

## ARTÍCULO ORIGINAL

## Tratamiento complementario del trastorno bipolar con gabapentina

E. Vieta, A. Martínez-Arán, E. Nieto, F. Colom, M. Reinares, A. Benabarre y C. Gastó

*Programa de Trastornos Bipolares, Departamento de Psiquiatría, Hospital Clínico, Universidad de Barcelona, España*

**Resumen - Introducción:** El propósito de este estudio era analizar la eficacia de la administración de gabapentina a pacientes bipolares que tenían una respuesta incompleta a otros estabilizadores del estado de ánimo. **Sujetos y métodos:** Se evaluó por medio de la SADS a 22 pacientes bipolares I y II según los RDC y se los incluyó si daban su consentimiento para participar. Todos habían sufrido recaídas frecuentes, rasgos subsíndrome (sobre todo depresivos) y respuesta incompleta a otros fármacos. Todos recibieron dosis crecientes abiertas de gabapentina hasta la respuesta clínica. Se evaluó a los pacientes por medio de la ICG-TB y un cuestionario específico en la situación inicial y en la semana duodécima de seguimiento. **Resultados:** Seis de los 22 pacientes abandonaron por diversas razones (cuatro a causa de recaída, uno debido a efectos secundarios y otro a incumplimiento terapéutico). Ocho de los 12 pacientes que finalizaron el seguimiento de 12 semanas mostraron al menos dos puntos de mejoría en la ICG. Utilizando el análisis de última observación llevada a cabo, la mejoría fue estadísticamente significativa para la subescala de depresión, y en apariencia se relacionaba con el funcionamiento social, la irritabilidad y la ansiedad. Sólo un paciente abandonó a causa de intolerancia (exantema leve). La dosis media de gabapentina fue 1.310 mg/día. **Conclusión:** La gabapentina puede ser un fármaco útil para el tratamiento complementario de los pacientes bipolares que responden mal a otros estabilizadores del estado de ánimo. La gabapentina puede mejorar síntomas depresivos residuales como la irritabilidad, la retirada social o la ansiedad. Estos resultados se deben confirmar en ensayos clínicos distribuidos al azar.

trastorno bipolar / gabapentina / estudio abierto

### INTRODUCCIÓN

Los trastornos bipolares se han descrito tradicionalmente como trastornos afectivos crónicos caracterizados por un curso cíclico, elevada gravedad psicopatológica durante las fases agudas y la preservación relativa de la personalidad y las funciones cognitivas durante los periodos de remisión. Sin embargo, una proporción significativa de estos pacientes muestra una elevada frecuencia de recaídas, que les impide alcanzar la remisión completa.

Los anticonvulsivos se utilizan con frecuencia como estabilizadores del estado de ánimo en monoterapia o en combinación con litio para mejorar el tratamiento de los pacientes bipolares. La gabapentina es un fármaco antiepiléptico que puede tener propiedades ansiolíticas y estabilizadoras del estado de ánimo, según varios estudios abiertos, de manera que podría ser útil en el tratamiento de los trastornos bipolares [9, 10]. A pesar de la escasez de estudios controlados sobre la gabapentina en el tratamiento de los trastornos bipolares, sus características farmacocinéticas y

farmacodinámicas indican que la gabapentina puede desempeñar un papel en el tratamiento de la enfermedad bipolar. Varios estudios abiertos han encontrado que la gabapentina es efectiva como antimaníaco sola [4, 19] o asociada con otros fármacos [2, 11]; como antidepressivo en pacientes bipolares [23] o unipolares [8], y en el tratamiento de los casos refractarios [1, 17]. Sin embargo, el primer estudio clínico doble ciego frente a placebo, todavía inédito, ha mostrado resultados negativos para el tratamiento de la manía [13] y hay otro estudio controlado negativo frente a lamotrigina y placebo [6]. Por otra parte, existe un estudio positivo para fobia social. Aunque van a publicarse los resultados de otros ensayos, nos preguntamos si los efectos beneficiosos de la gabapentina, descritos por muchos clínicos que tratan pacientes bipolares, podrían estar influidos por su acción sobre síntomas específicos como, por ejemplo, el insomnio, la ansiedad o la irritabilidad.

Aunque los estudios clínicos distribuidos al azar son la norma áurea para evaluar la eficacia, en años recientes ha habido un interés creciente por establecer la efectividad, es decir, el beneficio real de un tratamiento dado en condiciones naturales. En efecto, esto es básico en la enfermedad bipolar, porque muchos pacientes están polimedicados, tienen comorbilidad psiquiátrica, riesgo de suicidio y no observan las recomendaciones terapéuticas, y estos pacientes rara vez están incluidos en los ensayos clínicos. Por esta razón, a pesar de las limitaciones de los estudios abiertos, se debería analizar sistemáticamente la efectividad real de los nuevos fármacos, especialmente en los pacientes con respuesta incompleta a los tratamientos comprobados. Por otra parte, los estudios clínicos distribuidos al azar pueden establecer también su posible eficacia.

El propósito de este trabajo era estudiar la efectividad y la seguridad de la gabapentina en el tratamiento de los pacientes bipolares con mala respuesta o intolerancia al litio, el valproato o la carbamacepina. El propósito era lograr una elevada validez externa por medio de la inclusión de pacientes que recibieran otros fármacos y sufrieran recaídas frecuentes, síntomas residuales y fluctuaciones subsíndrome del estado de ánimo.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluó a 22 pacientes bipolares I y II según los Criterios Diagnósticos para la Investigación (RDC)

por medio del Inventario para los Trastornos Afectivos y la Esquizofrenia (SADS) y se los incluyó en el estudio si cumplían los criterios establecidos en la tabla I. Todos ellos tenían un curso caracterizado por recaídas frecuentes, rasgos subsíndrome (principalmente depresivos) y respuesta incompleta a otros fármacos. La mayoría de ellos recibían combinaciones de varios fármacos, como se muestra en la tabla II. Sólo se excluyó a los pacientes con patología orgánica destacada, excepto tres casos de hipotiroidismo subclínico que estuvieron en tratamiento durante un año al menos. Para ser incluidos en el estudio, todos los pacientes tenían que dar consentimiento escrito para participar y recibir dosis crecientes abiertas de gabapentina hasta la respuesta clínica, como tratamiento complementario. Las dosis diarias de gabapentina se aumentaban en 300 mg/día y se ajustaban según la respuesta clínica o la tolerancia a los efectos secundarios hasta un máximo de 2.400 mg/día. La medida fundamental de evolución, dado el diseño del estudio y las características de la muestra, era la Escala de Impresión Clínica Global para el trastorno bipolar (ICG-TB) de siete elementos, que se utiliza para evaluar la gravedad global de la enfermedad y el cambio en los pacientes con trastorno bipolar [18]. También llevamos a cabo una evaluación individual de los síntomas que incluía la ansiedad, la irritabilidad, la calidad del sueño, la estabilidad del estado de ánimo, el funcionamiento social y la capacidad de concentración. En cada visita, los pacientes tenían que indicar si se sentían igual, mejor o peor con respecto a las áreas anteriores de funcionamiento. Se realizó esta evaluación porque esos aspectos son algunos de los problemas principales que muestran los pacientes bipolares con respuesta incompleta a otros estabilizadores del estado de ánimo. Estos síntomas no se evalúan fácilmente por medio de las escalas específicas para la manía o la depresión, que incluyen otros conceptos y tienen poca sensibilidad para los niveles leves de trastornos psicopatológicos crónicos o residuales. Por otra parte, se registraron todos los acontecimientos adversos y se mantuvo la medicación concomitante sin cambios en las dosis durante el periodo de seguimiento. Después de 12 semanas, se examinó el estado clínico de los pacientes; los resultados se muestran en este artículo. Para el análisis estadístico, se compararon las puntuaciones de la ICG-TB en la situación inicial y en la duodécima semana de seguimiento por medio de la prueba de Wilcoxon. También presentamos el análisis descriptivo de áreas específicas como la ansiedad, la irritabilidad, el sueño, la estabilidad del

**Tabla I.** Criterios de inclusión del estudio.

1. Diagnóstico de los RDC de trastorno bipolar I o II.
2. Edad superior a 18 años.
3. Ausencia de enfermedad física importante concomitante.
4. Control anticonceptivo adecuado.
5. Presencia de un episodio al menos de la enfermedad en los seis últimos meses.
6. Presencia de rasgos residuales o subsíndrome (YMRS > 6 o HDRS > 12, e ICG-TP > 3).
7. Presencia de una recaída al menos durante el tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo con niveles en suero dentro del intervalo terapéutico.
8. Consentimiento informado.

YMRS = Escala de Evaluación de la Manía de Young; HDRS = Escala de Valoración Psiquiátrica de Hamilton para la Depresión.

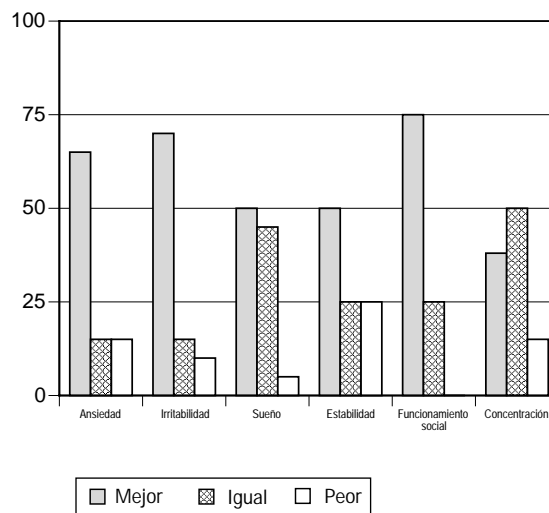
estado de ánimo, el funcionamiento social y la función cognitiva.

## RESULTADOS

La evaluación en la duodécima semana de seguimiento fue posible en 16 de los 22 pacientes (73%). Seis pacientes que no concluyeron el estudio lo abandonaron por razones diferentes: cuadro a causa de falta de eficacia, uno debido a intolerancia (exantema leve) y otro al incumplimiento de las recomendaciones terapéuticas. La dosis media de gabapentina fue 1.310 mg/día, dentro de un intervalo de 600 a 2.400

**Tabla II.** Tratamiento concomitante de los pacientes bipolares que recibieron gabapentina (el número de pacientes y el porcentaje no dan la cantidad total en la suma porque muchos pacientes recibían tratamiento combinado).

Fármaco	N	%
Litio	17	77
Clonacepam	12	55
Valproato	9	41
Carbamacepina	8	36
Loracepam	7	32
Risperidona	5	23
Tiroxina	5	23
Venlafaxina	3	14
Olanzapina	3	14
Clotiapina	2	9
Lamotrigina	1	5
Topiramato	1	5
Paroxetina	1	5
Fluoxetina	1	5
Clomipramina	1	5
Haloperidol	1	5

**Figura 1.** Evaluación de la respuesta al tratamiento con gabapentina en áreas diferentes del síndrome de todos los pacientes excepto dos que abandonaron pronto a causa de intolerancia (n = 1) e incumplimiento terapéutico.

mg/día. La dosis prescrita con más frecuencia fue 1.200 mg/día.

De los 16 pacientes que tomaron el tratamiento durante las 12 semanas hasta la evaluación, ocho se consideraron mejorados a causa de la disminución de al menos dos puntos en la ICG-TB. La mejoría más radical se observó en un paciente con depresión bipolar II con agorafobia grave y antecedentes de crisis de angustia. Esta paciente mejoró de manera espectacular de su agorafobia durante el tratamiento con gabapentina. En los otros ocho pacientes que finalizaron el estudio, se observó una mejoría modesta en tres de ellos; cuatro no mostraron ningún efecto terapéutico. La comparación de las puntuaciones medias en la ICG-TB mostró una mejoría significativa en la subescala de depresión, que disminuyó de  $4,5 \pm 1,2$  a  $2,9 \pm 1,5$  puntos (Z de Wilcoxon = -3,1074,  $P < 0,002$ ), teniendo en cuenta sólo a los pacientes que finalizaron el estudio. La mejoría en la subescala de manía no fue significativa ( $3,3 \pm 1,1$  frente a  $2,9 \pm 1,0$ ; Z de Wilcoxon = -1,5799,  $P = ns$ ). Utilizando el análisis de la última observación llevada a cabo (UOLC), las diferencias fueron significativas para la mejoría en la subescala de depresión de la ICG-TB (disminución de  $4,3 \pm 1,2$  a  $3,2 \pm 1,6$ ; Z de Wilcoxon = -2,7219,  $P = 0,0065$ ), mientras que la ICG-TB para los síntomas maníacos mostró globalmente cambios mínimos des-

**Tabla III.** Acontecimientos adversos durante el periodo de 12 semanas de tratamiento complementario con gabapentina (el número de pacientes y el porcentaje no dan la cantidad total en la suma porque algunos pacientes mostraron más de un acontecimiento).

<i>Acontecimientos adversos</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Ninguno	10	45
Somnolencia	6	27
Irritabilidad	2	9
Deterioro de la memoria	2	9
Jaqueca	2	9
Temblor	2	9
Exantema	1	5
Náuseas	1	5
Ganancia de peso	1	5
Pérdida de peso	1	5
Nerviosismo	1	5
Disminución de la libido	1	5
Insomnio	1	5

pués del tratamiento ( $3,2 \pm 1,2$  frente a  $3,0 \pm 1,1$ ;  $Z$  de Wilcoxon =  $-0,8736$ ,  $P = ns$ ). Los resultados de las evaluaciones relacionadas con áreas específicas se muestran en la figura 1. La mayoría de los pacientes mostró alguna mejoría en todas las áreas, especialmente en el funcionamiento social y la irritabilidad. Hubo diferencias no significativas en la eficacia de la gabapentina entre los pacientes con trastorno bipolar I ( $n = 15$ ) y II ( $n = 7$ ), y entre los pacientes de ciclo rápido ( $n = 11$ ) y los de ciclo no rápido ( $n = 11$ ).

Los efectos secundarios que aparecieron durante el curso del tratamiento se describen en la tabla III. Doce pacientes (55%) comunicaron algún efecto secundario, pero el tratamiento sólo se tuvo que retirar en un caso a causa de exantema leve, que desapareció 48 horas después de la supresión del fármaco. El acontecimiento adverso más común fue la somnolencia (27%).

## DISCUSIÓN

En este estudio abierto de la eficacia de la gabapentina y su perfil de seguridad como tratamiento complementario para los pacientes que sufren trastorno bipolar con respuesta incompleta a los estabilizadores del estado de ánimo, casi la mitad de los pacientes a los que se había estudiado mejoraron después de tomar gabapentina durante 12 semanas. Los síntomas depresivos mejoraron más que los rasgos maníacos o hipomaníacos. Con respecto a las áreas específicas,

los beneficios principales de la gabapentina parecían implicar aspectos como el funcionamiento social, la irritabilidad y la ansiedad, según los informes de los pacientes. Sin embargo, éstos no evaluaron sus efectos estabilizadores del estado de ánimo de modo tan marcado. El perfil de seguridad de la gabapentina en los pacientes bipolares parece ser similar al observado en los pacientes epilépticos [3], con la somnolencia como el síntoma más común y una baja incidencia de retiradas relacionadas con la intolerancia.

El diseño del estudio tiene muchas limitaciones a causa de su carácter abierto: los pacientes y los evaluadores pueden generar expectativas sobre la efectividad, y el control del cumplimiento depende de la fiabilidad de los informes de los pacientes. Esto no nos permite hablar sobre la eficacia y recomendar sistemáticamente el uso de la gabapentina en el trastorno bipolar. Además, un seguimiento de 12 semanas es un tiempo bastante corto para evaluar mejorías clínicamente significativas a largo plazo. Muchos de los pacientes de la muestra, sin embargo, tenían discapacidades y síntomas crónicos de muchos meses de duración antes de inscribirse en el estudio. No obstante, los resultados parecen indicar que la gabapentina puede ser útil en los pacientes bipolares con retirada social, irritabilidad, comorbilidad con trastornos de ansiedad y predominio de síntomas depresivos residuales. Aunque la muestra es bastante pequeña y no permite un análisis interno, estas propuestas están de acuerdo con los resultados de otros estudios abiertos [23], que han encontrado también una mejoría significativa en algunos aspectos como la irritabilidad y los síntomas depresivos. Se ha observado también mejoría clínica en otras áreas como la ansiedad, el funcionamiento social o el insomnio en otros estudios en que la gabapentina demostró su efectividad en el tratamiento de la fobia social, el trastorno de pánico intenso y la ansiedad generalizada [14]. Por ejemplo, se observó remisión completa, aunque anecdótica, de agorafobia en un paciente de nuestro estudio. Por otra parte, el efecto estabilizador del estado de ánimo de la gabapentina no parece tan acusado de acuerdo con los informes de los pacientes. Aunque otros estudios abiertos indicaron que la gabapentina podría ser un estabilizador del estado de ánimo [10], los resultados de ensayos clínicos distribuidos al azar inéditos no pudieron establecerlo [6, 12]. Varias pegas metodológicas, como permitir cambios en las dosis de los estabilizadores del estado de ánimo concomitantes, pueden haber influido en estos resultados negativos. Se esperan los resultados de otro estudio doble ciego

controlado con placebo para aclarar esta cuestión. Un interesante subanálisis de nuestros datos supondría la distinción entre el trastorno bipolar I y II. Sin embargo, el pequeño número de pacientes no permitió diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con trastorno bipolar I y II con respecto a la eficacia de la gabapentina.

Otra limitación significativa de nuestro estudio es que los pacientes recibían varios tratamientos diferentes además de la gabapentina para su enfermedad. Este aspecto limita la validez interna de los resultados, pero refleja mucho mejor las circunstancias reales de tratamiento en los pacientes con mala respuesta al litio, la carbamacepina o el valproato. Además, muchos pacientes reciben tratamiento simultáneamente con benzodiazepinas, antipsicóticos y, a veces, antidepresivos. Los antipsicóticos atípicos parecen ser buenos antimaniacos, y muchos funcionan como estabilizadores del estado de ánimo [7, 16, 21]. En nuestro estudio, la medicación concomitante se mantuvo invariablemente durante el periodo de seguimiento, excepto para seis pacientes que no finalizaron el estudio. Cuatro de ellos abandonaron a causa de una recaída (tres debido a manía y uno a depresión) y recibieron medicación según el tipo de episodio. Una ventaja de la gabapentina en los pacientes con mala respuesta puede ser la casi ausencia de interacciones farmacológicas. Esto permite la combinación con muchos tratamientos previos o posteriores [5, 15]. Precisamente, la coexistencia de otros tratamientos se debería tener en cuenta para evaluar el perfil de seguridad de la gabapentina que se ha observado en este estudio. Aunque comunicamos sólo los efectos secundarios que aparecieron después de la introducción de la gabapentina, es posible que el tratamiento combinado pueda inducir o empeorar acontecimientos adversos como la somnolencia o los efectos sedantes, que podrían ser menos acusados en monoterapia. Sin embargo, sólo un paciente no completó el estudio a causa de exantema leve que desapareció con la supresión de la gabapentina. Ningún paciente mostró alteración del campo visual. Además, no hubo acontecimientos adversos serios.

En conclusión, este estudio abierto señala la posible eficacia de la gabapentina en el tratamiento de los pacientes bipolares con respuesta incompleta a otros fármacos y con predominio de síntomas depresivos, retirada social, irritabilidad y ansiedad. La comorbilidad con los trastornos de ansiedad se ha descrito como un indicador de mala evolución en pacientes bipolares [22], lo que indica que los tratamientos disponibles en la actualidad tal vez no sean particularmente útiles en

este subgrupo, y justifica la investigación con nuevos fármacos. Además, la comorbilidad entre los trastornos afectivos y los trastornos de ansiedad no se ha estudiado bien y ha suscitado controversias nosológicas [20]. La utilidad de la gabapentina en la manía aguda probablemente es cuestionable, como han señalado los resultados de dos estudios controlados. Sin embargo, nuestro estudio y otros trabajos indican que, en el futuro, se debería investigar la eficacia de este fármaco como tratamiento complementario en pacientes crónicos con síntomas depresivos o subsíndrome mixtos. Por otra parte, estos diseños son difíciles de llevar a cabo a causa de la falta de validez interna del ensayo. Es decir, la gabapentina se puede comportar como un fármaco de amplio espectro, con acciones beneficiosas en manifestaciones psicopatológicas de áreas diferentes pero con cierta falta de especificidad que podría hacer difícil probar los beneficios que muchos investigadores han descrito, en diseños abiertos, incluso en los pacientes más complicados. Sin duda, un ensayo controlado con placebo sobre la eficacia de la gabapentina en pacientes bipolares con síntomas de ansiedad, trastornos de ansiedad o ambos sería útil.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se financió en parte por becas del Instituto de Salud Carlos III - Fondos para la Investigación Sanitaria (98/0700), Fundación Marató de M (1028/97 y Parke-Davis SL (España).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Altshuler LL, Keck PE Jr, MacElroy SL, Suppes T, Brown ES, Denicoff K, et al. Gabapentin in the acute treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1999; 1: 61-5.
- 2 Cabras PL, Hardoy J, Hardoy MC, Carta MG. Clinical experience with gabapentin in patients with bipolar or schizoaffective disorder: results of an open-label study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 245-8.
- 3 Dichter MA, Brodie MI. New antiepileptic drugs. *New Engl J Med* 1996; 334: 1583-90.
- 4 Erfiifh A, Kammerer C, Grunze H, Normann C, Walden J. An open label study of gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatr Res* 1998; 32: 261-4.
- 5 Freeman W, Stoll AL. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 12-21.

- 6 Frye MA, Ketter TA, Osuch ED, Krimbell TA, Post RM. Gabapentin and lamotrigine monotherapy in mood disorders. Presented at the 1998 Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Abstract 77D, p. 150.
- 7 Ghaemi SN, Sachs GS. Long-term risperidone treatment in bipolar disorder: 6-month follow-up. *Int Clin Psychopharmacology* 1997; 12: 333-8.
- 8 Ghaemi SN, Katzow JJ, Desai SP, Goodwin FK. Gabapentin treatment of mood disorders: a preliminary study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 426-9.
- 9 Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 6): 74-81.
- 10 Knoll J, Stegman K, Suppes T. Clinical experience using gabapentin adjunctively in patients with a history of mania or hypomania. *J Affect Disord* 1998; 49: 229-33.
- 11 McElroy SL, Soutullo CA, Keck PE Jr, Kmetz GR. A pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9: 99-103.
- 12 Pande AC. Combination treatment in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 1999; 1 Suppl 1: 17.
- 13 Pande AC, Davidson JRT, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, et al. Treatment of social phobia. With gabapentin: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 341-8.
- 14 Pollack MH, Matthews J, Scott EL. Gabapentin as a potential treatment of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 992-3.
- 15 Post RM, Frye MA, Leverich GS, Denicoff KD. The role of complex combination therapy in the treatment of refractory bipolar illness. *CNS Spectrums* 1998; 3: 66-86.
- 16 Sanger TM, Tohen M, Jacobs T, Gannon KS, Greaney M, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment of mania. New Research Program and Abstracts of the 1999 Annual Meeting of the American Psychiatric Association 1999; 190.
- 17 Schaffer CB, Schaffer LC. Gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 291-2.
- 18 Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res* 1997; 73: 159-71.
- 19 Stanton SP, Keck PE Jr, McElroy SL. Treatment of acute mania with gabapentin. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 287 p.
- 20 Viera E. Diagnosis and classification of psychiatric disorders. In: Sussman N, Ed. Anticonvulsants in psychiatry. Round table series n.º 64. London: The Royal Society of Medicine Press; 1999, p. 3-8.
- 21 Vieta E, Gastó C, Colom F, Martínez A, Otero A, Vallejo J. Treatment of refractory rapid cycling bipolar disorder with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 172-4.
- 22 Young LT, Cooke RG, Roob JC, Levitt AJ, Joffe RT. Anxious and non-anxious bipolar disorder. *J Affect Disord* 1993; 29: 49-52.
- 23 Young LT, Robb JC, Patelis-Siotis I, MacDonald C, Joffe RT. Acute treatment of bipolar depression with gabapentin. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 851-3.