 a 40 kg: 900 a 1500 mg/día; 41 a 45 kg: 1200 a 1500 mg/día; 46 a 55 kg: 1200 a 1800 mg/día; 56 a 65 kg: 1200 a 2100 mg/día; más de 65 kg: 1500 a 2100 mg/día.

En la población infantil se han registrado efectos adversos particulares, como agresividad y fiebre de origen desconocido.

Enfermedad hepática: No se necesita ajustar la dosis en pacientes con enfermedad hepática leve a moderada, pero estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente debido al mayor riesgo de reacciones adversas. No se ha estudiado a la oxcarbazepina en pacientes con enfermedad hepática grave.

Enfermedad renal: Existe una correlación lineal entre la depuración de creatinina y la depuración renal de MHD, por lo que en los pacientes con insuficiencia renal (*clearance* de creatinina <30 ml/min) se debe usar el 50% de la dosis habitual.

Eficacia de la oxcarbazepina en el trastorno bipolar

Oxcarbazepina y manía aguda: La evidencia a favor de la eficacia antimaniáca de la oxcarbazepina no es tan fuerte como la que existe a favor de la carbamazepina, por lo que hoy las guías de tratamiento del trastorno bipolar la ubican como una droga de tercera línea.

Oxcarbazepina y depresión bipolar: Aún no se dispone de evidencia.

Oxcarbazepina y mantenimiento: Se han realizado estudios pequeños que evidencian eficacia, y se están realizando ensayos más grandes. Ante la falta de evidencia contundente, se la considera un fármaco de tercera línea.



LAMOTRIGINA

**NbN: bloqueo de canales de sodio voltaje dependientes.
Glu-CB.**

La lamotrigina tiene la estructura de una feniltiazina y es un antiepiléptico de introducción mucho más reciente que la carbamazepina y el ácido valproico. Al ser utilizada para la epilepsia se vio que producía una mejoría del humor en los pacientes, y por ello se la comenzó a estudiar para el tratamiento de los trastornos afectivos.

Mecanismo de acción

Si bien se desconoce su mecanismo de acción como estabilizador del ánimo, se sabe que inhibe los canales de sodio y de calcio voltaje-dependientes en los terminales presinápticos, estabilizando la membrana e inhibiendo la liberación de glutamato y aspartato, lo que disminuye la excitabilidad del SNC. También tiene actividad gabaérgica. Se ha detectado que la lamotrigina aumenta modestamente las concentraciones séricas de 5-HT y DA y es un débil inhibidor de los receptores 5-HT₃, lo que podría estar vinculado a su efecto antidepresivo. Parece tener débiles efectos sobre el receptor σ , e *in vitro* inhibe a la dihidrofolato reductasa, enzima que cataliza la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Esta inhibición podría interferir con la biosíntesis de proteínas y ácidos nucleicos.

Farmacocinética

La lamotrigina se absorbe rápida y completamente por vía oral. La comida no modifica la absorción, y el pico plasmático se alcanza en 1 a 2,5 horas. Su biodisponibilidad es alta (98%) y su unión a proteínas plasmáticas es moderada (55%). La lamotrigina se metaboliza por conjugación con glucurónico, originando un metabolito que es inactivo. La lamotrigina no tiene efecto sobre el CYP450, y su tasa de metabolismo puede variar hasta 6 veces dependiendo de qué otras drogas se estén usando concomitantemente (ver Interacciones). La T1/2 es de 33 horas en uso agudo, y de 26 en la utilización crónica. La excreción se realiza por orina. En asociación con carbamazepina la T1/2 de la lamotrigina disminuye a 12 horas, y con ácido valproico aumenta hasta las 100 horas (ver Interacciones medicamentosas, y Forma de uso de la lamotrigina).

Dosaje de niveles plasmáticos

Los niveles plasmáticos terapéuticos reportados para la epilepsia son de 2,5 a 15 mg/l. Desafortunadamente los niveles plasmáticos terapéuticos no han sido validados para el trastorno bipolar.

Efectos adversos

Sobre el SNC: Son frecuentes las cefaleas (incidencia superior al 25%), el temblor, la ataxia (22%) y la incoordinación. La sedación se presenta en un 10% de los casos, y también pueden aparecer astenia y aplanamiento cognitivo. Se han reportado virajes a la manía o a estados mixtos en pacientes depresivos y también un efecto activador con agitación e insomnio, e incremento del riesgo de suicidio. La lamotrigina puede provocar meningitis aséptica, cuyos síntomas incluyen cefaleas, escalofríos, fiebre, náuseas y vómitos, rigidez de cuello y sensibilidad a la luz, que revierte con la suspensión del fármaco. En personas que presentaron este cuadro con lamotrigina, no puede volver a utilizarse esta droga.

Anticolinérgicos: En un 5% de los casos puede aparecer sequedad bucal, y también se pueden encontrar visión borrosa y constipación.

Gastrointestinales: Pueden aparecer náuseas, vómitos y diarrea (en más del 5% de los pacientes).

Hay reportes de esofagitis.

Cardiovasculares: En un 38% de los casos se han reportado mareos. También se han encontrado alteraciones en la conducción cardíaca. Se ha informado una anomalía arritmogénica de ST-T y un patrón de ECG de Brugada típico en pacientes tratados con lamotrigina.

Dermatológicos: Hasta un 10% de los pacientes puede presentar un exantema benigno. Las reacciones dermatológicas más frecuentes son de tipo má-

culo-papular o eritematoso, pero la lamotrigina se asocia significativamente con la aparición de reacciones cutáneas potencialmente mortales, como la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, en un 0,08% de los adultos bipolares y un 1 a 2% de los niños (está contraindicada en esta población). Además de la edad, otros factores que aumentan el riesgo son las primeras 2 a 8 semanas de tratamiento, la asociación de lamotrigina con ácido valproico y el aumento de dosis más rápido que lo recomendado. Pero también se han reportado casos en ausencia de todos los factores mencionados. Las características del *rash* no son decisivas para evaluar la severidad, por lo que, en principio, se debe suspender inmediatamente la lamotrigina (en 1 o 2 días) si aparece cualquier tipo de *rash* o ante cualquier signo de hipersensibilidad (como fiebre o linfadenopatías), aun sin una erupción evidente. Se supone que el sistema inmunológico tarda varios días en desarrollar una reacción de hipersensibilidad verdadera, y que por eso el *rash* que aparece dentro de los 5 primeros días de tratamiento con lamotrigina suele ser benigno. Los *rashes* benignos tienden a no ser confluentes, no se asocian con alteraciones de laboratorio y habitualmente desaparecen en 10 a 14 días. Se los puede tratar con antihistamínicos o corticosteroides tópicos. Si se trató de un *rash* benigno, el tratamiento con lamotrigina puede reiniciarse una vez que desapareció el problema, pero comenzando con una dosis menor y utilizando una titulación más lenta. Por ejemplo, se puede reiniciar con una dosis de 5 a 12,5 mg/día con una titulación muy lenta y luego de haber realizado una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio, habiendo informado al paciente, con su consentimiento y realizando un monitoreo cercano, con la advertencia de que deje de tomar la lamotrigina y contacte a su médico clínico si aparecen signos de hipersensibilidad. Si el *rash* aparece luego de por lo menos 5 días de uso de lamotrigina, hay más riesgo de gravedad. Los *rashes* severos son confluentes, de tipo purpúrico y predominan en el cuello y la parte superior del tronco. Cualquier compromiso de mucosas, ojos, labios o boca, aunque no comprometa otros órganos debe ser considerado como grave y ser motivo de suspensión de la lamotrigina y de que el paciente sea evaluado inmediatamente por un dermatólogo o un médico de emergencias. Además, estos *rashes* severos se suelen acompañar de fiebre, malestar, anorexia, faringitis, linfadenopatías y alteraciones de laboratorio (por ejemplo, en el hemograma, el hepatograma, la creatininemia y el análisis de orina). En estos casos, luego de la suspensión de la lamotrigina se debe seguir controlando el compromiso de los órganos internos y puede ser necesaria la internación. El paciente que sufrió un *rash* severo no debe volver a recibir lamotrigina. Se ha sugerido que puede haber una sensibilidad cruzada con otros antiepilépticos.

Raramente se han reportado casos de eritema multiforme y reacciones de fotosensibilidad.

Hematológicos: Raramente puede producir hematemesis, neutropenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, pancitopenia o anemia aplásica.

Endócrinos: Se ha reportado la aparición de alteraciones menstruales, dismenorrea y vaginitis.

Oftalmológicos: En un 28% de los casos puede presentarse diplopía, y también se reportó la aparición de nistagmus y ambliopía. La lamotrigina se acumula en tejidos ricos en melanina, incluyendo la retina, y aún no se conocen sus efectos a largo plazo sobre la visión. Puede aparecer fotosensibilidad.

Otros efectos adversos: Pueden aparecer rinitis y faringitis, raramente se producen apneas y pancreatitis.

La lamotrigina no produce aumento de peso.

Como con el resto de los antiepilépticos, se han reportado casos de síndrome de hipersensibilidad multiorgánico con eosinofilia (síndrome DRESS, ver descripción para valproico, carbamazepina u oxcarbazepina). Se debe consultar inmediatamente ante la aparición de fiebre y adenopatías, aun sin la instalación del *rash*. El compromiso multiorgánico es variable, pero potencialmente fatal.

Se ha reportado linfocitosis hemofagocítica (LHH) en pacientes que toman lamotrigina. La LHH se caracteriza por signos y síntomas como fiebre, erupción cutánea, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, citopenias, ferritina sérica alta, hipertrigliceridemia, anomalías de la función hepática y de la coagulación. Los síntomas aparecen habitualmente dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. La LHH es un cuadro potencialmente mortal. Se debe instruir a los pacientes sobre estos síntomas, para que ante la aparición de alguno de ellos consulten inmediatamente. La lamotrigina debe suspenderse inmediatamente ante la sospecha de LHH.

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas

1. *Estabilizadores del ánimo:* la lamotrigina puede potenciar el efecto terapéutico de otros estabilizadores del ánimo, pero se producen varias interacciones farmacocinéticas cuando se la administra junto con otros antiepilépticos.
2. *Depresores del SNC:* la administración conjunta puede potenciar el efecto depresor.

Farmacocinéticas

1. *Ácido valproico:* la lamotrigina disminuye la concentración plasmática del ácido valproico en un 25%. El ácido valproico inhibe la glucuronización de la lamotrigina y como consecuencia la concentración de lamotrigina en plasma puede aumentar al doble (ver Forma de uso). Aumento del riesgo de reacciones adversas dermatológicas graves con la combinación de lamotrigina y ácido valproico.
2. *Carbamazepina, difenilhidantoína, fenobarbital y primidona:* puede aumentar la concentración del epóxido de carbamazepina y la incidencia

de efectos adversos por este fármaco. La concentración de la lamotrigina disminuye en un 40 a un 50% cuando se la administra conjuntamente con carbamazepina, difenilhidantoína o fenobarbital por inducción del metabolismo hepático.

3. *Topiramato*: disminuye los niveles plasmáticos de lamotrigina.
4. *Sertralina*: la sertralina también aumenta la concentración plasmática de la lamotrigina, pero no tanto como el ácido valproico.
5. *Escitalopram*: hay reportes de mioclonías con el tratamiento combinado.
6. *Fluoxetina y litio*: la fluoxetina y el litio, por el contrario, disminuyen la concentración plasmática de lamotrigina (por un mecanismo aún desconocido).
7. *Anticonceptivos*: los anovulatorios orales que contienen derivados estrogénicos disminuyen la concentración plasmática de lamotrigina en un 50% (por aumento del metabolismo de la lamotrigina). Por tal motivo, se prefieren anovulatorios derivados de progestágenos o métodos anticonceptivos no hormonales en mujeres tratadas con lamotrigina. Además, se ha descrito, en mujeres que toman anticonceptivos hormonales, una exacerbación de los efectos adversos de la lamotrigina en la semana en la cual la píldora es libre de hormonas (debido a un aumento en los niveles plasmáticos de lamotrigina en esa semana), con el consecuente riesgo de reacciones adversas cutáneas por aumento brusco de dosis.
8. *Paracetamol*: disminuye la concentración plasmática de lamotrigina.
9. *Rifampicina*: disminuye la concentración de lamotrigina.
10. *Olanzapina*: disminuye en un 24% el ABC de la lamotrigina,
11. *Antirretrovirales inhibidores de proteasa lopinavir y ritonavir*: disminuyen en un 50% el nivel plasmático del antiepiléptico por aumentar su metabolismo. Atazanavir y lopinavir disminuyen el nivel plasmático de lamotrigina en un 32%.

Intoxicación aguda

Se han reportado algunas muertes. En la intoxicación aguda por este fármaco se pueden observar ataxia, síndrome confusional, nistagmus, convulsiones, retraso en la conducción intraventricular y coma. El tratamiento es sintomático.

Precauciones y contraindicaciones

Ver Precauciones y contraindicaciones en general de los antiepilépticos.

Se debe advertir al paciente acerca del riesgo en la conducción de vehículos o en el manejo de maquinaria riesgosa.

Se debe instruir al paciente para que avise inmediatamente si le aparece un *rash* cutáneo u otros síntomas de hipersensibilidad, como fiebre o adenopatías.

Se la debe utilizar cuidadosamente en pacientes con disfunción renal y/o hepática, porque la T_{1/2} está prolongada.

Se debe ser cauto al utilizarla en pacientes con alteraciones en la conducción cardíaca (especialmente en pacientes con Síndrome de Brugada).

Por el riesgo de reacciones cutáneas severas está contraindicada en menores de 2 años.

Es conveniente advertirle al paciente que en los tres primeros meses de tratamiento con lamotrigina trate de evitar comenzar a tomar otras medicaciones nuevas, para disminuir el riesgo de presentar una alteración dermatológica que no esté vinculada con el antiepiléptico. También es conveniente no comenzar a tomar lamotrigina en las dos semanas posteriores a una infección viral, a la aparición de un *rash* cutáneo o a haber recibido una vacuna.

Como todos los medicamentos antiepilépticos, puede aumentar el riesgo de conductas o ideas suicidas.

Síndrome de discontinuación

Luego de la discontinuación rápida se han visto casos de anhedonia, temblor, taquicardia e hiperhidrosis. Para evitar problemas, al igual que todos los antiepilépticos, la lamotrigina debe discontinuarse gradualmente, a lo largo de por lo menos dos semanas (excepto si aparece un *rash* cutáneo, en cuyo caso se la retira en 1 o 2 días).

Forma de uso

No se requieren estudios de laboratorio específicos previos al inicio ni de seguimiento para el tratamiento con lamotrigina. Tampoco se dosan niveles plasmáticos de la droga ni de sus metabolitos. Como la lamotrigina se une a tejidos que contienen melanina, algunos autores proponen que se considere la realización de controles oftalmológicos.

El tratamiento en monoterapia comienza con dosis bajas, de 25 mg/día, que se aumentan muy lentamente para minimizar el riesgo de reacciones dermatológicas graves, y también de náuseas y vómitos. La dosis y su titulación se deben modificar en relación a si el paciente recibe concomitantemente ácido valproico (inhibidor enzimático) o carbamazepina, difenilhidantoína, fenobarbital, primidona o rifampicina (inductores enzimáticos). En la *Tabla 3* se describe un esquema de dosificación que minimiza apreciablemente el riesgo de que se produzca un síndrome de Stevens-Johnson.

Es interesante remarcar que varios textos de psiquiatría y de psicofarmacología, a diferencia del laboratorio fabricante, mencionan dosis terapéuticas para el trastorno bipolar de hasta 500 mg/día.

Tabla 3. Dosificación de la lamotrigina

Semana	LMT sola	LMT + CBZ (u otros inductores enzimáticos)	LMT + AVP
1 y 2	25 mg/d	50 mg/d	25 mg día por medio*
3 y 4	50 mg/d	50 mg 2 veces x d	25 mg/d
5	100 mg/d	100 mg 2 veces x d	50 mg/d
6	200 mg/d**	150 mg 2 veces x d	100 mg/d
7	200 mg/d**	200 mg 2 veces x d***	200 mg/d***

NOTA: Cuando no se aclara que la dosis debe ser administrada en dos tomas diarias, puede indicarse en una o dos tomas por día, según sea conveniente.

LMT: lamotrigina

CBZ: carbamazepina

AVP: ácido valproico

*: para evitar confusiones, algunos autores proponen utilizar 12,5 mg/día.

** : esta dosis, a lo largo del tiempo, puede variar entre 100 y 400 mg/día, dependiendo de la respuesta clínica del paciente (ver más adelante cómo continuar aumentando).

***: este aumento no siempre es necesario; algunos pacientes pueden continuar con la dosis de la semana 6 como mantenimiento.

Si se deseara continuar aumentando la dosis más allá de los 200 mg/día (de lamotrigina en monoterapia), se propone no incrementar más de 100 mg por semana hasta un máximo de 500 mg/día. Si la lamotrigina está acompañada por valproico, para algunos autores es prudente continuar aumentando 25 mg por semana hasta llegar a los 200 mg/día.

Si al paciente que ya está estabilizado con una dosis de lamotrigina en combinación con otro fármaco inhibidor o inductor del metabolismo se le debe retirar ese otro medicamento, habrá que ajustar la dosis de lamotrigina de la siguiente manera:

- si se discontinúa ácido valproico, se deberá duplicar la dosis de lamotrigina en incrementos semanales parejos a lo largo de 2 semanas;
- si se discontinúa carbamazepina u otro inductor enzimático, durante la primera semana se deberá mantener la misma dosis de lamotrigina, y luego reducirla a la mitad en decrementos semanales parejos a lo largo de dos semanas.

Si a un paciente que ya está estabilizado en una dosis de lamotrigina en monoterapia se decide agregarle otro fármaco inhibidor o inductor del metabolismo, habrá que ajustar la dosis de lamotrigina, especialmente si lo que se agrega es ácido valproico (ver Tabla 5-3).

Cuando se decide retirar la lamotrigina se debe hacer lentamente, a lo largo de 2 semanas (aproximadamente 50% por semana), excepto que haya aparecido *rash* cutáneo, que obliga a un retiro más rápido por razones de seguridad.

Si el paciente deja de tomar lamotrigina durante 5 o más días será necesario recomenzar el tratamiento con la titulación inicial, ya que se ha reportado la aparición de *rashes* cutáneos con la reexposición al fármaco.

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia

Embarazo: La lamotrigina se asocia con un riesgo de 3,2% de presentar malformaciones congénitas por el uso en el primer trimestre (labio leporino y paladar hendido no sindrómico). Este riesgo aumenta a 5,4% con dosis mayores a 200 mg/d.

Como ya se mencionó, la lamotrigina inhibe débilmente a la dihidrofolato reductasa, la enzima responsable de la formación del ácido fólico, que es necesario para el correcto desarrollo fetal, por lo cual se debería administrar un suplemento de ácido fólico a toda mujer en edad reproductiva que recibe lamotrigina. Estudios en animales han constatado una disminución de los niveles de ácido fólico fetales y maternos.

Lactancia: La lamotrigina pasa a la leche materna, donde alcanza una concentración del 40 al 60% de la que tiene en suero; los niveles séricos en los niños alcanzan el 25 al 30% de los maternos. De todas formas, la lamotrigina se considera como un fármaco de riesgo bajo para su empleo durante la lactancia, ya que no se han registrado alteraciones del desarrollo ni del coeficiente intelectual en niños de madres tratadas con lamotrigina durante el amamantamiento.

Hay que tener en cuenta que durante el embarazo el metabolismo de la lamotrigina se incrementa y descienden sus niveles plasmáticos, lo que habitualmente requiere un aumento de la dosis. La concentración de lamotrigina aumenta rápidamente luego del parto en la madre, lo que requerirá una disminución de la dosis para evitar toxicidad en la madre y en el recién nacido.

Ancianos: En esta población aumenta la T_{1/2} de la lamotrigina, produciendo mayor acumulación y mayor incidencia de efectos adversos. Además, los estudios clínicos no incluyeron una cantidad de pacientes mayores de 65 años suficiente como para determinar si responden de la misma manera que los jóvenes. Dada también la mayor frecuencia de alteraciones hepáticas, renales o cardiovasculares en esta población, sumada a la politerapia a la que suelen estar sometidos los ancianos debido a enfermedades concomitantes, es conveniente que se elija cuidadosamente la dosis para cada paciente, comenzando con las dosis menores del rango terapéutico.

Niños: El riesgo de reacciones cutáneas fatales es mucho más alto en la población pediátrica que en los adultos, por eso este fármaco no se recomienda en menores de 12 años, excepto para algunas indicaciones como el síndrome de Lennox-Gastaut y como coadyuvante en las epilepsias parciales complejas. En adolescentes ha sido utilizada como coadyuvante en depresión bipolar refractaria. Los efectos adversos más comunes son cefaleas, temblor, somnolencia y mareos.

Enfermedad hepática: En pacientes con disfunción hepática está aumentada la T1/2 de la lamotrigina, por lo que se debe disminuir la dosis un 50% en las alteraciones leves a moderadas, y un 75% en las severas.

Enfermedad renal: En los pacientes con alteraciones renales hay una gran variación interindividual en la concentración plasmática de lamotrigina, aunque lo que se observa, en general, es una disminución del *clearance* del fármaco.

Eficacia de la lamotrigina en el trastorno bipolar

Una serie de reportes sugiere que la lamotrigina puede tener un espectro terapéutico amplio en el trastorno bipolar, incluyendo a los pacientes con ciclado rápido y con episodios con síntomas mixtos.

Lamotrigina y manía aguda

Hay evidencia negativa con respecto a la eficacia de la lamotrigina para el tratamiento de la manía aguda, por lo que en la actualidad no se la recomienda, al menos como primera línea.

Lamotrigina y depresión bipolar

Entre los fármacos antiepilépticos, la lamotrigina es para el que se han realizado estudios mejor diseñados para la depresión bipolar. Si bien presenta una modesta eficacia en el tratamiento de la depresión bipolar en el Trastorno bipolar tipo I, actualmente se la considera una droga de primera línea. Conviene recordar que como la lamotrigina requiere un tiempo de 30 a 45 días para su titulación, su lugar en el tratamiento del episodio depresivo agudo habitualmente es en combinación con otros estabilizadores (por ejemplo, litio o quetiapina).

Lamotrigina y mantenimiento

Actualmente se propone a la lamotrigina como una droga de primera línea en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, teniendo en cuenta que su eficacia se orienta específicamente para la polaridad depresiva, lo que la hace particularmente útil para la profilaxis de recurrencias depresivas.

Predictores de buena respuesta a lamotrigina

- Rasgos de atipicidad.
- Humor depresivo caracterizado, frecuentemente, por un vacío emocional, apatía o indiferencia, con falta de motivación.
- Hipomanías que se presentan más frecuentemente como activación que como euforia.
- Antecedentes familiares de trastornos de ansiedad o abuso de sustancias (incluido alcoholismo).
- Enfermedad que no cursa con episodios claramente delimitados, sino que

entre ellos a menudo persisten síntomas residuales, por ejemplo, de ansiedad.

- Comorbilidades similares a las que se encuentran entre sus antecedentes familiares.
- Polaridad predominante depresiva, con historia de múltiples episodios depresivos (mayor eficacia en pacientes con Trastorno bipolar tipo II).



GABAPENTINA

NbN: bloqueo de canales de calcio voltaje dependientes- Glu-CB

Es el ácido l-amino-metil-ciclohexanoacético, relacionado estructuralmente con el GABA, pero que no actúa como ese neurotransmisor. Es estructuralmente similar a la l-leucina. Se incluye la gabapentina dentro del capítulo de estabilizadores del ánimo ya que al ser un antiepiléptico fue estudiado con el grupo y se proponía su utilidad en el trastorno bipolar. Numerosos estudios han demostrado su falta de eficacia como estabilizador del ánimo. El principal motivo de su inclusión en el tratamiento del trastorno bipolar es su buena tolerabilidad y potencial ansiolítico, siempre como coadyuvante.

Mecanismo de acción

Pese a estar relacionada estructuralmente con el GABA, la gabapentina no actúa sobre ese receptor. Podría considerarse una droga gabaérgica al promover la liberación de GABA en el SNC, pero también actúa sobre otros sistemas neurotransmisores: estimula la neurotransmisión serotoninérgica e inhibe la liberación de aminoácidos excitatorios (glutamato). También bloquea los canales de sodio y de calcio voltaje dependientes, y tiene efecto anti *kindling*.

Farmacocinética

La gabapentina se absorbe del intestino a través de un sistema de transporte de aminoácidos neutros. Tiene una biodisponibilidad del 60% en dosis de 300 a 600 mg, que disminuye en dosis mayores porque se satura el mecanismo de transporte intestinal de la droga (para 1600 mg es del 35%). Las comidas no

afectan su absorción. El pico plasmático se alcanza en 1 a 3 horas. Presenta una unión despreciable a las proteínas plasmáticas (menor al 3%) y no se metaboliza. No es inductora de las enzimas hepáticas, y se excreta activa por orina. La $T_{1/2}$ es corta, de 5 a 7 horas. Al no metabolizarse es altamente dependiente del *clearance* de creatinina, por lo que se debe ajustar la dosis en pacientes que tengan alteración de la función renal (ver Situaciones especiales).

Dosaje de niveles plasmáticos

No es necesario medir la concentración plasmática para optimizar el tratamiento.

Efectos adversos

La gabapentina es, en líneas generales, bien tolerada. Sin embargo, en su uso como antiepiléptico se han reportado algunas muertes súbitas, aunque se desconoce si están relacionadas con el uso de este fármaco.

Sobre el SNC: Se puede encontrar sedación en alrededor del 20% de los pacientes. También se pueden observar fatiga, alteraciones del pensamiento, amnesia, nerviosismo, ansiedad y hostilidad. Se han reportado raros casos de viraje a la manía o a la hipomanía, y de depresión. En un 7% de los pacientes puede aparecer temblor (que puede llegar a limitar la administración del fármaco) e incluso ataxia e incoordinación.

Digestivos: Se pueden presentar náuseas, sequedad bucal y constipación (por efecto anticolinérgico). Hubo reportes de alteración de la función hepática.

Metabólicos: Hasta en un 3% de pacientes que toman dosis altas se puede ver aumento de peso.

Cardiovasculares: El efecto adverso más frecuente a este nivel son los mareos (17%), pero también pueden aparecer hipotensión arterial (ocasionalmente se puede producir hipertensión) y edema periférico.

Dermatológicos: Lo más frecuente es la aparición de prurito.

Hematológicos: Se han producido raros casos de leucopenia (1%) y de púrpura.

Oftalmológicos: Puede aparecer diplopía (en un 6% de los casos), nistagmus y ambliopía.

Otros efectos adversos: También se ha reportado la aparición de rinitis, faringitis, mialgias, artralgias e impotencia sexual. Hay reportes de casos y muertes por síndrome de hipersensibilidad multiorgánica con eosinofilia (síndrome

DRESS, ya descrito para los otros antiepilépticos). Se deben evaluar los síntomas tempranamente y suspender la gabapentina si se sospecha esta etiología.

Interacciones medicamentosas

La gabapentina no se une a las proteínas plasmáticas ni tiene interacciones significativas a través del CYP450, lo que disminuye notablemente la probabilidad de interacciones farmacocinéticas; tampoco tiene importantes interacciones farmacodinámicas.

La gabapentina puede potenciar el efecto terapéutico de otros estabilizadores del ánimo, y también la sedación inducida por otros depresores del SNC.

Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio o de magnesio disminuyen en un 20% la absorción de la gabapentina si se los administra conjuntamente. Esto se puede evitar administrando el antiácido dos horas antes que el antiepiléptico.

El naproxeno puede aumentar la absorción de la gabapentina.

Con el uso de hidrocodona y gabapentina se ha observado disminución de la concentración de hidrocodona.

El uso de morfina se ha relacionado con aumento en la concentración de gabapentina.

Intoxicación aguda

Si bien no hay mucha experiencia, se han reportado sobredosis de gabapentina; los síntomas descritos fueron diplopía, adormecimiento, letargo y diarrea, y con tratamiento de apoyo la recuperación fue completa. Debido a su mínima unión a proteínas plasmáticas la gabapentina puede ser extraída por diálisis. La absorción intestinal del fármaco a través de un transportador que se satura es un mecanismo que limita la cantidad de droga que puede ingresar al organismo en una sobredosis.

Precauciones y contraindicaciones

Ver Precauciones y contraindicaciones generales de los antiepilépticos.

En personas que tomaban gabapentina se reportó el desarrollo de tumores nuevos o el empeoramiento de tumores ya existentes, pero se desconoce si el antiepiléptico tuvo relación con estos hechos.

Como todos los medicamentos antiepilépticos, puede aumentar el riesgo de conductas o ideas suicidas.

Síndrome de discontinuación

A pesar de que la suspensión abrupta de este fármaco en la mayoría de los casos no causa síntomas de privación, se han reportado algunos síntomas de rebote psiquiátricos y/o físicos, por lo que se lo debe discontinuar lentamente, a lo largo de, por lo menos, 1 semana.

Forma de uso

El tratamiento se inicia con 300 mg el primer día, 300 mg dos veces por día el segundo día, y 300 mg tres veces por día el tercero. La dosis final es de 900 a 3600 mg/día; la mayoría de los pacientes parecen beneficiarse con dosis de 600 a 900 mg tres veces por día. La primera dosis del primer día debe darse a la noche para minimizar los efectos adversos iniciales. Su corta T1/2 sumada a que los sistemas de absorción se saturan con dosis altas hace que la administración deba ser, en lo posible, fraccionada en 3 tomas diarias. Si la sedación que aparece es intolerable, se puede dar la mayor parte de la dosis a la noche, y el resto repartirlo durante el día. Para mejorar el sueño de ondas lentas, puede ser necesario tomarla solo en horario nocturno. En trastornos de ansiedad la dosis puede llegar hasta 3600 mg/día (siempre fraccionados).

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia

Embarazo: La gabapentina ha producido teratogenia en roedores. No existe suficiente información sobre esta droga en el embarazo en humanos, por lo que no se recomienda su uso.

Lactancia: La gabapentina se excreta por leche materna en cantidades no clínicamente significativas. No hay reportes de efectos cognitivos o comportamentales en niños que fueron amamantados por madres tratadas con gabapentina. Se la considera un fármaco de riesgo muy bajo durante la lactancia, por lo que se aconseja mantener el amamantamiento.

Ancianos: En los ancianos está disminuido el *clearance* de gabapentina, probablemente como consecuencia de la disminución de la función renal, por lo cual no es un fármaco de elección en esta población. Si se lo utiliza, se deberá ajustar la dosis en relación a la función renal (ver Enfermedad renal).

Niños: Se la ha utilizado para disminuir la ansiedad y la agitación en niños con trastorno bipolar y trastorno esquizoafectivo, y para tratar el dolor neuropático. Los efectos adversos en esta población son similares a los que se ven en los adultos, pero hubo reportes de aparición de problemas conductuales, incluyendo hiperactividad, agresión e irritabilidad.

Enfermedad hepática: No se han descrito problemas con el uso de este fármaco en la enfermedad hepática.

Enfermedad renal: Dado que la mayoría de la gabapentina se excreta por orina sin metabolizar, se recomienda reducir la dosis en caso de enfermedad renal; un esquema de dosificación posible se resume en la *Tabla 4*. Los pacientes sometidos a hemodiálisis deberían recibir una dosis inicial de 400 mg, y 200 a 300 mg luego de cada 4 horas de diálisis.

Eficacia de la gabapentina en el trastorno bipolar

Hay evidencia negativa con respecto a la eficacia de la gabapentina para el tratamiento de la manía aguda, por lo que, en la actualidad, no se la recomienda. También se desaconseja su uso como monoterapia en la depresión bipolar aguda.

Para el tratamiento de mantenimiento, ante la falta de evidencia contundente con respecto a su eficacia, se la considera un fármaco de tercera línea.

La gabapentina podría ser de utilidad para tratar trastornos del sueño y ansiedad, lo que la hace interesante debido a la comorbilidad del trastorno bipolar con trastornos de ansiedad (ver Indicaciones del Estabilizadores del ánimo).

Tabla 4. Dosificación de la gabapentina en la enfermedad renal

Clearance de creatinina	Dosis diaria de gabapentina
30-59 ml/min	400 a 1400 mg repartidos en 2 tomas
16-29 ml/min	200 a 700 mg en una toma
< 16 ml/min	100 a 300 mg en una toma
< 16 ml/min en hemodiálisis	Puede necesitar dosis suplementarias luego de la diálisis



TOPIRAMATO

NbN: mecanismo no descrito.

Es un monosacárido sulfamato-sustituido.

Mecanismo de acción

Entre las posibles acciones del topiramato se encuentran:

- Potenciación de la neurotransmisión gabaérgica (por aumento de la síntesis y liberación del GABA, disminución de su degradación y aumento del efecto del neurotransmisor sobre sus receptores).
- El efecto gabaérgico podría provocar una disminución de la liberación de dopamina.
- Bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes.
- Bloqueo de los receptores glutamatérgicos de los subtipos AMPA/kainato (algunos de estos receptores son permeables al calcio, y su bloqueo podría modificar los niveles de calcio y afectar los niveles de neurotransmisores).
- Inhibición de la anhidrasa carbónica (una enzima que está involucrada en la regulación del pH; al inhibirla se modificaría el pH intra y extracelular, y se afectarían los sistemas neurotransmisores que dependen del pH).
- Bloqueo de los canales de calcio de tipo L y N.

Farmacocinética

El topiramato se absorbe de manera rápida y completa cuando se lo administra por vía oral, y la presencia de comida no modifica la absorción. La biodisponibilidad es del 80%, y el pico plasmático se alcanza en 2 a 3 horas. Se une

a proteínas plasmáticas en un 15% y no sufre una importante metabolización, excretándose un 70 a un 80% sin modificar por orina junto con una pequeña cantidad de metabolitos inactivos, existiendo alguna evidencia de reabsorción tubular a nivel renal. Tiene una T1/2 de alrededor de 20 horas. Es un débil inhibidor del CYP2C19 y un débil inductor del CYP 3A4.

Dosaje de niveles plasmáticos

No es necesario; la dosis del topiramato se establece de acuerdo a la respuesta clínica.

Efectos adversos

Sobre el sistema nervioso: Es frecuente la aparición de somnolencia (que puede hacerse evidente recién luego de 1 o 2 semanas de tratamiento), sedación, vértigo, letargo, fatiga, temblor y ataxia. Puede producirse dificultad para hallar las palabras adecuadas, lo mismo que en la concentración y en la memoria (estos efectos son dependientes de la dosis y pueden causar el abandono del tratamiento). También se ha descrito la aparición de cefaleas, ansiedad, agitación, insomnio, psicosis, aumento de los ataques de pánico y empeoramiento de la depresión. Pueden aparecer parestesias, probablemente vinculadas a su efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica. Para la mayoría de los efectos adversos centrales puede aparecer alguna tolerancia a lo largo del tiempo; para el que menos suele haberla es para el embotamiento cognitivo que reportan varios pacientes.

Digestivos: El topiramato puede generar náuseas (4 a 13%), anorexia, alteración del gusto y, raramente, aumento de las transaminasas hepáticas. Hubo casos de daño hepático severo.

Dermatológicos: Se ha descrito la aparición de *rash* cutáneo y de disminución de la sudoración (esta última en situaciones de alteración de la temperatura y/o de ejercicio intenso).

Cardiovasculares: Raramente se lo ha asociado con hipotensión arterial, bradicardia, palpitaciones y bloqueo de rama.

Renales: El topiramato puede producir litiasis renal, probablemente ligada a su efecto inhibidor de la anhidrasa carbónica. Este efecto adverso tiene una incidencia del 1,5% (10 veces superior a la observada con placebo). A los pacientes que presentan riesgo de cálculos renales (antecedentes personales y/o familiares de haberlos tenido, hipercalcemia, uso concomitante de otras drogas que predisponen a la nefrolitiasis) y que reciben topiramato se les debe indicar que tomen mucho líquido.

Metabólicos: El efecto adverso más llamativo y que lo distingue de la mayoría de los antiepilépticos es la pérdida de peso (prevalencia del 4 al 13%), que puede ser clínicamente significativa. Hay incluso reportes de la utilización de este fármaco para favorecer la disminución ponderal en pacientes que aumentaron de peso por el uso de otros psicofármacos. Se desconoce el mecanismo que lleva a la pérdida de peso; podrían intervenir la anorexia, un efecto diurético, y una disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa en el tejido adiposo y de los niveles plasmáticos de leptina, insulina y corticosterona. También contribuyen a este efecto una alteración en el gusto, mayor saciedad y mayor gasto calórico. La pérdida de peso se detectó en ensayos realizados en pacientes epilépticos; en los pacientes con esta patología se vio que es dosis-dependiente, siendo mayor cuando se usan dosis más altas (media de 6,5 kg o reducción del 7,3%) y menor con las más bajas (media de 1,6 kg o disminución del 2,2%). También es más importante la pérdida ponderal cuanto mayor es el sobrepeso del paciente al inicio del tratamiento (los que pesaban más de 100 kg disminuyeron una media de 9,6 kg o 8,4%, mientras que los que pesaban menos de 60 kg solo perdieron 1,3 kg o 2,5% de su peso). Los estudios a largo plazo demostraron que la pérdida de peso en pacientes epilépticos apareció en el transcurso de los primeros 3 meses de tratamiento, alcanzando un máximo entre los 12 y los 18 meses, y que a partir de ese momento la tendencia fue a retornar a los niveles previos. Una evolución temporal similar se observa cuando el topiramato se utiliza para producir disminución de peso en pacientes que aumentaron por causa de algún otro psicofármaco. La FDA ha aprobado el uso de la combinación de fentermina (un supresor del apetito de corto plazo que produce aumento de epinefrina hipotalámica) y topiramato para el tratamiento de la obesidad.

En algunos pacientes aparece una leve disminución del colesterol plasmático. El topiramato también puede producir (hasta en el 30% de los casos) una disminución del bicarbonato de sodio y acidosis metabólica (que puede aumentar el riesgo de nefrolitiasis o nefrocalcinosis y provocar osteomalacia y/u osteoporosis).

Oftalmológicos: Por efecto anticolinérgico se pueden producir visión borrosa y diplopía; se han reportado casos de nistagmus, miopía aguda y de empeoramiento de glaucoma.

Otros: Se ha reportado la aparición de hiponatremia hasta en un 25% de los pacientes.

También hay reportes de epistaxis, hiperamonemia y encefalopatía (raras).

Interacciones medicamentosas

Farmacodinámicas

1. Con *depresores del SNC*: se potencia la sedación.
2. Con *antiácidos* y con *inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida, zonisamida)*: aumenta el riesgo de formación de cálculos renales.
3. Con *ácido valproico*: parece potenciarse el riesgo de hiperamoniemia acompañada o no de encefalopatía.
4. Con *metformina*: puede aumentar el riesgo de acidosis láctica ya que el topiramato disminuye los niveles de bicarbonato de sodio.

Farmacocinéticas

1. Con *carbamazepina, oxcarbazepina, difenilhidantoína y primidona*: puede disminuir el nivel plasmático del topiramato (40% con carbamazepina y 48% con difenilhidantoína), y aumentar el de carbamazepina (en un 20%).
2. Con *lamotrigina*: disminuye el nivel plasmático de lamotrigina.
3. Con *ácido valproico*: disminuye el *clearance* de topiramato en un 25%.
4. Con *digoxina* y *anovulatorios orales*: el topiramato disminuye el nivel plasmático de la digoxina y de los anticonceptivos estrogénicos, y por lo tanto su eficacia.

Intoxicación aguda

La sobredosis se puede asociar con acidosis metabólica, convulsiones, coma e incluso provocar la muerte. Si la ingestión fue reciente se debe realizar lavado gástrico o inducción del vómito. El carbón activado no adsorbe al topiramato, por lo que no se justifica su uso. El tratamiento es de sostén. El topiramato se elimina eficazmente del plasma a través de hemodiálisis.

Precauciones y contraindicaciones

Ver Precauciones y contraindicaciones generales de los antiepilépticos.

Debido a la depresión del SNC, se debe advertir al paciente que no conduzca vehículos ni maneje máquinas peligrosas durante el tratamiento.

Por el riesgo de nefrolitiasis se lo debe utilizar con precaución en pacientes con gota, disfunción paratiroidea, consumidores de antiácidos y de productos lácteos en abundancia, y se debe indicar la ingestión de abundante líquido.

Se debe advertir al paciente que reporte enseguida la aparición de dolor ocular o molestias visuales por el riesgo de empeoramiento de glaucoma.

Si aparecen síntomas de acidosis metabólica (hiperventilación, fatiga, anorexia, arritmias cardíacas, estupor) es necesario disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Como todos los medicamentos antiepilépticos, puede aumentar el riesgo de conductas o ideas suicidas.

Síndrome de discontinuación

Para evitar riesgos, se lo debe discontinuar lentamente (por ejemplo, de a 100 mg por semana), al igual que a todos los antiepilépticos.

Forma de uso

Se recomienda realizar un dosaje de bicarbonato sérico antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente, por si apareciera una acidosis metabólica.

En general, se comienza con 25 mg una o dos veces por día, que se pueden aumentar de a 25 o 50 mg cada 7 días hasta alcanzar una dosis de 200 a 400 mg/día. El inicio con dosis bajas y el aumento lento minimizan el riesgo de que aparezcan efectos adversos cognitivos. Los comprimidos no deben partirse.

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia

Embarazo: Este fármaco demostró ser teratogénico utilizado en altas dosis en animales de experimentación. El uso de topiramato durante el primer trimestre de gestación se asocia con una prevalencia de 1,4% de malformaciones del paladar (paladar hendido y labio leporino). También se han reportado hipospadias y anomalías de varios órganos. La acidosis metabólica que podría ocasionar el tratamiento con topiramato también puede disminuir la oxigenación y el crecimiento fetal, debilitar al feto de forma que no pueda superar el parto y llegar incluso a provocar la muerte fetal.

Lactancia: El topiramato se excreta en leche materna en una concentración baja, que no alcanza el 10% de la materna. Se considera compatible con la lactancia. Se deberá monitorear al bebé por la posible aparición de síntomas de toxicidad (diarrea, disminución del nivel de alerta, irritabilidad y disminución de la alimentación).

Ancianos: Si no existe patología renal, el *clearance* de topiramato no se modifica por la edad.

Niños: Está aprobado para su uso como antiepiléptico en niños mayores de 2 años.

Enfermedad hepática: En la enfermedad hepática moderada o severa se produce una disminución del *clearance* de topiramato de hasta un 26%, pero la disminución resultante del nivel plasmático no se ha considerado significativa.

Enfermedad renal: Debido a su eliminación preponderantemente por riñón, el *clearance* del topiramato se afecta marcadamente en presencia de enfermedad de este órgano, por lo cual en las personas con insuficiencia renal la dosis

del topiramato debe disminuirse a la mitad, y los aumentos de dosis deben espaciarse a cada 10 o 15 días. Dado que el topiramato es removido por diálisis, los días que esta se realiza se debería suplementar la dosis con una cantidad igual a la mitad de la dosis diaria, administrada en partes iguales al iniciar y al finalizar la sesión de diálisis.

Eficacia del topiramato en el trastorno bipolar

Hay evidencia negativa con respecto a la eficacia del topiramato para el tratamiento de la manía aguda, por lo que en la actualidad no se lo recomienda. En cuanto a la depresión bipolar aguda, aparentemente el topiramato solo puede ser recomendado para ser utilizado como coadyuvante en una tercera línea de tratamiento.

Para el tratamiento de mantenimiento, ante la falta de evidencia contundente con respecto a su eficacia, se lo considera un fármaco de tercera línea.



OTROS ANTIEPILÉPTICOS

Levetiracetam

Es un antiepileptico que se une con alta afinidad a la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), que está involucrada en la exocitosis de neurotransmisores. También parece inhibir negativamente la modulación del GABA asociada con Zn^{2+} , las corrientes de Ca^{2+} de tipo N dependientes del voltaje y la liberación de GABA.

En general, es bien tolerado; puede generar somnolencia, fatiga, mareos, infecciones del tracto respiratorio superior y síntomas neuropsiquiátricos como conducta agresiva y psicosis (causa más frecuente de abandono de tratamiento). Presenta como ventaja un bajo potencial de interacciones farmacológicas ya que no se metaboliza por el sistema del CYP450 ni es inductor enzimático.

En epilepsia se utiliza en una dosis de 500 mg dos veces por día, que, de acuerdo a la respuesta, se puede aumentar de a 500 mg dos veces por día cada 2 a 4 semanas hasta un máximo de 1500 mg dos veces por día. En el trastorno bipolar, las guías de tratamiento lo mencionan como un fármaco experimental para los episodios maníacos y sin utilidad para los depresivos.

Como todos los medicamentos antiepilepticos, puede aumentar el riesgo de conductas o ideas suicidas.

Tiagabina

Es un derivado del ácido nipecótico que inhibe, in vivo, la recaptación glial de GABA. No ha demostrado clara eficacia como estabilizador del ánimo. Se la utiliza en el tratamiento de la epilepsia, el dolor crónico y los trastornos de ansiedad.

Como todos los medicamentos antiepilépticos, puede aumentar el riesgo de conductas o ideas suicidas.

Zonisamida

Es un antiepiléptico que modula los canales de sodio voltaje dependientes, los canales de calcio tipo T, facilita la liberación de DA y 5-HT e inhibe a la enzima anhidrasa carbónica. En pacientes epilépticos produce disminución de peso dependiente de la dosis, por lo que se piensa que podría ayudar a reducir el aumento de peso producido por otros psicofármacos. Está en investigación en trastornos del ánimo.

Como todos los medicamentos antiepilépticos, puede aumentar el riesgo de conductas o ideas suicidas.

Eslicarbazepina

Estructuralmente similar a la carbamazepina, es el isómero activo del MHD (licarbazepina) de la oxcarbazepina. Su mecanismo de acción consiste en el bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes. La eslicarbazepina posee los mismos metabolitos que la oxcarbazepina. Se debe evitar la asociación de estos dos fármacos por el riesgo de toxicidad. La eslicarbazepina no está disponible en la Argentina.

Como todos los medicamentos antiepilépticos, puede aumentar el riesgo de conductas o ideas suicidas.



OTROS ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

Antipsicóticos

Los antipsicóticos (particularmente los atípicos) son drogas que tienen un amplio margen de utilización en el trastorno bipolar; la farmacología de estas drogas y su utilidad en esta patología se describen en el Capítulo 4*.

Benzodiazepinas

Son de utilidad principalmente para el tratamiento de la manía aguda o de síntomas de ansiedad o insomnio que acompañan al trastorno bipolar. Su farmacología y su utilidad en el trastorno bipolar se describen en el Capítulo 2**.

Hormona tiroidea

Si bien no se las ha estudiado en ensayos controlados y a gran escala, la T_3 o la T_4 son utilizadas a menudo para aumentar una respuesta parcial o para acelerar la aparición de mejoría en pacientes bipolares. Como coadyuvantes de estabilizadores del humor no siempre las respuestas agudas se mantuvieron en el tiempo, pero tendieron a ser más marcadas en mujeres que en hombres, y mayores con T_4 que con T_3 . Se ha observado que incluso los pacientes bipolares con niveles de TSH normales pueden beneficiarse con una terapia con tiroxina, y se postula que el rango "normal" de función tiroidea no toma en cuenta los efectos muy sutiles que la tiroides puede tener sobre la función cerebral;

*Ver ebook "Antipsicóticos"
**Ver ebook "Antidepresivos"

si así fuera, dosajes tiroideos “normales” podrían ser engañosos. Hay estudios que indican que, entre los pacientes en mantenimiento con litio y que tenían dificultades cognitivas y disminución de la energía, los niveles de TSH, a pesar de estar dentro del rango normal, eran significativamente inferiores a los de aquellos pacientes que no presentaban esos síntomas. La administración de hormona tiroidea suplementaria (generalmente como T_4) puede mejorar las funciones cognitivas, aumentar la energía y la sensación de bienestar general.

Algunos autores plantean la utilidad de las hormonas tiroideas para el tratamiento de los episodios con síntomas mixtos resistentes, pero es necesario que se realicen estudios que avalen esta indicación. La dosis utilizada de T_4 se encuentra entre 30 y 50 $\mu\text{g}/\text{día}$, habitualmente como coadyuvante del litio solo o junto con algún otro estabilizador del ánimo, y en general es bien tolerada. Se propone que si se utiliza la potenciación con esta hormona se debe evitar que los niveles de TSH desciendan a menos de 0,35 mUI/ml, porque la supresión de TSH a largo plazo podría asociarse con osteoporosis.

Pramipexol

El pramipexol es un agonista dopaminérgico no ergotamínico de los receptores D_2 y D_3 (presenta más afinidad por los receptores D_3 que por los D_2), con efecto neuroprotector y efectos benéficos en la arquitectura del sueño, que se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El rango de dosis es de 0,375 a 4,5 mg/d. Se debe comenzar con una dosis de 0,375 mg una vez al día e incrementarla a intervalos de 5 a 7 días (en comprimidos de liberación prolongada).

El pramipexol presenta una biodisponibilidad oral del 90%, con escaso efecto de primer paso hepático. El pico plasmático se alcanza en 6 horas. La unión a proteínas es del 15%. Se metaboliza en hígado solo el 10%; el 90% restante se elimina inmodificado por orina.

Como efectos adversos presenta una alta incidencia de náuseas, sedación (que puede ser muy intensa y precipitar que el paciente se duerma abruptamente mientras realiza alguna actividad), hipotensión ortostática, mareos y disquinesias orofaciales. Hay reportes de conducta compulsiva e impulsiva (sensación de urgencia de realizar compras, gastar mucho dinero, urgencia sexual, atracones y juego compulsivo) y síntomas psicóticos (alucinaciones, conducta desorganizada, agresividad, ideación delirante).

Entre las interacciones farmacológicas relevantes es importante recordar que el uso conjunto de pramipexol y antagonistas dopaminérgicos disminuye la efectividad del pramipexol (por combinación de fármacos con efecto opuesto).

El pramipexol resulta útil en la depresión bipolar y unipolar, solo o en combinación con ATC o ISRS, pero se ubica en una tercera línea de tratamiento. Un estudio a doble ciego mostró una mejoría del 60% en pacientes bipolares tipo II en fase depresiva, cuando se agregó pramipexol al tratamiento con litio.

También hay reportes de eficacia cuando se agregó pramipexol al tratamiento de pacientes con depresión refractaria. Se ha observado un efecto beneficioso de los síntomas depresivos en algunos pacientes con enfermedad de Parkinson.

Con respecto a su utilización en el embarazo, no se conoce su efecto en humanos; por tal motivo, es preferible evitarlo durante la gestación. No hay datos sobre su empleo durante la lactancia, pero, por su posibilidad de provocar una inhibición de la secreción de prolactina, es preferible no utilizarlo.

En las guías de tratamiento del trastorno bipolar se ubica al pramipexol como un fármaco de tercera línea en combinación con litio en el tratamiento de la depresión bipolar.

Modafinilo (NbN: inhibidor de recaptación (DAT). D-RI)

El modafinilo es un fármaco promotor del despertar que se utiliza como tratamiento en la narcolepsia, en el trastorno del sueño por turnos de trabajo rotativos y para disminuir la excesiva somnolencia diurna en pacientes con el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. El mecanismo preciso por el cual provoca la estimulación del despertar no se conoce. Si bien tiene un conjunto de acciones similares a los psicoestimulantes y las anfetaminas, su perfil de acciones farmacológicas es diferente.

El modafinilo provoca un bloqueo de la recaptación de DA y como consecuencia aumenta la concentración de este neurotransmisor, especialmente en las regiones hipotalámicas relacionadas con la regulación del ciclo sueño-vigilia. Aumenta la concentración de histamina en cerebro (por liberación de histamina de las neuronas del núcleo túbulo mamilar hipotalámico).

Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, ansiedad, nerviosismo, insomnio, sequedad de boca, diarrea, náuseas, anorexia, faringitis, rinitis, hipertensión y palpitaciones. Se han reportado algunos efectos adversos graves en pacientes tratados con modafinilo, como, por ejemplo, cambios isquémicos transitorios en el ECG en pacientes con prolapso de la válvula mitral o hipertrofia ventricular izquierda, síntomas de viraje a la hipomanía y manía, alucinaciones e ideación suicida, reacciones dermatológicas severas (Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome DRESS), angioedema, reacciones anafilactoides y reacciones de hipersensibilidad multiorgánicas. En cuanto al peso, el modafinilo usualmente no produce aumento de peso.

La dosis habitual es de 200 mg/día en una toma matinal (el rango de dosis es de 100 a 400 mg/d). El modafinilo se metaboliza en hígado, tiene una T_{1/2} de 10 a 12 horas y se excreta por riñón. Inhibe el CYP450 2C19 e induce al CYP450 3A4 (y levemente al CYP450 1 A2 y 2 B6). Puede autoinducir su metabolismo por la inducción del CYP3A4.

Como interacciones farmacológicas, puede aumentar los niveles séricos de las drogas metabolizadas por el CYP2C19 (diazepam, difenilhidantoína, propra-

nolol, omeprazol, clorimipramina). También puede aumentar los niveles plasmáticos de sustratos del CYP2D6 (ATC e ISRS). El modafinilo puede disminuir la concentración de los sustratos del CYP3A4, como el etinilestradiol (con lo cual los anticonceptivos orales que contengan etinilestradiol pueden perder eficacia), la ciclosporina y el triazolam. Los fármacos que producen inducción o inhibición del CYP3A4 pueden modificar los niveles de modafinilo.

El modafinilo no ha sido estudiado suficientemente en el embarazo. Estudios en animales demostraron efectos adversos. Hay reportes de retardo del crecimiento intrauterino y aborto espontáneo en mujeres que tomaban modafinilo y armodafinilo. Se sugiere no utilizarlo en mujeres embarazadas. Lo mismo sucede con respecto al uso durante la lactancia.

El modafinilo puede mejorar la fatiga residual y la sedación provocada por antidepresivos. Puede mejorar la función ejecutiva, disminuir la somnolencia, mejorar la concentración, el humor y la motivación. Algunos estudios abiertos han demostrado utilidad en el tratamiento de la depresión con síntomas atípicos.

Algunas guías de tratamiento del trastorno bipolar proponen su utilidad como coadyuvante en la depresión bipolar, en una tercera línea de tratamiento, ya que reduce la fatiga y la sedación excesiva propia de este cuadro. De todas maneras, los resultados de diversos estudios que evaluaron la eficacia del modafinilo en el tratamiento de la depresión han arrojado resultados contrapuestos.

Armodafinilo (R enantiómero de modafinilo)

El armodafinilo presenta las mismas propiedades farmacodinámicas que el modafinilo. Tiene las mismas indicaciones que el modafinilo y presenta el mismo comportamiento con las enzimas del CYP450. El perfil de reacciones adversas es también similar.

Las principales diferencias son farmacocinéticas: el armodafinilo tiene una T_{1/2} más prolongada, de 15 horas, con lo cual mantiene su efecto por más tiempo durante el día. El rango usual de dosis es de 150 a 250 mg/d. Si se lo compara con los psicoestimulantes, el armodafinilo presenta menor potencial de abuso. Algunos autores proponen su utilidad como coadyuvante en la depresión bipolar, como el modafinilo, ubicándose en una tercera línea de tratamiento.

Ácidos grasos poliinsaturados omega 3

Los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 se pueden obtener de la dieta o sintetizarse a partir del ácido graso esencial ácido alfa linoleico (ALA, por su sigla en inglés). En el organismo los ácidos grasos desempeñan diferentes roles fisiológicos; son importantes en la estructura de las membranas celulares y son esenciales para las funciones cerebrales y la transmisión de los impulsos nerviosos. El principal ácido graso poliinsaturado de cadena larga omega 3 (cuya sigla en

inglés es PUFA) en la membrana neuronal es el ácido docosahehexaenoico (DHA). El DHA es necesario para la estructura de las membranas celulares e influye en la señalización de eventos que son esenciales para la diferenciación y supervivencia neuronal. Hay evidencia que sugiere que los PUFA están involucrados en la vía de señalización de BDNF/tirosina kinasa. Como ya se ha mencionado, varios estabilizadores del humor aumentan los niveles de BDNF. Una vía de exploración para el mecanismo de los efectos neuropsiquiátricos de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 es la modulación de la estructura de la membrana celular y la señalización celular; otra involucra al sistema inmune.

La capacidad para sintetizar DHA a partir de ALA es mayor en el cerebro que se está desarrollando que en el cerebro maduro, por lo que se considera que la dieta es la mejor vía para mantener buenos niveles de DHA en el cerebro adulto. Una cantidad de estudios en animales han demostrado efectos transgeneracionales de la composición dietaria, particularmente del contenido de grasa. Aún no están claras las implicancias de estos hallazgos en humanos.

La investigación epidemiológica y bioquímica muestra evidencia bastante convincente de una asociación entre el trastorno bipolar y una disminución en la cantidad o la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega 3. En general, se encontraron niveles más bajos de omega 3 en la sangre y el tejido cerebral post mortem de pacientes con trastorno bipolar. Aunque la causa no está clara, se ha involucrado este dato como un factor de riesgo prevenible para la recurrencia de trastornos afectivos.

Hasta ahora los resultados de los estudios realizados con estos ácidos grasos como tratamiento en el trastorno bipolar han arrojado resultados variables. En general, los PUFA omega 3 parecen ser más eficaces para mejorar los síntomas depresivos que los maníacos. De modo consistente con esto, varios meta-análisis los encontraron eficaces como tratamiento coadyuvante para la depresión unipolar y bipolar.

Varias cuestiones quedan por dilucidar más allá de si son eficaces. Por ejemplo, si para que produzcan beneficios en la salud cardiovascular parece ser necesaria una suplementación a largo plazo, podría ser probable que para obtener máximos beneficios sobre la salud mental también se necesiten períodos similares, de meses a años. Entonces el tiempo y también las dosis adecuadas quedarían por determinarse. Por otro lado, los estudios que han demostrado eficacia de los ácidos grasos omega 3 sobre el placebo generalmente incluyeron una relación más alta de EPA (ácido eico-sapentanoico) con relación al DHA. Pero, paradójicamente, como ya se ha dicho, el DHA es el principal ácido graso omega 3 del cerebro y ha sido el foco de varios estudios preclínicos, y la monoterapia tanto con DHA como con EPA para trastornos del humor no ha sido demasiado estudiada en ensayos clínicos en humanos. Otras interesantes preguntas que quedan por responder podrían ser si se pueden identificar subpoblaciones de pacientes que sean particularmente respondedoras al tra-

tamiento con ácidos grasos omega 3, y si se puede ajustar a medida la dosis o la relación EPA : DHA para cada individuo en base a los hábitos dietarios y los polimorfismos genéticos del metabolismo de los omega 3. Por el momento, parece razonable usarlos como coadyuvantes (en dosis de 1 a 2 g por día) en pacientes con depresión bipolar y enfermedad cardiovascular, ya que serían beneficiosos para ambas condiciones.

Bloqueantes de los canales de calcio

Hace tiempo hubo un gran entusiasmo con la posibilidad de utilizar estos fármacos como agentes antimaníacos, pero posteriormente el interés fue disminuyendo debido a que no se encontró la eficacia sospechada.

Verapamilo

Es una fenilalquilamina. Estudios abiertos y reportes preliminares de algunos estudios controlados sugirieron que podría ser eficaz en el tratamiento de la manía aguda, pero esto no pudo ser demostrado en un estudio controlado y a doble ciego. Las dosis habitualmente utilizadas son de 120 a 480 mg/día; los efectos adversos más reportados fueron constipación, vértigo, trastornos en la conducción cardíaca e hipotensión arterial. Puede presentar interacciones con el litio y con la carbamazepina. En algunas guías actuales de tratamiento del trastorno bipolar se señala al verapamilo como un fármaco no recomendado en el tratamiento de la manía.

Nimodipina, amlodipina e isradipina

Son dihidropiridinas. La más estudiada es la nimodipina, en dosis de hasta 60 mg tres veces por día, y hay reportes, estudios abiertos y datos preliminares de ensayos controlados que sugieren eficacia en el trastorno bipolar. Incluso se sugiere que las dihidropiridinas podrían ser más eficaces que el verapamilo en el tratamiento de la depresión y del ciclado rápido, sobre todo en pacientes con ciclado ultradiano. Además, es interesante prestarle atención al rol de las dihidropiridinas en las funciones cognitivas, ya que se encontró que la nimodipina es una de las pocas drogas que aumentan en LCR los niveles de STH, un neuropéptido que está disminuido en forma permanente en la enfermedad de Alzheimer y en forma transitoria durante los episodios activos de depresión y de esclerosis múltiple. Estos datos no se han podido comprobar en el tratamiento de los pacientes bipolares. Es así que los bloqueantes de los canales de calcio ya no figuran en las principales guías de tratamiento.

Tamoxifeno

El tamoxifeno es un fármaco antagonista de los receptores estrogénicos centrales y periféricos, que además tiene la propiedad de inhibir la proteinkinasa C (PKC) a nivel central. Por esta razón es que despertó interés su estudio en el tratamiento del trastorno bipolar, ya que la inhibición de la PKC es un

denominador común con el mecanismo de acción del litio. El tamoxifeno ha demostrado evidencia preliminar de eficacia como coadyuvante del litio en el tratamiento de la manía aguda, en varios ensayos, aunque con un número limitado de pacientes, en dosis de 40 a 80 mg/d. Se lo considera un fármaco de tercera línea en las guías de tratamiento del trastorno bipolar.

Medroxiprogesterona

La medroxiprogesterona ha demostrado utilidad como coadyuvante del litio en los pacientes con manía aguda refractaria al tratamiento, en una tercera línea de tratamiento.

Alopurinol

El alopurinol es un fármaco inhibidor de la enzima xantino oxidasa que se utiliza en el tratamiento de la hiperuricemia y la gota. Ejerce su acción al disminuir la producción de ácido úrico por inhibir la degradación de las purinas. El empleo de este fármaco en el tratamiento de la fase maníaca del trastorno bipolar se basa en que se ha observado que en los pacientes bipolares el ácido úrico se encuentra incrementado durante los episodios maníacos. Algunos grupos de investigadores han formulado una hipótesis purinérgica del trastorno bipolar, que propone que en este trastorno habría un aumento del *turnover* de adenosina a nivel central. La adenosina presenta propiedades inhibitorias en el SNC, como sedación, efecto anticonvulsivante y anti *kindling*. La reducción en la actividad de la adenosina (en los receptores A1) a nivel central podría traer como consecuencia cambios en los sistemas de neurotransmisores involucrados en la fisiopatología del trastorno bipolar, especialmente en la fase maníaca.

Además, las sales de litio (la piedra angular del tratamiento del trastorno bipolar) fueron originalmente estudiadas para disminuir la concentración de ácido úrico en el tratamiento de la gota. Algunos estudios doble ciego controlados contra placebo demostraron eficacia del alopurinol como coadyuvante del litio y el haloperidol en el tratamiento de la manía aguda en pacientes refractarios, mientras que otros trabajos hallaron resultados no concluyentes. Debido a que el alopurinol puede causar hepatomegalia y reacciones dermatológicas severas, su empleo permanece reservado solo para pacientes no respondedores luego de haber sido tratado con los fármacos de la tercera línea de tratamiento.

Otras líneas de investigación

Pregnenolona

La pregnenolona es un neuroesteroide endógeno que podría tener utilidad en el tratamiento de la depresión bipolar. Se ha ensayado en dosis de 250 mg en dos tomas diarias, con resultados poco concluyentes.



INDICACIONES DE LOS ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

Trastorno bipolar

Con una prevalencia del 1% en los EE.UU. (o mucho mayor si se toman en cuenta las presentaciones “suaves” del trastorno bipolar, o el “espectro bipolar”), el trastorno bipolar es una enfermedad debilitante asociada con una severa morbilidad e incluso mortalidad. Hace más de medio siglo se revolucionó su terapéutica con el descubrimiento de los beneficios del litio. Pero, en los últimos años, las opciones farmacológicas para el tratamiento del trastorno bipolar se han expandido rápidamente, y también ha cambiado el reconocimiento de la enfermedad, incluyéndose hoy dentro de este diagnóstico presentaciones progresivamente más alejadas del cuadro clínico típico. Así es como los psiquiatras nos enfrentamos a decisiones diagnósticas y elecciones terapéuticas cada vez más complejas. Uno de los mayores dilemas que enfrentamos es cómo elegir entre los varios fármacos que se usan para tratar este trastorno, que no siempre han sido realmente probados empíricamente en ensayos controlados y randomizados. Además, existen pocos estudios que comparen las distintas medicaciones entre sí.

Debido a las complejidades y a la distinta manera de tratar cada una de las fases del trastorno bipolar se las describirá por separado. La eficacia de cada uno de los agentes en cada fase fue mencionada con la farmacología de la droga.

Manía aguda

En el tratamiento farmacológico de la manía aguda es importante lograr un rápido control de la agitación, la agresión y la impulsividad. El tratamiento de elección será alguno de los fármacos estabilizadores del ánimo más estuda-

dos y con eficacia en la manía, como el litio o el ácido valproico, y en segunda línea se encuentra la carbamazepina. Se puede decidir en base a los predictores de respuesta mencionados para cada fármaco. Debido a que todos ellos tienen latencia para el efecto, si el cuadro es severo se pueden utilizar transitoriamente otras medicaciones para calmar al paciente mientras transcurre el período de latencia del estabilizador del ánimo. Así se puede agregar al plan de medicación una benzodiazepina (ver Capítulo 3)* o un antipsicótico, preferentemente de segunda generación, que también se encuentran entre los medicamentos de primera línea (olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, asenapina, paliperidona, cariprazina, ziprasidona) (ver Capítulo 4)**. El haloperidol también resulta eficaz para el tratamiento de la manía, pero se ubica en una segunda línea de tratamiento. Si el paciente estaba tomando algún antidepresivo, se lo debe discontinuar. Si el episodio maniaco aparece en un paciente que ya estaba tomando algún estabilizador del ánimo será necesario revisar el cumplimiento de la medicación, aumentar la dosis si fuera posible y agregar alguna benzodiazepina y/o antipsicótico hasta que el cuadro ceda. Si el cumplimiento era correcto y no es posible aumentar la dosis, deberá sumarse otro estabilizador del ánimo para potenciar el efecto, y revisar posteriormente cómo se continuará el tratamiento. Es bastante frecuente que el paciente maniaco no responda a un solo estabilizador del ánimo utilizado correctamente durante unas semanas, siendo necesario en esos casos recurrir a combinaciones de antimaníacos. Las posibilidades de combinación son muy numerosas, teniendo en cuenta que se pueden asociar litio con algún antiepiléptico, antiepilépticos entre sí, y cualquiera de ellos con antipsicóticos (como ya se dijo, preferentemente atípicos). Es imprescindible tener presentes las interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas entre las drogas que se utilicen, para evitar la iatrogenia.

Como ya se mencionó, los síntomas psicóticos que aparecen durante un episodio maniaco suelen responder a los estabilizadores del ánimo con efecto antimaníaco, pero es frecuente que los psiquiatras agreguen en estos casos un antipsicótico (en general atípico) al estabilizador.

Hipomanía

El tratamiento se realiza también con un estabilizador del ánimo en dosis adecuadas; en estos pacientes, generalmente, se puede esperar que transcurra la latencia del estabilizador del ánimo sin necesidad de agregar otros fármacos.

*Ver ebook "Ansiolíticos, sedantes e hipnóticos"

**Ver ebook "Antipsicóticos"

Depresión bipolar

Como ya se describió al revisar la eficacia de cada estabilizador del ánimo sobre la depresión bipolar, es claro que la mayoría de estas drogas son mejores antimaníacos que antidepresivos. Los estabilizadores del ánimo para los que existe mayor evidencia de eficacia antidepresiva son el litio y la lamotrigina. Por lo tanto, cuando un paciente bipolar se deprime es probable que el estabilizador del ánimo solo (o la combinación de más de un estabilizador) no sea suficiente, y se tenga que evaluar la posibilidad de agregar un antidepresivo. Cuando la depresión bipolar aparece en un paciente que está en tratamiento de mantenimiento con litio, lo primero que se debe hacer es controlar la litemia (y aumentarla, si es posible, hasta por lo menos 0,8 mmol/l) y revisar la función tiroidea. Si está en tratamiento con otro estabilizador del ánimo, también se debe optimizar la dosis y, en todos los casos, esperar 2 a 3 semanas la aparición de la mejoría. Si esta no aparece, o si la depresión es tan severa que no es posible esperar, se puede agregar un antidepresivo o aplicar TEC. Está claro que el uso de antidepresivos plantea el riesgo de inducir un viraje a la manía y/o acelerar la velocidad del ciclado, por lo que se reserva su utilización para las depresiones más severas, siempre acompañados por un estabilizador del humor y durante un tiempo mucho más breve que en la depresión unipolar. Se debe priorizar el uso de alguno con menor riesgo de viraje a la manía (ver Capítulo 2)*. Además, no debe olvidarse el recurso de la psicoterapia para el tratamiento de la depresión. Con respecto a los antipsicóticos, la monoterapia con quetiapina o lurasidona se ubica actualmente en la primera línea de tratamiento, mientras que la cariprazina y la olanzapina en combinación con fluoxetina se encuentran en un nivel inferior (ver Capítulo 4)**. Otros fármacos que han demostrado cierta eficacia como coadyuvantes son el modafinilo (y su R enantiómero armodafinilo), el pramipexol y la suplementación dietaria con los ácidos grasos poliinsaturados omega 3.

Episodios con síntomas mixtos

En el DSM-5 se ha suprimido la denominación de episodios mixtos, y se ha reemplazado por la caracterización de los episodios maníacos o depresivos “con características mixtas”, cuando aparecen en ellos síntomas de la polaridad opuesta. Estos episodios en los que se presentan, al mismo tiempo, síntomas de manía y de depresión, responden mejor habitualmente a los antiepilépticos que al litio. El diagnóstico diferencial con un episodio depresivo unipolar con ansiedad o irritabilidad es importante, particularmente cuando son prominentes los síntomas depresivos, porque los antidepresivos empeoran los episodios mixtos.

*Ver ebook “Antidepresivos”

**Ver ebook “Antipsicóticos”

Continuación y mantenimiento en el trastorno bipolar

Algunos autores engloban el tratamiento de continuación dentro del tratamiento de mantenimiento. Esta fase abarca aproximadamente los 2 meses posteriores a un episodio agudo hipomaniaco, maniaco o depresivo (recordar incluir los que presentan síntomas mixtos), y durante este tiempo el paciente todavía presenta un alto riesgo de recaída. Por eso, es un período durante el que se recomienda continuar con la misma medicación y en la misma dosis que fue efectiva en el tratamiento del episodio agudo.

En el trastorno bipolar el tratamiento de mantenimiento tiene múltiples objetivos, entre los que se encuentran algunos esenciales como disminuir la frecuencia y/o la severidad de los episodios agudos. La eficacia de cada uno de los estabilizadores en el tratamiento de mantenimiento se ha revisado al describir la farmacología de las drogas. La mayoría parece ser más eficaz para prevenir manías que depresiones, con excepción de la lamotrigina, que ha demostrado mayor eficacia para prevenir depresiones que manías.

Hay cierto consenso en iniciar tratamiento de mantenimiento luego de la remisión de un episodio maniaco, y en considerar iniciarlo cuando se trata de un trastorno bipolar tipo II, dado que en esta población se hicieron menos estudios que en los bipolares I, debido a que estos pacientes presentan síntomas durante más del 50% de sus vidas, y el riesgo de suicidio es elevado en ellos. Está bastante clara la indicación de tratamiento de mantenimiento de por vida cuando los pacientes tuvieron dos o más episodios maniacos, o si hubo un solo episodio maniaco pero fue severo, y/o hay una historia familiar significativa de trastorno bipolar o de trastorno depresivo mayor. Si hubo un solo episodio maniaco y no hay historia familiar de trastornos afectivos, se puede considerar disminuir y posteriormente discontinuar la medicación luego que el paciente haya permanecido asintomático por lo menos seis meses, y siempre que la severidad de ese único episodio, de los factores ambientales y de la historia prodrómica no sugieran un alto riesgo de recaída.

Como pauta general, el tratamiento de mantenimiento se continúa con los fármacos que fueron útiles en el control del episodio agudo; por eso es importante ir teniendo en cuenta la profilaxis cuando se eligen los fármacos para tratar el episodio agudo, y aquí es de ayuda el concepto de polaridad predominante. Por ejemplo, si para tratar un episodio agudo maniaco se usó un fármaco como el ácido valproico que no es de primera línea para prevenir recurrencias de la polaridad opuesta (depresión) y estas fueran frecuentes en el paciente en cuestión, sería recomendable considerar agregar o cambiar a algún otro fármaco de primera línea en la profilaxis de esos episodios.

Mantenimiento en pacientes con ciclado rápido: este tema merece alguna consideración en particular, ya que son pacientes que, en general, tienen peor respuesta al tratamiento y pronóstico. Es muy importante evaluar si existen

condiciones médicas que puedan estar contribuyendo, como hipotiroidismo o abuso de sustancias, incluido el alcohol. También es vital discontinuar los antidepresivos en caso de que el paciente esté tomando alguno. La remisión de un episodio en el contexto de un ciclado rápido podría responder más a la evolución de la enfermedad que al tratamiento. El objetivo del tratamiento será entonces prevenir las recurrencias. El tratamiento inicial en el caso de que la polaridad predominante sea depresiva, se puede intentar con quetiapina. Como alternativa frente a la falta de respuesta se puede intentar lamotrigina, litio o ácido valproico. Por el contrario, si la polaridad predominante es hipomaníaca o maníaca (o con síntomas mixtos), se puede intentar la monoterapia con antipsicóticos atípicos (risperidona, aripiprazol u olanzapina) o divalproato. Si no hay respuesta, se puede cambiar a litio, quetiapina, haloperidol o carbamazepina. Pero es muy frecuente que se tenga que recurrir a la combinación de más de un estabilizador (en lo posible entre los mencionados). Se propone no diagnosticar al paciente como no respondedor de manera demasiado precoz, ya que algunos de ellos pueden tardar hasta un año en estabilizarse. En los casos con un curso muy refractario se ha propuesto considerar la potenciación con levotiroxina (aunque no haya disminución de tiroxina en plasma) o la monoterapia con clozapina.

Combinación de estabilizadores del ánimo en el trastorno bipolar

En la práctica clínica los psiquiatras a menudo utilizan regímenes combinados para tratar a los pacientes con trastorno bipolar. En los últimos años, la opinión de los expertos ha ido virando hacia una posición que favorece este uso en función de una mayor evidencia de la complejidad de dimensiones y subtipos de enfermedad que se deben manejar en esta patología. Como la mayoría de los pacientes con trastorno bipolar requiere varios fármacos para estabilizarse, se sugiere que el uso de más de un estabilizador puede:

- aumentar la eficacia aguda,
- mejorar la evolución a largo plazo,
- disminuir la exposición a antidepresivos, neurolépticos y benzodiazepinas, y
- permitir la utilización de menores dosis de cada droga, con la consiguiente disminución de efectos adversos provocados por cada una.

Obviamente, se deben tener muy en cuenta todas las interacciones que pueden producirse con las asociaciones; desafortunadamente hay pocos estudios controlados que comparen la eficacia y la seguridad de combinar múltiples estabilizadores del ánimo, por lo que hay que basarse, principalmente, en la experiencia clínica y en los reportes anecdóticos. En realidad, muchos pacientes con trastorno bipolar finalmente son tratados con complejos regímenes de medicación que incluyen estabilizadores del ánimo, antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos. Las medicaciones múltiples son más la regla que la excepción en el tratamiento del trastorno bipolar, y los expertos estiman que los pacientes reciben en promedio 3,5 medicaciones al mismo tiempo.

Como ya se ha mencionado, los estabilizadores del ánimo actúan no solo sobre los neurotransmisores y los segundos mensajeros, sino también a nivel de la expresión de los genes. Se ha conceptualizado al trastorno bipolar como un campo de batalla donde se enfrentan fuerzas que hacen que la enfermedad necesite estar siendo constantemente controlada. En algunas personas con un menor grado de vulnerabilidad genética o experiencial, o con un mayor grado de soporte social y fortaleza de los factores endógenos adaptativos, esto puede ser relativamente fácil de alcanzar con un solo estabilizador del ánimo. Pero cuando esto no es posible, se requieren abordajes multimodales, farmacológicos y psicológicos.

Algunas de las posibilidades para combinar estabilizadores del humor serían:

- Como ya se mencionó, incorporar al plan de medicación de mantenimiento algún fármaco con eficacia en la polaridad predominante de la enfermedad si los que se usaron para el tratamiento del episodio agudo no eran los más indicados (ver Continuación y mantenimiento en el trastorno bipolar).
- Apuntar a los componentes de la enfermedad que no respondieron al tratamiento que se esté realizando (por ejemplo, si el paciente continúa con trastornos del sueño sería prioritario utilizar los estabilizadores del ánimo más sedantes).
- Revisar el esquema de la enfermedad a lo largo de la vida, para diferenciar patrones de respuesta clínica parcial que requieren potenciación, de otros patrones para los que convendría discontinuar y cambiar de drogas.
- En la medida en que se diluciden los mecanismos de acción de los estabilizadores del ánimo se podrán combinar agentes con posibles mecanismos de acción distintos, en un intento por abordar mejor alteraciones neurobiológicas críticas que continúan sin mejorar.
- En los tratamientos combinados es conveniente titular los fármacos para obtener una respuesta clínica con mínimos efectos adversos; se podría lograr que el paciente esté bien con dosis subumbrales para los efectos adversos importantes que se ven típicamente con las dosis utilizadas en una monoterapia.

Depresión unipolar

Los estabilizadores del ánimo no son eficaces por sí solos para el tratamiento de la depresión unipolar. Sí pueden utilizarse para potenciar a los antidepresivos (este uso se describe en el Capítulo 2)*. El litio puede ser eficaz como monoterapia para tratar a pacientes deprimidos que en realidad son bipolares I que aún no han tenido su primer episodio maníaco (ver Predictores de riesgo en el Capítulo 2)*; más aún, se ha reportado eficacia para este fármaco en pacientes con trastorno depresivo mayor cuyas depresiones tienen un marcado ciclado.

*Ver ebook "Antidepresivos"

Ciclotimia

El litio puede ser eficaz, aunque menos contundentemente que en el trastorno bipolar. Al igual que con los que tienen ciclado rápido, no se debe dar por fracasado el intento de tratamiento demasiado pronto, ya que estos pacientes también pueden tardar un año o más en responder. Se postula que las dosis y las litemias son más bajas que las que se utilizan en el trastorno bipolar (0,4 a 0,6 mmol/l). El ácido valproico también podría ser eficaz, y como ya se mencionó, incluso con valproemias inferiores a 50 µg/ml.

Trastorno esquizoafectivo

Los estabilizadores del ánimo se utilizan para tratar los síntomas afectivos de tipo bipolar que se pueden observar en esta patología, prestando atención a las interacciones con los antipsicóticos que también se utilicen. Los antipsicóticos atípicos, con efecto antipsicótico y estabilizador del humor, son una importante alternativa de tratamiento (ver Capítulo 4)*.

Esquizofrenia

En la esquizofrenia el litio, utilizado junto con antipsicóticos, podría mejorar modestamente la ansiedad y los síntomas afectivos, pero no los síntomas psicóticos nucleares, y algunos estudios no muestran ningún beneficio.

El ácido valproico, aunque la información a partir de estudios sistemáticos es limitada, también podría servir para tratar la agresión en la esquizofrenia (utilizado conjuntamente con antipsicóticos), pero si es así probablemente sea un beneficio a corto y no a largo plazo, por lo que se lo debe retirar cuando el paciente se tranquiliza. Se ha ensayado el agregado de topiramato al tratamiento con un antipsicótico en pacientes con esquizofrenia resistente con resultados positivos (mejoría en los síntomas positivos y negativos). La lamotrigina también se ha probado como potenciadora del tratamiento antipsicótico en pacientes no respondedores, con resultados menos concluyentes.

Trastornos de la conducta alimentaria

En un estudio realizado contra placebo en pacientes con bulimia nerviosa, el topiramato en dosis de 100 mg/día demostró mayor eficacia para disminuir los atracones, los días de purga y el anhelo por hidratos de carbono. También, en una dosis de alrededor de 200 mg/día, demostró eficacia en disminuir la frecuencia de atracones, la severidad de la enfermedad y en mejorar el IMC en pacientes con trastorno por atracones, pero el estudio tuvo una alta tasa de abandonos. El topiramato (en dosis entre 75 a 200 mg/día) tiene lugar en el tratamiento de la bulimia luego de los antidepresivos ISRS.

*Ver ebook "Antipsicóticos"

El topiramato y la zonisamida son antiepilépticos que son útiles en el tratamiento de los pacientes obesos con trastorno por atracones. De todas formas, es preciso recalcar que el tratamiento de estos pacientes es complejo y multidimensional, e incluye un equipo de profesionales de diversas disciplinas.

Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos

Alcohol

La carbamazepina, el ácido valproico y la gabapentina han sido utilizados en el tratamiento de la abstinencia alcohólica. Si bien su eficacia ha resultado mayor que el placebo, la evidencia es insuficiente para sostener que son superiores a las benzodiazepinas en cuanto a la prevención de convulsiones. Los antiepilépticos tienen la ventaja de que pueden ser utilizados en vez de benzodiazepinas en pacientes en los que se teme que hagan abuso de estas últimas, ya que no son fármacos con potencial de abuso.

La carbamazepina podría reducir los síntomas de abstinencia alcohólica y potencialmente limitar la ingesta de alcohol luego de la detoxificación. Se comienza con 200 mg 3 o 4 veces por día, pero se puede disminuir la dosis inicial si causa efectos adversos. Esa dosis se mantiene durante 2 días, y luego se la empieza a disminuir a lo largo de los 3 o 4 días siguientes. Si los síntomas no se controlan solo con el antiepiléptico, se hará necesario el agregado de una benzodiazepina (ver Capítulo 3)*.

El ácido valproico se utiliza preferentemente como divalproato de sodio para mejorar la tolerabilidad digestiva. Se lo indica una vez que aparecieron los síntomas, en una dosis de 500 mg 2 veces por día, aunque algunos pacientes necesitan 3 tomas diarias. La dosis del segundo día debe ser la misma o un poco más alta si los síntomas empeoran. A partir de allí la dosis estará determinada por el curso clínico, con lo cual si el paciente mejora se hará una disminución y retiro gradual o se irá aumentando a dosis mayores en aquellos pacientes más refractarios. La mayoría de los pacientes pueden ser detoxificados en 4 a 7 días.

El rol para la gabapentina queda limitado a la abstinencia alcohólica leve. Su uso comienza también después de que aparecieron los síntomas, con 400 mg 3 a 4 veces por día. Al día siguiente se utilizará la misma dosis y a partir de allí se comenzará a reducirla para retirarla gradualmente a lo largo de 3 a 4 días.

La gabapentina es otro fármaco que podría ser de utilidad en la abstinencia alcohólica.

El topiramato, además de disminuir los síntomas de abstinencia, en dosis estudiadas desde 75 hasta 300 mg/día parece ser eficaz para disminuir la ingesta de alcohol en pacientes con dependencia a esta sustancia.

*Ver ebook "Ansiolíticos, sedantes e hipnóticos"

También se han estudiado la tiagabina y la lamotrigina para la abstinencia alcohólica con resultados alentadores.

Cocaína

Algunos estudios realizados contra placebo sugieren que el topiramato podría ser beneficioso también para ayudar en el tratamiento de la adicción a cocaína. En cuanto a las dosis y forma de uso se puede mencionar, por ejemplo, que en uno de ellos los pacientes tenían que estar sobrios durante 3 días antes de comenzar porque el topiramato podría empeorar los síntomas agudos de abstinencia a cocaína; luego se comenzó con 25 mg, aumentando de a 25 mg por semana hasta llegar a 200 mg/día. Tanto la rama placebo como los que tomaban topiramato recibían psicoterapia. Al cabo de 13 semanas el 59% de los pacientes con topiramato estaba en abstinencia, comparado con el 26% de los que recibían placebo.

Trastornos de la personalidad

La literatura científica está bastante dividida en cuanto a opiniones sobre la utilidad los estabilizadores del ánimo para el tratamiento de la labilidad afectiva, la inestabilidad emocional y el descontrol conductual que se observan en pacientes con trastornos de la personalidad, especialmente el trastorno límite. Un motivo que dificulta la interpretación de los datos es que los individuos que responden a un estabilizador del humor podrían tener un trastorno del estado del ánimo comórbido, o simplemente un trastorno del estado del ánimo cuyas manifestaciones se confundieron con las de un trastorno de personalidad. Una revisión Cochrane de 2010 sobre este tema concluye que la evidencia proveniente de ensayos controlados sugiere que el tratamiento farmacológico, especialmente con estabilizadores del ánimo y antipsicóticos de segunda generación (ver Capítulo 4)*, puede ser eficaz para tratar una serie de síntomas centrales de los trastornos de la personalidad (sobre todo el límite) y de la psicopatología asociada, pero que no es suficiente como para apoyar su eficacia sobre la gravedad general de este trastorno. Por lo tanto, el tratamiento farmacológico debe estar dirigido a los síntomas específicos. En este sentido, se dispone de datos acerca de que el divalproato de sodio (en dosis de 850 mg/d, y niveles plasmáticos de 65 µg/ml) y el topiramato (en dosis de 200 a 250 mg/d) se encontraron entre los estabilizadores del humor que mayor evidencia tienen a su favor de eficacia sobre los síntomas relacionados con la patología interpersonal; para el tratamiento de la desregulación afectiva, y siempre en el campo de los estabilizadores del ánimo, la evidencia sugiere la eficacia del litio, el ácido valproico, la carbamazepina, el topiramato, la lamotrigina (en dosis de 200 mg/d) para disminuir la irritabilidad y la con-

*Ver ebook "Antipsicóticos"

ducta agresiva y de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 para los síntomas depresivos. Para la patología afectiva asociada se encontró mejor evidencia de eficacia para el divalproato de sodio, el topiramato y los ácidos grasos poliinsaturados omega 3. Además, el topiramato mostró reducir la patología psiquiátrica general. Un punto importante a considerar en el tratamiento de estos pacientes es el riesgo de polifarmacia que presentan al requerir un abordaje sintomático. Por tal motivo, se sugiere evaluar periódicamente la eficacia de los psicofármacos prescritos, y retirarlos en el caso de no ser efectivos o de haber pasado la crisis que motivó su empleo.

Conducta explosiva y violenta

Estas son manifestaciones sintomáticas que pueden estar presentes en distintas patologías. Cabe aclarar que las indicaciones al respecto carecen de suficiente evidencia basada en investigación. Además de lo que respecta a la esquizofrenia, se puede mencionar que hay alguna evidencia de eficacia del litio, el topiramato, la carbamazepina y el ácido valproico para tratar conductas agresivas en pacientes con discapacidad intelectual; algunos datos controlados favorecen el uso de carbamazepina para el tratamiento de la agitación y la agresión en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En el manejo de niños con trastornos del espectro autista se han reportados casos aislados de eficacia del litio y se han realizado estudios abiertos con resultados variables para el ácido valproico y el topiramato. Para la lamotrigina un estudio abierto informó eficacia, pero uno controlado contra placebo, no. Los estabilizadores del ánimo se encuentran también entre los fármacos que se pueden utilizar para intentar tratar las conductas explosivas y la ira en pacientes con trastorno antisocial de la personalidad. Para el trastorno explosivo intermitente se pueden utilizar carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, litio, ácido valproico y topiramato.

Algunos autores mencionan que es más válido intentar la administración de estabilizadores del ánimo a pacientes violentos que tienen una historia familiar de trastornos afectivos o en los que la conducta violenta podría ser, en sí misma, una manifestación de un trastorno afectivo, y que los antiepilépticos son el tratamiento de elección para los pacientes con explosiones de ira y alteraciones en el EEG.

Dolor neuropático

El dolor neuropático recientemente ha sido redefinido como un “dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial”. Una revisión de la literatura publicada sobre su tratamiento ubica, de los estabilizadores del humor, solo a la gabapentina entre los fármacos de primera línea para el tratamiento de dolores neuropáticos. Este antiepiléptico ha sido bien estudiado para aliviar el dolor en la neuralgia postherpética y la neuropatía diabética. Además, es uno de los pocos agentes

que aumenta el sueño delta de ondas lentas, lo que podría ser de ayuda. El tratamiento con gabapentina debe iniciarse a dosis bajas con aumentos graduales hasta que se alivie el dolor, haya una limitación de la dosis por efectos adversos, o se llegue a 3600 mg/día en 3 dosis divididas. Una prueba adecuada de tratamiento con este antiepiléptico puede requerir 2 meses o más.

El ácido valproico, la carbamazepina, la lamotrigina, la oxcarbazepina y el topiramato se ubican entre los medicamentos de tercera línea. La carbamazepina (y también la oxcarbazepina) se utiliza tradicionalmente para la neuralgia del trigémino, iniciando con una dosis de 100 mg 2 veces por día y aumentando semanalmente 200 mg hasta una dosis máxima de 1200 mg/día. En algunos pacientes se la utiliza para la neuralgia glossofaríngea. La pregabalina es un antiepiléptico aprobado para su utilización en varios dolores neuropáticos y en la fibromialgia, pero como no es un estabilizador del ánimo, sino que se utiliza como ansiolítico, su farmacología se describe en el Capítulo 3*.

Trastornos de ansiedad

Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)

Entre los antiepilépticos, la pregabalina es el fármaco que cuenta con una evidencia más contundente sobre su eficacia a partir de numerosos estudios controlados contra placebo (se desarrolla en el Capítulo 3)*.

Los antiepilépticos se utilizan, a veces, cuando fallaron otros tratamientos. En teoría, los antiepilépticos que aumentan la neurotransmisión gabaérgica podrían tener efectos ansiolíticos. Aunque debido a que hay pocos estudios clínicos que avalen su uso no son drogas de primera línea para el tratamiento del TAG, de los antiepilépticos mencionados en este capítulo los que aparecen como más promisorios son la gabapentina (600 a 3600 mg/día), la tiagabina (4 a 16 mg/día) y el levetiracetam (500 a 3000 mg/día), en parte debido a que tienen un mejor perfil de tolerabilidad que antiepilépticos utilizados previamente, como el ácido valproico.

Trastorno de pánico

La gabapentina, la pregabalina (ver Capítulo 3)*, el levetiracetam, la tiagabina y el ácido valproico fueron estudiados para evaluar su eficacia en el tratamiento del trastorno de pánico, con resultados poco concluyentes. Su lugar se restringe a una minoría de pacientes en los cuales los tratamientos fallaron. Las dosis utilizadas son las habituales para la epilepsia.

Trastorno de ansiedad social

Los antiepilépticos como la gabapentina, la pregabalina (ver Capítulo 3)*, el topiramato, el ácido valproico y el levetiracetam se utilizan a veces en el tras-

*Ver *ebook* "Ansiolíticos, sedantes e hipnóticos"

torno de ansiedad social cuando fallaron otros tratamientos, en parte porque hay evidencia de eficacia en estudios no controlados y algunos controlados, y en parte porque no presentan riesgo de abuso. Entre los mencionados, la gabapentina y la pregabalina son los fármacos del grupo de los antiepilépticos que han demostrado mayor eficacia.

Las dosis son similares a las que se utilizan en epilepsia, y no está claro cuánto debe durar el tratamiento para que se vea el efecto óptimo.

Trastorno de estrés postraumático

Los antiepilépticos que poseen eficacia como estabilizadores del ánimo han sido estudiados como posibilidades en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático por su potencial efecto en la conducta impulsiva, el estado de hiperalerta y *flashbacks* propios de este trastorno. Entre ellos, el ácido valproico, el topiramato y la tiagabina fueron los más estudiados, aunque con resultados negativos. En el caso de utilizarlos, las dosis son las mismas que se emplean en el tratamiento de la epilepsia.

Trastorno obsesivo compulsivo

El litio, con litemias de 0,4 a 1 mmol/l, podría ser un potenciador útil de los ISRS en el TOC resistente, aunque hay estudios a doble ciego que cuestionan su eficacia. Los antiepilépticos también se encuentran entre las estrategias de potenciación de los ISRS en esta patología. De los incluidos en este capítulo se pueden mencionar a la lamotrigina y a la gabapentina, pero la evidencia a su favor es débil.

Trastornos del sueño-vigilia

Insomnio

La utilización más frecuente de los antiepilépticos es en el tratamiento del insomnio inducido por antidepresivos o asociado con trastornos del humor, y en el insomnio asociado con el alcoholismo; más raramente se los usa como monoterapia para el insomnio primario. La principal desventaja que tienen es que tienen T1/2 bastante larga, y que, por lo tanto, la sedación diurna es un efecto adverso frecuente. Los que se pueden utilizar, debido a su efecto sedante, son la gabapentina (300 a 2100 mg), el topiramato (100 a 400 mg) y la tiagabina (4 a 24 mg).

Síndrome de las piernas inquietas

La gabapentina (300 a 1200 mg), el topiramato (100 a 300 mg) y la pregabalina (ver Capítulo 3)* se pueden utilizar como potenciadores en caso de respuesta

*Ver ebook "Ansiolíticos, sedantes e hipnóticos"

parcial a otros tratamientos. Entre los fármacos dopaminérgicos, el pramipexol ha demostrado eficacia en una dosis de 0,125 a 0,250 mg/d.

Trastornos del movimiento

Recientemente se ha informado alguna eficacia para el levetiracetam y la gabapentina en el manejo de las disquinesias tardías asociadas con el uso de antipsicóticos (ver Capítulo 4)**. La gabapentina y el topiramato han demostrado eficacia en disminuir el movimiento de las piernas en los pacientes con temblor esencial. Si bien algunos estudios preliminares señalaban resultados alentadores para el levetiracetam y la zonisamida, no han podido replicarse. La carbamazepina se puede utilizar para las distonías en niños.

Cefaleas

El ácido valproico y el topiramato se utilizan para la profilaxis de migrañas, en dosis menores que para la epilepsia, con eficacia comprobada en la disminución de la frecuencia de los episodios y en la mejoría de la calidad de vida. El litio puede utilizarse para el tratamiento de las cefaleas en racimo.

Obesidad

La FDA ha aprobado el uso de la combinación de topiramato y fentermina (una amina simpaticomimética con propiedades anorexígenas) como tratamiento para la obesidad. Se indica en personas con IMC >30 (obesidad) o IMC >27 con al menos una comorbilidad por el sobrepeso como hipertensión arterial, diabetes tipo II o dislipemia, como coadyuvante de una dieta hipocalórica y aumento de la actividad física, para el tratamiento crónico.

Epilepsia

Si bien se la menciona al final, esta es la indicación original para todos estos fármacos excepto el litio.

*Ver ebook "Antipsicóticos"

Bibliografía general

1. Abu-Hijleh FA, Prash ar S, Joshi H, Sharma R, Frey BN, Mishra RK. Novel mechanism of action for the mood stabilizer lithium. *Bipolar Disord.* 2021 Feb;23(1):76-83. doi: [10.1111/bdi.13019](https://doi.org/10.1111/bdi.13019). Epub 2020 Oct 27. PMID: 33037686.
2. Adityanjee, Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin Neuropharmacol.* 2005 Jan-Feb;28(1):38-49. doi: [10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7](https://doi.org/10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7). PMID: 15714160.
3. Aiff H, Attman P, Aurell M, Bendz H, Ramsauer B, Schon S, Svedlund J. Effects of 10 to 30 years of lithium treatment on kidney function. *J Psychopharmacol* 2015; 29 (5): 608 – 614.
4. Akiskal H. Distinctive mixed states of bipolar I, II and beyond. En: “Complexities in the treatment of bipolar disorder”. American Psychiatric Association 153rd Annual Meeting, 2000.
5. Angstman K, Rasmussen NH. Personality disorders: review and clinical application in daily practice. *Am Fam Physician.* 2011;84(11):1253-1260.
6. Anand, A., Nakamura, K., Spielberg, J. M., et al. Integrative analysis of lithium treatment associated effects on brain structure and peripheral gene expression reveals novel molecular insights into mechanism of action. *Translational Psychiatry.* 2020;10(1), 103. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0784-z>.
7. Balanzá-Martínez V, Fries GR, Colpo GD, et al. Therapeutic use of omega-3 fatty acids in bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(7):1029-1047.
8. Baldessarini R, Tohen M, Tondo L. Maintenance treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psych.* 2000;57(5):490-492.
9. Baldessarini R. *Chemotherapy in psychiatry*. Cambridge: Harvard University Press; 1985.
10. Ballard C, Corbett A, Chitramohan R, Aarsland D. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer’s disease: controversies and possible solutions. *Curr Opin Psychiatry.* 2009;22(6):532-540.
11. Barroilhet SA & Ghaemi SN. When and how to use lithium. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2020; 142(3), 161–172. <https://doi.org/10.1111/acps.13202>.
12. Bartoli F, Crocamo C, Clerici M, Carrà G. Allopurinol as add-on treatment for mania symptoms in bipolar disorder: systematic review and meta analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry.* 2017;210: 10 – 15.
13. Bartoli F, Crocamo C, Dakanalís A, et al. Purinergic system dysfunctions in subjects with bipolar disorder: a comparative cross-sectional study. *Comprehensive Psychiatry.* 2017; 73: 1 – 6.
14. Basterreche N, Arrúe A, Arnaiz A, et al. Lithium: An old treatment for a new indication. *Actas Españolas de Psiquiatría.* 2021;49(3), 122–127.
15. Bazire S. *Directorio de fármacos psicotrópicos 2000: manual del profesional*. Reino Unido: Quay Books; 1999.
16. Bocchetta A, Ardaur R, Fanni T, et al. Renal function during long term lithium treatment: a cross sectional and longitudinal study. *BMC Medicine.* 2015; 13:12. DOI [10.1186/s12916-014-0249-4](https://doi.org/10.1186/s12916-014-0249-4).
17. Bowden Ch, Calabrese J, McElroy S, et al. A randomized, placebo-controlled 12-months trial of divalproex and lithium in the treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psych.* 2000;57(5):481-489.
18. Bowden Ch. Efficacy of lithium in mania and maintenance therapy for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(suppl 9):35-40.
19. Bowden Ch. New concepts in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine; XX Congreso del Collegium Internationale Neuro-Psy-chopharmacologicum, 1996.
20. Bowden Ch. *New research strategies on treatments for bipolar disorder*. American Psychiatric Association 153rd Annual Meeting, 2000.
21. Bowden Ch. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(suppl 3):25-30.
22. Bowden Ch. The use of mood stabilizers in the treatment of psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(suppl 5):3-4.

23. Bravo M, Lahera G, Lalucat LJ, Fernández Liria A. Guía de práctica clínica sobre el trastorno bipolar: tratamiento farmacológico y psicosocial. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141 (7): 305e1 – 305e10.
24. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. *Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; issue 10. Art N° CD010236. DOI: [10.1002/14651858.CD010236.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010236.pub2).
25. Brotman M, Fergus E, Post R, Leverich G. High exposure to neuroleptics in bipolar patients: a retrospective review. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(1):68-72.
26. Bueno J, Sabanés F, Salvador L, Gascón J. *Psicofarmacología clínica*. Salvat; 1985.
27. Bustamante Madariaga S, Álvarez de Eulate Unibaso S. Carbamacepina. En: Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores. *Tratado de Psicofarmacología, bases y aplicación clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
28. Bustamante Madariaga S, Álvarez de Eulate Unibaso S. Oxcarbazepina. En: Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores. *Tratado de Psicofarmacología, bases y aplicación clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
29. Cabras P, Hardoy J, Hardoy M, Carta M. Clinical experience with gabapentin in patients with bipolar or schizoaffective disorder: results of an open-label study. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(4):245-248.
30. Calabrese J, Bowden C, Woysville M. *Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder*. En: Bloom FE y Kupfer DJ, editores. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Nueva York: Raven Press Ltd; 1995.
31. Calabrese J, Bowden Ch, McElroy S, Cookson J, Andersen J, Keck P, Rhodes L, Bolden-Watson C, Zhon J, Ascher J. Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-resistant bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156(7):1019-1023.
32. Calabrese J, Bowden Ch, Sachs G, Ascher J, Monaghan E, Rudd D. A double blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(2):79-88.
33. Calabrese J, Ketter T, Youakim J, et al. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psych*. 2010; 71 (10): 1363-1370.
34. Calabrese J, Woysville M. A medication algorithm for treatment of bipolar rapid cycling? *J Clin Psychiatry*. 1995;56(suppl 3):11-18.
35. Calabrese J. *Divalproex and lamotrigine in bipolar disorder*. En: "Anticonvulsants in bipolar disorders". American Psychiatric Association 153rd Annual Meeting, 2000.
36. Calabrese J. *Lamotrigine in treatment refractory manic depression*; XX Congreso del Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, 1996.
37. Calabrese J. *Medication algorithm for bipolar disorder*. En: "Anticonvulsants in psychiatry". American Psychiatric Association 149th Annual Meeting, 1996.
38. Calabrese J. *Pharmacology: pharmacokinetics and safety issues of the mood-stabilizing agents*. En: "Anticonvulsants in psychiatry". American Psychiatric Association 149th Annual Meeting, 1996.
39. Calabrese J. *The role of novel anti-epileptic drugs*. En: "Controversies and treatment in bipolar disorder". XI World Congress of Psychiatry, 1999.
40. Calabrese J. *Use of valproate in bipolar disorder*. En: "Anticonvulsants in psychiatry". American Psychiatric Association 149th Annual Meeting, 1996.
41. Carter L, Zolezzi M, Lewczyk A. An updated review of the optimal lithium dosage regimen for renal protection. *Can J Psychiatry*. 2013; 58 (10): 595 – 600.
42. Cerullo M, Strakowski S. A systematic review of the evidence for the treatment of acute depression in bipolar I disorder. *CNS Spectr*. 2013 August; 18 (4): 199 – 208.
43. Chengapa R. *Bipolar disorder and the effectiveness of atypical antipsychotics*. American Psychiatric Association 152nd Annual Meeting, 1999.
44. Ciaparelli A, Dell'Oso L, Pini S, Chiavacci M, Fenzi M, Cassano G. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(5):329-334.

45. Cipriani A, Hawton K, Stockton S & Geddes JR. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 346, f3646. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>.
46. Citrome L, Ketter TA, Cucchiari J & Loebel A. Clinical assessment of lurasidone benefit and risk in the treatment of bipolar I depression using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Journal of Affective Disorders*. 2014, 155, 20–27. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.10.040>.
47. Close H, Reilly J, Mason J, et al. Renal failure in lithium treated bipolar disorder: a retrospective cohort study. *PLoS One*. 2014; 9 (3): e90169. [Doi: 10.1371/journal.pone.0090169](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090169).
48. Collaborative working group on clinical trial evaluations. Atypical antipsychotics for the treatment of depression in schizophrenia and affective disorders. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(suppl 12):41-45.
49. Colombo B, Dalla Libera D, Annovazzi PO, Comi G. Headache therapy with neuronal stabilising drugs. *Neurol Sci*. 2008;29 Suppl 1:S131-136.
50. Compton M, Nemeroff Ch. The treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(suppl 9):57-67.
51. Corp S, Gitlin M, Altshuler L. A review of the use of stimulants and stimulant alternatives in treating bipolar depression and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75 (9): 1010 – 1018.
52. Del Matto L, Muscas M, Murru A, et al. Lithium and suicide prevention in mood disorders and in the general population: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2020; 116, 142–153. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.06.017>.
53. Davis L, Ryan W, Adinoff B, Petty F. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacology*. 2000;20(suppl 1):15-175.
54. De León O. *Antiepileptic drugs in mood disorders*. En: "Antiepileptic drugs in psychiatric disorders". American Psychiatric Association 153rd Annual Meeting, 2000.
55. Denicoff K, Smith-Jackson E, Disney E, Ali S, Leverich G, Post R. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:470-478.
56. Dell'Osso L, Del Grande C, Gesi C, Carmassi C, & Musetti L. A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016; 12, 1687–1703. <https://doi.org/10.2147/NDT.S106479>.
57. Dunner D. Optimizing lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(suppl 9):76-81.
58. Dunner D. Safety and tolerability of emerging pharmacological treatments for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7:307-325.
59. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of the neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 Suppl):S3-14.
60. Emrich H, Dose M, von Zerssen D. The use of sodium divalproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders. *J Affect Disord*. 1985;8(3):243-250.
61. Emrich H. *Oxcarbazepine, carbamazepine and valproate in the treatment of affective and disintegrative psychiatric disorders*; XX Congreso del Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, 1996.
62. Emrich H. Studies with oxcarbazepine (Trileptal®) in acute mania. *Int Clin Psychopharmacology*. 1990;5 (suppl 1):83-88.
63. Faigle J, Menge G. Pharmacokinetic and metabolic features of oxcarbazepine and their clinical significance: comparison with carbamazepine. *Int Clin Psychopharmacology*. 1990; 5(suppl 1):73-81.
64. Fassi G, Igoa A, Liste OA. Encefalopatía hiperamonémica asociada al uso de ácido valproico. Revisión de casos en psiquiatría. *Vertex, Rev Arg Psiquiat*. 2008 Nov-Dec;19(82):371-377.
65. Fatemi S, Rapport D, Calabrese J, Thuras P. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(12):522-527.
66. Freeman MP, Rapaport MH. Omega-3 fatty acids and depression: from cellular mechanisms to clinical care. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(2):258-259.
67. Frye M. *Gabapentin and topiramate in bipolar disorder*. En: "Anticonvulsants in bipolar disorders". American Psychiatric Association 153rd Annual Meeting, 2000.

68. Ghaemi, SN. *Clinical Psychopharmacology*. Principles and Practice. Nueva York: Oxford University Press; 2019.
69. Ghaemi S, Goodwin F. Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizo-affective disorders: review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacology*. 1999;19(4):354-361.
70. Gildengers A, Butters M, Aizenstein H, Marron M, Emanuel J, Anderson, et al. Longer lithium exposure is associated with better white matter integrity in adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015; 17: 248 – 256.
71. Goldberg J, Garno J, Leon A, Kocsis J, Portera L. A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(11):733-740.
72. Goodwin F. *General guidelines and intricacies in the treatment of bipolar disorder*. American Psychiatric Association 152nd Annual Meeting, 1999.
73. Goodwin F. *Pharmacologic treatment: challenges and controversies*. En: "Manic-depressive illness: an update". American Psychiatric Association 153rd Annual Meeting, 2000.
74. Goodwin FK. Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 (suppl 10): 5-12.
75. Goodwin G. The safety of lithium. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (12): 1167 – 1169.
76. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009; 23(4):346-388.
77. Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, Aronson J, Barnes T, Cipriani A et al. Evidence – based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J of Psychopharmacol*. 2016; 1–59.
78. Grandjean E, Aubry J. Lithium: updated human knowledge using an evidence based approach. *CNS Drugs*. 2009; 23 (5): 397 – 418.
79. Green A, Tohen M, Patel J, Banow M, DuRand C, Berman I, Chang H, Zarate C, Posener J, Lee H, Dawson R, Richards C, Cole J, Schatzberg A. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):982-986.
80. Greil W, Kleindiest N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18:455-460.
81. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder- a randomized study. *J Affect Disord*. 1997;43:151-161.
82. Grof P. Selecting effective long-term treatment for bipolar patients: monotherapy and combinations. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(suppl 5): 53-61.
83. Grunze H. Stimulants for treating bipolar disorder: pro and con. *Harvard Review of Psychiatry*. 2014; 22 (6): 358 – 362.
84. Grunze H, Erfurth A, Amann B, Giupponi G, Kammerer C, Walden J. Intravenous valproate loading in acutely manic and depressed bipolar I patients. *J Clin Psychopharmacology*. 1999;19(4):303-309.
85. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, Vieta E, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders part I: treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*. 2002; 3(3): 115-124.
86. Grunze H, Schlösser S, Amann B, Walden J. Anticonvulsants drugs in bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 1999;1(1):24-40.
87. Grunze H, Vieta E, Goodwin G, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, Kasper S. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*. 2009; 10(2): 85-116.
88. Gutman DA, Gutman AR. *Emerging therapies for bipolar disorder: a clinical update*. Medscape perspectives on the American Psychiatric Association 2006 annual meeting. http://www.medscape.com/viewprogram/5630_pnt13/7/06.
89. Hebert A, Ralston J. Cutaneous reactions to anticonvulsant medications. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(suppl 14):22-26.

90. Hiluy JC, Nazar BP, Gonçalves WS, Coutinho W & Appolinario JC. Effectiveness of Pharmacologic Interventions in the Management of Weight Gain in Patients With Severe Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. 2019; 21(6), 19R02483. <https://doi.org/10.4088/PCC.19R02483>.
91. Himmerich H, Kan C, Au K & Treasure J. Pharmacological treatment of eating disorders, comorbid mental health problems, malnutrition and physical health consequences. *Pharmacology & Therapeutics*. 2021; 217, 107667. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107667>
92. Hirschfeld R, Allen M, McEvoy J, Keck P, Russell J. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(12):815-818.
93. Hirschfeld RM, Bowden CL, Gitlin MJ, et al. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder*. En: American Psychiatric Association, editores. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. 2da edición. Compendium 2002. Washington: American Psychiatric Press; 2002.
94. Iqbal M, Gundlapalli S, Ryan W, Ryals T, Passman T. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J*. 2001;94(3):305-322.
95. Jackson CW, Cates M, Lorenz R. Pharmacotherapy of eating disorders. *Nutr Clin Pract*. 2010;25(2):143-159.
96. Jefferson J. A clinician's guide to monitoring kidney function in lithium treated patients. *J Clin Psychiatry*. 2010; 7 (9): 1153 – 57.
97. Jentink J, Loane M, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris J et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2185 – 93.
98. Joffe R. *Principles relevant to the pharmacotherapy of bipolar medicine*. En: "Anticonvulsants in psychiatry". American Psychiatric Association 149th Annual Meeting, 1996.
99. Jufe G, Martino D. *Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar*. En: Wikinski S y Jufe G. El tratamiento farmacológico en psiquiatría. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; en prensa.
100. Jufe G, Mazaira S. *Farmacología del litio*. En: Zieher LM, editor. Neuropsicofarmacología clínica. 2da edición. Buenos Aires: Gráfica Siltor; 1999.
101. Jufe G. Actualización del tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. *Vertex Rev Arg Psiquiat.*, 2001; Vol. XII:33-42.
102. Jufe G. Tratamiento farmacológico de la agresión impulsiva. *Vertex Rev Arg Psiquiat.* 2000; Vol. X:56-63.
103. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, Dackis C, Sparkman T, Weigley C, O'Brien CP. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2004;75(3):233-240.
104. Kanner A. *Antiepileptic drugs in psychiatric disorders: an overview*. En: "Antiepileptic drugs in psychiatric disorders". American Psychiatric Association 153rd Annual Meeting, 2000.
105. Keck P, McElroy S, Bennet J. Pharmacologic loading in the treatment of acute mania. *Bipolar Disorders*. 2000;2:42-46.
106. Keck P, McElroy S, Strakowski S. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(suppl 6):74-81.
107. Keck P, McElroy S. *Antiepileptic drugs*. En: Schatzberg A y Nemeroff Ch, editores. The American psychiatric press textbook of psychopharmacology. 2da edición. Washington DC: American Psychiatric Press Inc.; 1998.
108. Keck P. *Update on pharmacotherapy*. En: "Update and goals". 4th International Conference on bipolar disorders, Junio 14-16, 2001.
109. Keck PE, Strawn JR, McElroy SL. Pharmacologic treatment considerations in co-occurring bipolar and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(suppl1):8-15.
110. Kessing L, Gerds T, Feldt-Rasmussen B, Andersen P, Licht R. Use of lithium and anti-convulsants and the rate of chronic kidney disease. A nationwide population-based study. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72 (12): 1182 – 1191.
111. Ketter T. *Carbamazepine in bipolar disorder*. En: "Anticonvulsants in bipolar disorders". American Psychiatric Association 153rd Annual Meeting, 2000.

112. Ketter T, Yang R, Frye M. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2015; 181: 87 – 91.
113. Kovvuru K, Kanduri SR, Thongprayoon C & Cheungpasitporn W. Lithium and nephrotoxicity: Nephrology's perspectives. *Bipolar Disorders.* 2020; 22(4), 331– 333. <https://doi.org/10.1111/bdi.12916>
114. Labbate LA, Fava M, Rosenbaum JF, Arana GW. *Handbook of psychiatric drug therapy.* 6ta edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
115. Leibenflut E, Suppes T. Treating bipolar illness: focus on treatment algorithms and management of the sleep-wake cycle. *Am J Psychiatry* 1999;156(12):1976-1981.
116. Lenox R, Chang-Gyu H. Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(suppl 9):5-15.
117. Lenox R, Manji H. Lithium. En: Schatzberg A y Nemeroff Ch, editores. *The American psychiatric press textbook of psychopharmacology.* 2da edición. Washington DC: American Psychiatric Press Inc.; 1998.
118. Lieb K, Völlm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry.* 2010;196(1):4-12.
119. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *J Psychopharmacol.* 2006;20(3):347-355.
120. Löscher W & Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs.* 2021; 35(9), 935–963. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00827-8>.
121. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch Neurol.* 2009;66(10):1202-1208.
122. Malhi G, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald P, Fritz K et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *ANZJP.* 2015; 49 (12): 1087 – 1206.
123. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Porter R, Singh AB & Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 2020; 55(1), 7–117. <https://doi.org/10.1177/0004867420979353>
124. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Bassett D, Berk M, Bryant R, Gitlin M, Hamilton A, Hazell P, Hopwood M, Lyndon B, McIntyre RS, Morris G, Mulder R, Porter R, Singh AB, Yatham LN, Young A & Murray G. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines for Mood Disorders: Bipolar Disorder Summary. *Bipolar disorders;* 2020; 22(8), 805–821. <https://doi.org/10.1111/bdi.13036>.
125. Malhi G, Byrow Y, Bassett D, Boyce P, Hopwood M, Lyndon W et al. Stimulants for depression: on the up and up? *ANZJP.* 2016; 50 (3): 203 – 207.
126. Malhi G, McAulay C, Gershon S, Gessler D, Fritz K, Das P, Outhred T. The lithium battery: assessing the neurocognitive profile of lithium in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016; 18: 102 – 115.
127. Malhi GS, Tanious M, Das P, et al. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding. *CNS Drugs.* 2013; 27:135 – 153.
128. Malhi GS, Bell E, Boyce P, Hazell P, Murray G, Bassett D, Bryant RA, Hopwood M, Lyndon B, Mulder R, Porter RJ, Singh A & Gershon S. Make lithium great again! *Bipolar Disorders.* 2020; 22(4), 325–327. <https://doi.org/10.1111/bdi.12942>
129. Malhi GS, Das P, Outhred T, Irwin L, Morris G, Hamilton A, Lynch K & Mannie Z. Understanding suicide: Focusing on its mechanisms through a lithium lens. *Journal of Affective Disorders.* 2018; 241, 338–347. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.036>
130. Malo Oejo P. Topiramato. En: Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores. *Tratado de Psicofarmacología, bases y aplicación clínica.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
131. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord.* 1998;50:245-251.
132. Martino D, Samamé C, Marengo E, Igoa A, Strejilevich S. A critical overview of the clinical evidence supporting the concept of neuroprogression in bipolar disorder. *Psychiatry Research.* 2016; 235: 1 – 6.
133. McKnight R, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin G, Geddes J. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012; 379: 721 – 728.

134. McKnight R, Geddes J, Goodwin G. *Short and midterm side effects of lithium therapy*. En: Malhi G, Masson M, Bellvier F. *The science and practice of lithium therapy*. Suiza: Springer; 2017.
135. McLaren KD, Marangell LB. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical comorbidities. *Annals of General Hospital Psychiatry*. 2004;3(1):7.
136. Meador K, Baker G, Browing N, Cohen M, Bromley R, Clayton-Smith J et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. Cognitive outcome at age 6 years. *JAMA Pediatr*. 2014; 168 (8): 729–736.
137. Moro Abascal L. Gabapentina. En: Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores. *Tratado de Psicofarmacología, bases y aplicación clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
138. Mulleners W, McCrory D, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia*. 2015; 35 (1): 51 – 62.
139. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Bipolar disorder in adults*. Julio 2015.
140. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(6): 906-912.
141. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, Beaulieu S, Yatham LN, Berk M. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. 2009; 11: 559–595.
142. Nielsen RE, Kessing LV, Nolen WA & Licht RW. Lithium and Renal Impairment: A Review on a Still Hot Topic. *Pharmacopsychiatry*. 2018; 51(5), 200–205. [https:// doi.org/10.1055/s-0043-125393](https://doi.org/10.1055/s-0043-125393).
143. Nolen WA, Licht RW, Young AH, Malhi GS, Tohen M, Vieta E, Kupka RW, Zarate C, Nielsen RE, Baldessarini RJ, Severus E & ISBD/IGSLI Task Force on the treatment with lithium. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar Disorders*. 2019; 21(5), 394–409. <https://doi.org/10.1111/bdi.12805>
144. Oliver-Africano P, Murphy D, Tyrer P. Aggressive Behaviour in Adults with Intellectual Disability. *CNS Drugs*. 2009;23(11):903-913.
145. Oruch R, Elderbhi M, Khattab H, Pryme I, Lund A. Lithium: a review of pharmacology, clinical uses and toxicity. *Eur J Pharmacology*. 2014; 740: 464 – 473.
146. Ossani GP, Martino DJ, Toblli JE. Enfermedad renal crónica y falla renal por tratamiento con litio. *Vertex Rev Arg Psiquiat*. 2017; Sep;28(135):325-329. PMID: 29522578.
147. Ossani GP, Uceda AM, Lago NR & Martino DJ. Relationship between serum lithium concentration and kidney damage in a preclinical model. *Bipolar Disorders*. 2020; 22(3), 281–285. <https://doi.org/10.1111/bdi.12854>.
148. Ostacher MJ, Hsin H. The use of antiepileptic drugs in Psychiatry. En: Stern T, Fava M, Wilens T, Rosenbaum J. *Massachusetts General Hospital Psychopharmacology and neurotherapeutics*. 1era edición. Elsevier; 2016.
149. Pacchiarotti I et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013; 170 (11): 1249 – 1262.
150. Pacchiarotti I, Murru A, Kotzalidis GD, Bonnin CM, Mazzarini L, Colom F, Vieta E. Hyperprolactinemia and medications for bipolar disorder: systematic review of a neglected issue in clinical practice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015 Aug;25(8):1045-59. [doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.007). [Epub 2015 Apr 14. PMID: 25937241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25937241/).
151. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Kourlaba G, Liappas I. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:41.
152. Perlis R H, Ostacher MJ. Lithium and its role in Psychiatry. En: Stern T, Fava M, Wilens T, Rosenbaum J. *Massachusetts General Hospital Psychopharmacology and neurotherapeutics*. 1era edición. Elsevier; 2016.
153. Perry PJ, Alexander B, Liskow B, DeVane CL. *Psychotropic drug handbook*. 8a edición. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
154. Pies R. *Handbook of essential psychopharmacology*. Washington DC: American Psychiatric Press Inc.; 1998.
155. Poon S, Sim K, Baldessarini R. Pharmacological approaches for treatment resistant bipolar disorder. *Current Neuropharmacology*. 2015; 13: 592 – 604.

156. Post R, Frye M, Leverich G, Denicoff K. The role of complex combination therapy en the treatment of refractory bipolar illness. *CNS Spectrums*. 1998;5:66-86.
157. Potter W. Bipolar depression: specific treatments. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(suppl 18):30-36.
158. Procyshyn RM, Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic drugs*. 21a edición revisada. Hogrefe Publishing; 2015.
159. Puglisi-Allegra S, Ruggieri S, & Fornai F. Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Translational Psychiatry*. 2021; 11(1), 366. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01492-7>.
160. Rainey Ch. *Novel issues in the treatment of mood disorders*. American Psychiatric Association 153rd Annual Meeting, 2000.
161. Rebok F, Pérez Roldán ML, Daray FM. Reacciones adversas cutáneas debidas a psicofármacos. *Vertex Rev Arg Psiquiat*. 2008; Nov-Dec;19(82):348-356.
162. Reinares M, Rosa A, Franco C, Goikolea J, Fountoulakis K, Siamluli M et al. A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of the acute bipolar depression. *Int J neuropsychopharmacol*. 2013; 16: 485 – 496.
163. Rej S, Pira S, Marshe V, Do A, Elie D, Looper K et al. Molecular mechanisms in lithium associated renal disease: a systematic review. *Int Urol Nephrol*. 2016; 48: 1843 – 1853.
164. Robb AS. Managing irritability and aggression in autism spectrum disorders in children and adolescents. *Dev Disabil Res Rev*. 2010; 16(3):258-264.
165. Roosen L & Sienaert P. Evidence-based treatment strategies for rapid cycling bipolar disorder, a systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2022; 311, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.05.017>
166. Rosenbaum J. *Medication controversies in the treatment of bipolar disorder*. American Psychiatric Association 152nd Annual Meeting, 1999.
167. Rybakowski JK. Lithium - past, present, future. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2020; 24(4), 330–340. <https://doi.org/10.1080/13651501.2020.1775855>.
168. Sadock B, Sadock V. *Kaplan and Sadock's pocket handbook of psychiatric drug treatment*. 3ra edición. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001.
169. Saidón P. Drogas antiepilépticas. En: Rothlin R, Tessler J, Zieher LM. *Farmacología*. Vol. 3 (Neuropsicofarmacología); 1994.
170. Salazar Vallejo M, Peralta Rodrigo C, Pastor Ruiz J , Muñoz Domínguez P. Litio. En: Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores. *Tratado de Psicofarmacología, bases y aplicación clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
171. Sanches M, Bauer I, Galvez J, Zunta Soares G, Soares J. The management of cognitive impairment in bipolar disorder: current status and perspectives. *Am J Ther*. 2015; 22 (6): 477 – 486.
172. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73: 81 – 86.
173. Segarra Echabarría R. Lamotrigina. En: Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores. *Tratado de Psicofarmacología, bases y aplicación clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
174. Seña MM, Sarapuddin G & Sanieel E. A Case Report on an Atypical Presentation of the Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT) in a War Veteran with Bipolar Disorder and PTSD. *Case Reports in Psychiatry*, 2020, 5369297. <https://doi.org/10.1155/2020/5369297>.
175. Shelton R, Thase M, Kowatch R, Baldessarini R. Update on the management of bipolar illness. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(9):484-495.
176. Shelton R. Mood-stabilizing drugs in depression. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(suppl 5):37-40.
177. Shi Q, Wang Y, Hao Q, et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*. 2022; 399(10321), 259–269. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01640-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01640-8).
178. Shine B, McKnight R, Leaver L, Geddes J. Long term effects of lithium on renal, thyroid and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet*. 2015; 386: 461 – 468.

179. Sienaert P, Geeraerts I, Wyckaert S. How to initiate lithium therapy: a systematic review of dose estimation and level prediction methods. *J Affect Disord.* 2013; 146: 15 – 33.
180. Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De Fruyt J. Evidence - based treatment strategies for treatment - resistant bipolar depression: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2013; 15: 61 – 69.
181. Singh D, Gupta S, Verma I, Morsy MA, Nair AB & Ahmed AF. Hidden pharmacological activities of valproic acid: A new insight. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedicine & Pharmacotherapie.* 2021; 142, 112021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112021>.
182. Soares J, Gershon S. The psychopharmacologic specificity of the lithium ion: origins and trajectory. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(suppl 9):16-22.
183. Soares J. Valproate treatment and the risk of hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Bipolar Disorders.* 2000;2:37-41.
184. Son JW & Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes & Metabolism Journal.* 2020; 44(6), 802–818. <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0258>.
185. Stahl S. *Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder.* UK: Cambridge University Press; 2000.
186. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications.* 3ra edición. Nueva York: Cambridge University Press; 2008.
187. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: the prescriber's guide.* 4ta edición. Nueva York: Cambridge University Press; 2011.
188. Stern TA, Fava M, Wilens TE, Rosenbaum JF. *Massachusetts General Hospital Psychopharmacology and Neurotherapeutics.* 1era edición. Estados Unidos: Elsevier; 2016.
189. Strejilevich, Vázquez , García Bonetto, Zaratiegui, Vilapriño, Herbst, Silva, Lupo, Cetkovich-Bakmas. II Consenso Argentino sobre el Tratamiento de los Trastornos Bipolares. *Vertex Rev Arg Psiquiat.* 2010; Vol XXI, Suplemento especial.
190. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Sachs GS, Crismon ML, Toprac MG, Shon SP; Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder. Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(4): 288-299.
191. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush J. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry.* 1999;156(8):1164-1168.
192. Swann A, Bowden Ch, Calabrese J, Dilsaver S, Morris D. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry.* 1999;156(8):1264-1266.
193. Swann A. Mixed or dysphoric manic states: psychopathology and treatment. *J Clin Psychiatry.* 1995;56(suppl 3):6-10.
194. Tanoshima M, Kobayashi T, Tanoshima R, Beyene J, Koren G, Ito S. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: a systematic review and cumulative meta analysis. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2015; 98 (4): 417 – 441.
195. Tohen M, Frank E, Bowden Ch, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, Malhi GS, Calabrese JR, Nolen WA, Vieta E, Kapczinski F, Goodwin GM, Suppes T, Sachs GS, Chengappa KR, Grunze H, Mitchell PB, Kanba S, Berk M. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disord.* 2009; 11(5): 453-473.
196. Tohen M, Grundy S. Management of acute mania. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60(suppl 5):31-34.
197. Tondo L & Baldessarini RJ. Antisocial Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium?. *Pharmacopsychiatry.* 2018; 51(5), 177–188. <https://doi.org/10.1055/a0596-7853>.
198. Tondo L, Vázquez GH & Baldessarini RJ. Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disorders.* 2021; 23(1), 14–23. <https://doi.org/10.1111/bdi.13017>.
199. Tondo L, Vázquez G, Baldessarini R. Options for pharmacological treatment of refractory bipolar depression. *Curr psychiatry Rep.* 2014; 16: 431.
200. Torreblanca Pacheco M. Valproato. En: Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores. *Tratado de Psicofarmacología, bases y aplicación clínica.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.

201. Vieta E. Antidepressants in bipolar I disorder: never as monotherapy. *Am J Psychiatry*. 2014; 171 (10): 1023 – 1026.
202. Vieta Pascual E, Goikolea Alberdi JM, Reinares Gagneten M. Antiepilépticos. En: Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores. *Tratado de Psicofarmacología, bases y aplicación clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
203. Vieta E, Valenti M. Pharmacological management of bipolar depression: acute treatment, maintenance and prophylaxis. *CNS Drugs*. 2013; 27: 515 – 529.
204. Virani A, Bezchlibnyk-Butler K, Jeffries J. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 18va edición revisada. Canadá: Hogrefe and Huber Publishers; 2009.
205. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. *Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224. DOI: [10.1002/14651858.CD010224.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010224.pub2).
206. White S. Mechanism of action of newer anticonvulsants. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(suppl 8):5-8.
207. Wiffen PJ, Derry S, Moore R, Aldington D, Cole P, Rice A et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 (11). Art. No.: CD010567. DOI: [10.1002/14651858.CD010567.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010567.pub2).
208. Wiggs KK, Rickert ME, Sujan AC, Quinn PD, Larsson H, Lichtenstein P, Oberg AS & D'Onofrio BM. Anti-seizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology*. 2020; 95(24), e3232–e3240. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010993>.
209. Won E & Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(12), 2679. <https://doi.org/10.3390/ijms18122679>.
210. Woynshville M. *Use of carbamazepine in bipolar disorder*. En: "Anticonvulsants in Psychiatry". American Psychiatric Association 149th Annual Meeting, 1996.
211. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013; 15: 1–44.
212. Yatham LN, Kennedy S, Schaffer A. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and the International Society for Bipolar Disorder (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord*. 2009; 11(3): 225-255.
213. Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ, Schaffer A, Beaulieu S, Parikh SV, McIntyre RS, Milev RV, Alda M, Vazquez G, Ravindran AV, Frey BN, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, O'Donovan C, Tourjman V, Kozicky JM, Kauer-Sant'Anna M, Malhi G, Post R. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disorders*. 2021; 23(8), 767–788. <https://doi.org/10.1111/bdi.13135>.
214. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey B N, Sharma V, Goldstein BI, Rej S, Beaulieu S, Alda M, MacQueen G, Milev RV, Ravindran A, O'Donovan C, McIntosh D, Lam RW, Vazquez G, Kapczinski F, McIntyre RS, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018s guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2018; 20(2), 97–170. <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>.



LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

Plénica

Pregabalina

Plénica 75

Pregabalina

practidosis

- ✓ *En dolor neuropático, ansiedad y dolor pos herpético.*
- ✓ *En reumatología: fibromialgia.*
- ✓ *En neurología: dolor por lesión de la médula espinal.*
- ✓ *Nivel de evidencia A en trastorno de ansiedad generalizada (TAG).*
- ✓ *Seguro en pacientes gerontes.*
- ✓ *Sin interacciones medicamentosas.*



PRESENTACIONES

Plénica 25 mg: cápsulas por 30 • **Plénica 50 mg:** cápsulas por 15 y por 30
Plénica 75 mg: cápsulas por 15, por 30 y por 60 • **Plénica 75 mg Practidosis:** comprimidos por 15 y por 30
Plénica 150 mg: cápsulas por 30 • **Plénica 300 mg:** cápsulas por 30



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA



LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

INQUETIA

QUETIAPINA

LA MOLÉCULA EFICAZ
EN TRASTORNOS AFECTIVOS



PRESENTACIONES

INQUETIA 25 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.

INQUETIA 100 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.

INQUETIA 200 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA