

Lamotrigina: Evidencia de su utilidad en el trastorno bipolar

Alexánder Pinzón Amado*

RESUMEN

Los anticonvulsivantes valproato y carbamazepina han mostrado eficacia en el tratamiento del trastorno bipolar (TB). El anticonvulsivante de segunda generación lamotrigina ha sido reportado como un medicamento que posee efectos antimaníaco, antidepresivo y modulador afectivo. Se han publicado hasta la fecha diversos reportes y series de casos, estudios abiertos y dos ensayos clínicos controlados sobre el uso de la lamotrigina en el TB. La inhibición de los canales de sodio voltaje sensibles, la inhibición en la secreción de glutamato y el bloqueo de los canales de calcio se han propuesto como posibles mecanismos de acción de la lamotrigina para explicar su efecto en la modulación afectiva. El presente artículo revisará los conceptos actuales acerca de la eficacia de la lamotrigina en el tratamiento del TB.

* Médico Psiquiatra. Profesor asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Correspondencia: Dr. Pinzón, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, calle 157 # 19-55, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. e-mail: pinzonam@hotmail.com

Palabras clave: Lamotrigina, anticonvulsivantes, trastorno bipolar.

Introducción

La enfermedad bipolar se conoce desde los tiempos de la medicina hipocrática en el Siglo IV A.C., cuando se describían dos entidades biológicas distintas llamadas manía y melancolía, pero no fue sino hasta la década de los años sesenta cuando se incluyó como categoría diagnóstica en las descripciones nosográficas modernas.¹ El trastorno bipolar (anteriormente conocida como enfermedad maníaco depresiva) es una condición cuya prevalencia se encuentra alrededor del 1% en la población general, caracterizada por la presencia de forma cíclica de episodios maníacos, depresivos o mixtos (tablas 1 a 3), alternados por períodos asintomáticos, también conocidos por períodos de eutimia.¹⁻³

El curso del trastorno bipolar es variable, considerándose una enfermedad crónica que genera altos índices de discapacidad en las personas que presentan esta condición, dados por hospitalizaciones repetitivas, altos niveles de desempleo, dificultades de interacción con su núcleo familiar y otras personas, así como por altas tasas de suicidio (10-15% de los pacientes bipolares se suicidan).⁴⁻⁷

Durante muchos años el carbonato de litio ha sido considerado como el tratamiento de primera línea en el manejo de los pacientes con trastorno bipolar (TB).⁸⁻¹³ Sin embargo, el uso del carbonato de litio se ha limitado principalmente por sus frecuentes efectos adversos, su alto potencial tóxico por tener un pequeño rango terapéutico y pobre eficacia en ciertas subpoblaciones

Tabla 1. Criterios diagnósticos para episodio maníaco (DSM-IV)²

- * Un período diferenciado de un estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, que dura al menos una semana.
- * Durante la alteración del estado del ánimo han persistido tres (o más) de los siguientes síntomas o cuatro si el estado de ánimo es irritable:
 - (1) Autoestima exagerada o grandiosidad.
 - (2) Disminución en la necesidad de dormir.
 - (3) Más hablador de lo usual.
 - (4) Fuga de ideas o percepción subjetiva de que el pensamiento está acelerado.
 - (5) Distrabilidad.
 - (6) Aumento en la actividad motora o agitación sicomotora.
 - (7) Implicación excesiva en actividades placenteras que tienen alto poder de producir consecuencias graves.

Tabla 2. Criterios diagnósticos para episodio depresivo (DSM - IV)²

- * Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa o pérdida de interés o de la capacidad para el placer.
 - (1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día.
 - (2) Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o en casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día.
 - (3) Pérdida o aumento importante de peso.
 - (4) Insomnio o hipersomnia casi cada día.
 - (5) Agitación o enlentecimiento motor.
 - (6) Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
 - (7) Sentimientos de inutilidad o culpa excesivos o inapropiados.
 - (8) Disminución en la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día.
 - (9) Pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para episodio mixto (DSM - IV)²

- * Se cumplen los criterios tanto para episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor (excepto en la duración) casi cada día durante al menos un período de una semana.

de pacientes bipolares.¹⁰⁻¹³ Si se considera todo el espectro de los trastornos bipolares, la tasa de respuesta al carbonato de litio es cercana al 50%, reportándose tasas más bajas en aquellos pacientes que presentan episodios mixtos (manías disfóricas) y en los que presentan ciclos rápidos (cuatro o más episodios maníacos, depresivos o mixtos en un año).¹⁰⁻¹⁵

Desde la década de los años setenta se comenzaron a utilizar la carbamazepina y el valproato en el tratamiento de los trastornos bipolares, considerándose desde entonces buenas opciones terapéuticas para el manejo de la enfermedad bipolar, ya sea en monoterapia, en combinación con el carbonato de litio o entre sí.^{8, 9, 11, 12, 16-8} La introducción de dichos anticonvulsivantes como medicamentos moduladores afectivos ha estimulado el interés en anticonvulsivantes de segunda generación, en relación con su posible utilidad y eficacia en el tratamiento de la enfermedad bipolar.

La presente revisión pretende plantear algunas hipótesis acerca del posible mecanismo de acción de

la lamotrigina en el TB compararla con lo descrito en la literatura en relación con los posibles mecanismos de acción del carbonato de litio, la carbamazepina y el valproato. Igualmente, considerará algunos aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos y presentará una revisión de la literatura publicada hasta la fecha en relación con el uso de la lamotrigina en el trastorno bipolar.

Estructura y farmacocinética

La lamotrigina es un medicamento anticonvulsivante de la clase feniltriazina, no relacionado químicamente con otros medicamentos antiepilépticos existentes. Su nombre químico es 3,5 diamino-6-(2,3 diclorofenil)-triazina, su fórmula molecular $C_9H_7N_5Cl_2$ y su peso molecular 256.09; su fórmula estructural se aprecia en la figura 1.¹⁹

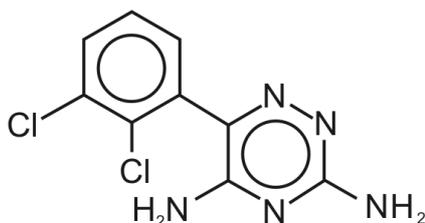


Figura 1. Estructura química de la lamotrigina.

La lamotrigina presenta una absorción rápida y completa luego de su administración oral, con un pico de concentración plasmática entre 1.4 y 4.8 horas; no tiene metabolismo de primer paso hepático por lo que su biodisponibilidad es cercana al 98% y no se ve afectada por la ingestión de alimentos; su unión a proteínas es de alrededor de un 55%, por lo que no se presentan interacciones clínicas significativas con otros medicamentos que compiten por los sitios de unión a las mismas; este fármaco se metaboliza por conjugación con ácido glucorónico, sin obtenerse metabolitos activos y no presenta fenómeno de autoinducción hepática. Su vida media es de 25 horas.^{17, 19-22}

Mecanismo de acción

El mecanismo preciso mediante el cual la lamotrigina tiene acción anticonvulsivante se desconoce pero estudios farmacológicos *in vitro* sugieren que inhibe los canales de sodio sensibles a voltaje, estabilizando la membrana neuronal y modulando la liberación

presináptica de neurotransmisores, principalmente aminoácidos excitatorios como el glutamato y el aspartato. Es conocido que el glutamato aumenta los niveles intracelulares de calcio por medio de los receptores n-metil-d-aspartato (NMDA), promueve la activación del sistema de segundos mensajeros relacionados con el inositol trifosfato y parece actuar también como antagonista de canales de calcio.^{17,21-4}

De igual forma, el mecanismo de acción por el cual tendría efecto sobre la modulación del estado de ánimo se desconoce. Sin embargo, es interesante anotar que en diversos estudios se han evidenciado alteraciones del sistema glutamérgico en depresión y existen hallazgos que sugieren que el complejo de receptores NMDA sirve como una vía final común en el mecanismo de acción de diversos antidepresivos, incluyendo también la terapia electroconvulsiva (TEC).²⁵⁻⁹ Se ha descrito que el glutamato estaría implicado en la presencia de algunos síntomas esquizofrénicos como síntomas paranoides y alucinaciones, y en alteraciones afectivas características de la manía y la depresión, lo que podría explicar la mejoría de dichos síntomas al administrar un medicamento que disminuya la secreción de glutamato como la lamotrigina.³⁰

Se ha encontrado que en pacientes con enfermedad bipolar, ya sea que se encuentren en fase maníaca o depresiva, se presentan elevaciones significativas en las concentraciones del calcio intracelular tanto en plaquetas como en linfocitos, contrastando con niveles normales de este ion en pacientes con depresión unipolar, sujetos normales o pacientes bipolares que se encuentran en fase eutímica después de tratamiento con diversos moduladores afectivos incluyendo TEC; dicha elevación parece representar una alteración en la homeostasis del calcio intracelular o un aumento en la actividad de las proteínas G. Parece ser que dichos hallazgos son de gran importancia en el tratamiento de pacientes con enfermedad bipolar, pues se ha observado que medicamentos que regulan la actividad del calcio celular como algunos calcioantagonistas (verapamilo y nimodipina), carbonato de litio y anticonvulsivantes (incluyendo lamotrigina y gabapentin) son útiles para el manejo de algunos de estos pacientes.^{26, 31-5}

En estudios en animales y humanos los hallazgos han mostrado que la lamotrigina inhibe la recaptación de serotonina, aumentando de esta manera la neurotransmisión serotoninérgica, lo cual podría estar relacionado con su eficacia demostrada en la mejoría de síntomas depresivos; este mecanismo serotoninérgico

también ha sido implicado en el efecto antidepresivo del carbonato de litio, el cual al actuar sobre receptores presinápticos 5-HT₁ genera un aumento neto en la cantidad de serotonina liberada.^{28, 30}

La lamotrigina inhibe la isquemia inducida por glutamato, disminuye el daño neuronal y se ha asociado con la recuperación posterior a isquemia cerebral en estudios en animales, datos que son de interés teniendo en cuenta que algunos pacientes con enfermedad bipolar severa presentan lesiones en parches de sustancia blanca. Diversos estudios han mostrado también una correlación entre anormalidades electroencefalográficas, especialmente actividad de onda lenta a nivel del lóbulo temporal, en pacientes con enfermedad bipolar con pobre respuesta al tratamiento, ciclos rápidos y manías mixtas, hecho que podría explicar la razón por la cual los anticonvulsivantes han mostrado tener mayor utilidad en este tipo de pacientes que el carbonato de litio.²⁵

Se ha planteado la posibilidad de utilizar la lamotrigina en combinación con otros moduladores del estado del ánimo o como monoterapia en la enfermedad bipolar, proponiéndose su combinación con medicamentos que tienen efecto sobre el sistema del ácido g-aminobutírico (GABA) como el valproato y el vigabatrin, pues podría ser útil al ajustar un balance entre sistemas neuronales excitatorios (glutamato) e inhibitorios (GABA);³⁶ así mismo, la combinación de carbonato de litio y lamotrigina podría ser útil, al potenciar el efecto del litio sobre el sistema de segundos mensajeros como el del inositol trifosfato.^{21, 25, 30}

Efectos adversos

Cerca del 10% de los pacientes tratados con lamotrigina presentan un rash cutáneo entre la cuarta y sexta semana de tratamiento y en 0.1% de los adultos y 1 a 2% de los pacientes pediátricos desarrollan cuadros de mayor severidad como el síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica o angioedema. Estas complicaciones suelen presentarse al aumentar rápidamente la dosis de lamotrigina y al utilizarla en combinación con valproato, toda vez que este último aumenta los niveles de lamotrigina en cerca del 50%. No se recomienda su uso en pacientes menores de 16 años.^{17, 19, 21}

Otros efectos secundarios descritos incluyen vértigo, ataxia, somnolencia, cefalea, visión borrosa, náuseas y vómito. No se recomienda su uso durante la gestación ya que altera el metabolismo del ácido fólico y tiene riesgo de producir teratogénesis.^{17, 19}

Interacciones medicamentosas y dosis

La lamotrigina se elimina más rápidamente cuando se ingiere con otros medicamentos anticonvulsivantes como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y primidona, observándose una reducción de sus niveles séricos hasta en un 40%. En este caso se recomienda iniciar el tratamiento con lamotrigina a una dosis de 50 mg/día, incrementándola a 100 mg/día a las dos semanas y cada dos semanas hasta una dosis máxima de 300-500mg/día. Cuando se asocia lamotrigina y valproato debe tenerse en cuenta, como se anotó previamente, que el valproato aumenta la vida media de la lamotrigina, incrementando sus niveles séricos hasta en un 50%. En este caso se recomienda iniciar con una dosis de 12.5 mg/día, aumentando 12.5 a 25 mg/día cada dos semanas hasta una dosis máxima de 150 mg/día. La lamotrigina no tiene interacciones conocidas con el carbonato de litio.^{17, 19, 21}

Evidencia clínica

En los últimos años se han publicado en la literatura mundial diversos estudios abiertos, series de casos, reportes individuales y, recientemente, los dos primeros ensayos clínicos referidos a la utilización de la lamotrigina en casos de enfermedad bipolar resistente al tratamiento, depresión bipolar y manía.

Calabrese y colaboradores³⁷ reportaron el caso de un hombre de 49 años con enfermedad bipolar y ciclos rápidos desde los 14 años, quien había demostrado una pobre respuesta al tratamiento adecuado con carbonato de litio, fluoxetina y carbamazepina, y a quien deciden iniciar monoterapia con lamotrigina en un episodio depresivo hasta dosis de 200 mg día; al cabo de 8 semanas, los síntomas depresivos habían disminuido en un 80% y a los 11 meses de seguimiento permanecía eutímico.

Labbate y Rubey³⁸ reportaron el caso de un hombre de 48 años con enfermedad bipolar desde los 25 años y 50 hospitalizaciones previas, quien había recibido tratamiento con carbonato de litio, divalproato de sodio, carbamazepina, antidepresivos, diversos neurolépticos y varios ciclos de TEC, y a quien se inició monoterapia con lamotrigina hasta una dosis de 500 mg/día, logrando un estado eutímico sin presentación de efectos adversos.

Kotler y Matar³⁹ publicaron el caso de un hombre de 81 años con enfermedad bipolar desde los 40 años, con 3 episodios depresivos y 5 episodios maníacos previos, con comorbilidad dada por fibrilación auricular,

insuficiencia renal crónica e hipotiroidismo secundario a la ingesta de carbonato de litio, quien cursaba con un episodio depresivo de 18 meses de evolución, sin respuesta a fluoxetina (sola y en combinación con carbonato de litio, divalproato de sodio y carbamazepina, que fueron suspendidos por efectos adversos), y en quien se adicionó lamotrigina hasta dosis de 100 mg/día logrando mejoría 'dramática' en su estado de ánimo, con viraje a hipomanía leve que cedió con la suspensión de fluoxetina; en el seguimiento a 6 meses, el paciente permaneció eutímico.

Kusumakar y Yatham⁴⁰ reportan seis casos de pacientes con enfermedad bipolar y ciclos rápidos de reciente diagnóstico a quienes inician monoterapia con lamotrigina, documentando mejoría en cuatro pacientes: uno logró eutimia hacia la segunda semana y tres a la tercera. Igualmente, a una paciente anciana con historia de 8 años de enfermedad bipolar y ciclos rápidos quien se encontraba en tratamiento con divalproato de sodio desde hacía 2 años, con control de los episodios hipomaniacos pero no de los depresivos, y con pobre respuesta a la adición de bupropión, adicionaron lamotrigina logrando remisión de los síntomas depresivos al finalizar la primera semana.

Fogelson y Sternbach⁴¹ realizaron un estudio abierto con 7 pacientes, 6 con enfermedad bipolar, 4 de los cuales presentaban ciclos rápidos, y uno con trastorno esquizoafectivo bipolar, considerados resistentes al tratamiento con diversos antidepresivos y moduladores del estado de ánimo. Iniciaron lamotrigina como monoterapia o en combinación, a dosis de 100 a 400 mg/día, observando marcada mejoría en 3 de los 4 cicladores rápidos, moderada mejoría en los 2 pacientes sin ciclos rápidos y ninguna mejoría en el paciente con trastorno esquizoafectivo.

Fatemi y colaboradores⁴² realizaron un estudio abierto prospectivo con 5 pacientes cicladoras rápidas y antecedente de pobre o ninguna respuesta a otros moduladores del estado de ánimo, utilizando para la valoración de resultados la escala para depresión de Beck, la escala para manía de Young y la escala de valoración global (Global Assessment Scale-GAS). Suspendieron todos los medicamentos, excepto la suplencia tiroidea e iniciaron lamotrigina a dosis promedio de 185 mg/día y por un tiempo promedio de 225 días, logrando un resultado exitoso en 4 pacientes. Luego de análisis con modelos de regresión aleatorios, concluyeron que la lamotrigina posee un buen potencial antidepresivo y mejora el nivel de funcionamiento social en relación directa con la dosis y el tiempo de tratamiento.

Sporn y Sachs³⁶ estudiaron 16 pacientes con enfermedad bipolar (trece tipo I y tres tipo II) e historia de pobre respuesta a tratamientos previos, a quienes iniciaron lamotrigina como monoterapia o en combinación con carbonato de litio, carbamazepina o un neuroléptico; de los 16 pacientes ocho tenían antecedentes de ciclos rápidos; se consideró que ocho de los 16 pacientes obtuvieron buena respuesta; en aquellos pacientes en quienes se consideró que hubo respuesta a la lamotrigina, fue más frecuente la observación que el episodio índice fuera depresivo o mixto; cuatro de los ocho cicladores rápidos observaron mejoría; dos de los pacientes con enfermedad bipolar tipo II presentaron viraje de episodio depresivo a mixto y a manía. Los autores concluyen que la lamotrigina podría tener un efecto antidepresivo y modulador afectivo importante pero también riesgo de inducir viraje a manía.

Kusumakar y Yatham⁴³ realizaron un estudio abierto con 22 pacientes con enfermedad bipolar en fase depresiva resistente al tratamiento con divalproato de sodio y otro modulador afectivo, o divalproato de sodio y antidepresivo; emplearon la escala para depresión de Hamilton para la evaluación de resultados. Adicionaron lamotrigina al tratamiento con divalproato de sodio observando buena respuesta en el 72% de los pacientes hacia la cuarta semana de tratamiento y remisión completa en el 63% hacia la sexta semana, sin ningún caso de manía o hipomanía.

Recientemente Calabrese y colaboradores⁴⁴ publicaron el primer estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado en 195 pacientes con enfermedad bipolar tipo I no refractaria a tratamientos previos y que se encontraban en fase depresiva. Distribuyeron los 195 pacientes en 3 grupos con características basales similares y tratamientos diferentes: el primer grupo recibió lamotrigina 50 mg/día, el segundo lamotrigina 200 mg/día y el tercero recibió placebo. Se realizó un seguimiento completo a todos los pacientes y se incluyeron en el análisis los pacientes que no continuaron en el estudio. Para la valoración de los desenlaces utilizaron las escalas para depresión de Hamilton y Montgomery-Asberg, la escala para manía y la Escala de Impresión Clínica Global de Severidad (Clinical Global Impressions Scale for Severity). Observaron que más del 56% del grupo de lamotrigina que recibió 200 mg/día tuvo una respuesta clínica favorable, en comparación con 37% del grupo placebo; no se encontraron diferencias significativas en los tres grupos de tratamiento en la incidencia de episodios maniacos, hipomaniacos o mixtos, que fue del 5.4% para los que recibieron lamotrigina y 4.6% para los que recibieron placebo.

Los autores concluyen que la lamotrigina tiene un efecto antidepresivo significativo en pacientes con depresión bipolar, evidente desde la tercera semana de tratamiento, baja incidencia de efectos adversos y menor potencial de inducir viraje a manía, episodios mixtos o ciclos rápidos, en comparación con los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa, lo que le confiere un beneficio adicional teniendo en cuenta la descripción que cerca del 33% de los casos de manía y un 25% de los casos de ciclos rápidos en pacientes con enfermedad bipolar resistente, son atribuibles al uso de antidepresivos comunes.⁴⁵⁻⁷

Desde el punto de vista clínico, la eficacia antidepresiva moderada mostrada por la lamotrigina en el primer ensayo clínico en pacientes con depresión bipolar, favorece la utilización de este medicamento en los episodios depresivos de la enfermedad, no como monoterapia sino en combinación con otros moduladores afectivos, aunque no se conoce el efecto que pueda tener la lamotrigina en el curso longitudinal de la enfermedad bipolar. La combinación con otros moduladores del estado del ánimo está sustentada por los hallazgos preliminares que sugieren una pobre efectividad de la lamotrigina en el tratamiento de los episodios maníacos,⁴⁸ limitando su uso a los episodios depresivos.

Conclusiones

La enfermedad bipolar es un trastorno de alta incidencia en la población general, cercana al 1%, recurrente, incapacitante, potencialmente letal y asociada a anomalías cerebrales, fisiológicas y bioquímicas, existiendo evidencia que se trata de una enfermedad que no permanece estática y es altamente pleomórfica a lo largo del tiempo. Teniendo en cuenta que más del 50% de los pacientes con enfermedad bipolar presentan una pobre respuesta al carbonato de litio, se hace necesario entonces el desarrollo de tratamientos alternativos que permitan el control adecuado de los episodios agudos y la prevención de recaídas y recurrencias. El espectro de medicamentos útiles en el manejo de la enfermedad bipolar se ha ampliado desde el advenimiento de la carbamazepina y el valproato en los años setenta, incluyendo calcioantagonistas, antipsicóticos, benzodiazepinas, hormonas tiroideas y antidepresivos, sin haberse podido desarrollar hasta la fecha el modulador afectivo ideal.

La introducción de los anticonvulsivantes en el manejo del trastorno afectivo bipolar ha acrecentado el interés en la posible utilidad de los nuevos medicamentos utilizados en epilepsia, en el manejo del heterogéneo

grupo de poblaciones con enfermedad bipolar, existiendo hasta ahora evidencia significativa en el caso de la lamotrigina para el manejo de los episodios de depresión bipolar.

La lamotrigina es un nuevo medicamento anticonvulsivante cuyo mecanismo de acción parece ser mediado por canales de sodio y consiste en la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios, especialmente del glutamato, aminoácido implicado en el aumento de las concentraciones de calcio mediante la vía NMDA y en el mecanismo de segundos mensajeros relacionados con el inositol trifosfato, pasos metabólicos que podrían explicar su efecto modulador sobre el estado de ánimo y que apoyan su uso en combinación tanto con el valproato como con el carbonato de litio en enfermedad bipolar. Igualmente, el aumento en la neurotransmisión serotoninérgica podría explicar su efecto antidepresivo mostrando una menor incidencia de viraje a manía o hipomanía en relación con los antidepresivos convencionales, de acuerdo con los resultados del primer ensayo clínico publicado.

Los diversos estudios abiertos publicados que utilizan la lamotrigina como monoterapia o en combinación con otros moduladores del estado del ánimo en el trastorno afectivo bipolar muestran una mejoría por encima del 50%. El primer ensayo clínico con lamotrigina se publicó recientemente y demostró que la respuesta en pacientes que se encontraban en fase depresiva de un trastorno bipolar I fue superior a la de los pacientes que recibieron placebo, con una tasa de respuesta superior al 50%, reproduciendo los hallazgos de los estudios abiertos preliminares. Se hace necesaria la realización de ensayos clínicos en otras subpoblaciones de pacientes con enfermedad bipolar como aquellas que se encuentran en fase mixta, en ciclos rápidos y en manía.

Summary

Anticonvulsants, including valproate and carbamazepine, have established efficacy in the treatment of bipolar disorder (BD). Lamotrigine, a second generation anticonvulsant, has been reported to have antimanic, antidepressant and mood-stabilizing effects. There have been published to date several case reports, case series, open trials and two randomized controlled trials with lamotrigine as monotherapy or as add-on treatment in patients with BD. Mechanisms of actions proposed to explain the mood-stabilizing properties of lamotrigine include inhibition of voltage-sensitive sodium channels, inhibition of glutamate release and calcium channel blockade. This paper will review the current concepts about the efficacy of lamotrigine in the treatment of BD.

Key Words: Lamotrigine, anticonvulsants, bipolar disorder.

Referencias

- Goodwin FK, Jamison KR. Manic Depressive Illness. New York, NY: Oxford University Press; 1990.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington (DC): 1994.
- Solomon D, Keitner G, Miller I, Shea T, Keller M. Course of illness and maintenance treatments options for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (1): 5-13.
- Simpson S, Jamison K. The risk of suicide in patients with bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 2): 53-6.
- Harris C, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 205-28.
- Goldberg J, Harrow M. Poor-outcome bipolar disorders. En *Bipolar disorders: Clinical course and outcome*, Goldberg J, Harrow M. Editors, American Psychiatric Press, Washington D.C., 1999.
- Woods S. The economic burden of bipolar disease. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 13): 38-41.
- Calabrese J, Bowden C, Woysville M. Lithium and the anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder. En *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Blomm F. and Kupfer D. Editors, Raven Press, New York, 1995.
- Work Group on Bipolar Disorder. Practice guideline for treatment of patients with bipolar disorder. In *American Psychiatric Association Practice Guidelines*. American Psychiatric Press, Washington D.C., 1996.
- Calabrese J, Woysville M. Lithium therapy: Limitations and alternatives in the treatment of bipolar disorders. *Ann Clin Psychiatr* 1995; 7 (2): 103-12.
- Kusumakar V, Yatham L, Haslam D, et al. Treatment of mania, mixed state, and rapid cycling. *Can J Psychiatr* 1997; 42 (Suppl 2): 79S-86S.
- Swann A. Selection of a first-line mood stabilizing agent. *Curr Opin Psychiatry* 1998; 11: 71-5.
- Goldberg J. Treatment guidelines: current and future management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 13): 12-8.
- Dunner D. Rapid-cycling bipolar affective disorder. En *Bipolar disorders: clinical course and outcome*, Goldberg J, Harrow M. Editors, American Psychiatric Press, Washington D.C., 1999.
- Post R, Frye M, Denicoff K, Leverich G, Dunn R, Osuch E, et al. Emerging trends in the treatment of rapid cycling bipolar disorder: a selected review. *Bipolar Disord* 2000; 2 (4): 305-15.
- Freeman M, StollA. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1998; 155(1): 12-21.
- Dunn R, Frye M, Kimbrell T, Denicoff K, Leverich G, Post R. The efficacy and use of anticonvulsants in mood disorders. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21(4): 215-35.
- Janicak P, Levy N. Rational co-pharmacy for acute mania. *Psychiatr Ann* 1998; 28(4): 204-12.
- Lamictalá (Lamotrigine). Product information. GlaxoWellcome, 1998.
- Garnett W. Lamotrigine: Pharmacokinetics. *J Child Neurol* 1997; 12(Suppl 1): S10-S15.
- Calabrese J, Rapport D, Shelton M, Kimmel S. Clinical studies on the use of lamotrigine in bipolar disorder. *Neuropsychobiol* 1998; 38(3): 185-91.
- Calabrese J. Efficacy of lamotrigine in bipolar disorder. Preliminary Data. En *Bipolar medications: mechanisms of action*, Manji H, Bowden Ch, Belmaker R, Editors, American Psychiatric Press, Washington D.C., 2000.
- Mcdonald R, Greenfield LJ. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 121-8.
- Coulter D. Antiepileptic drug cellular mechanisms of action: where does lamotrigine fits in? *J Child Neurol* 1997; 12 (Suppl 1): S2-S9.
- Ferrier IN. Lamotrigine and Gabapentin: Alternatives in the treatment of bipolar disorder. *Neuropsychobiol* 1998; 38(3): 192-7.
- Lenox R, McNamara R, Papke R, Manji H. Neurobiology of lithium: an update. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 6): 37-47.
- Manji H, Bebhuk J, Moore G, Glitz D, Hasanat K, Chen G. Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: therapeutic implications. *J Clin Psychiatry* 1999, 60 (Suppl 2): 27-39.
- Musselman D, DeBattista Ch, Nathan K, Kilts C, Schatzberg A, Nemeroff Ch. Biology of Mood Disorders. En *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, Schatzberg A. Nemeroff Ch. Editors, American Psychiatric Press, Washington D.C., 1998.
- Post R, Weiss S, Clark M, Chuang D, Hough C, Li H. Lithium, carbamazepine, and valproate in affective illness: biochemical and neurobiological mechanisms. En *Bipolar Medications: mechanisms of action*, Manji H, Bowden Ch, Belmaker R, Editors. American Psychiatric Press, Washington D.C., 2000.
- Erfurth A, Walden J, Grunze H. Lamotrigine in the treatment of schizoaffective disorder. *Neuropsychobiol* 1998; 38(3): 204-209.
- Dubovsky S. Calcium channel antagonists as novel agents for the treatment of bipolar disorder. En *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, Schatzberg A. Nemeroff Ch. Editors, American Psychiatric Press, Washington D.C., 1998.
- Dubovsky S, Buzan R. Novel alternatives and supplements to lithium and anticonvulsants for bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 224-42.
- Post R, Weiss S, Chuang DM. Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium. *Ann Clin Psychopharmacol* 1992; 12(Suppl 1): 23-34.
- Levy N, Janicak P. Calcium channel antagonists for the treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2(2): 108-19.
- Curier B, Goodnick P. Calcium antagonists and newer anticonvulsants. En *Mania: clinical and research perspectives*, Goodnick P, Editor. American Psychiatric Press, Washington D.C., 1998.
- Sporn J, Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(3): 185-9.
- Calabrese J, Fatemi H, Woysville M. Antidepressant effects of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1996; 153(9): 1236.
- Labbate L, Rubey R. Lamotrigine for treatment-refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154(9): 1317.
- Kotler M, Matar A. Lamotrigine in the treatment of resistant bipolar disorder. *Clin Neuropharmacol* 1998; 21(1): 65-7.
- Kusumakar V, Yatham L. Lamotrigine treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154(8): 1171-2.
- Fogelson D, Sterbach H. Lamotrigine treatment of refractory bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(6): 271-3.
- Fatemi H, Rapport D, Calabrese J, Thuras P. Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(12): 522-7.
- Kusumakar V, Yatham L. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997; 72: 145-8.
- Calabrese J, Bowden C, Sachs G, Asher J, Monaghan E, Rudd D. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(2): 79-88.
- Peet, M. Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *Br J Psychiatry* 1994; 164: 549-50.
- Yatham L, Kusumakar V, Parikh S, Haslam D, Matte R, Sharma V, et al. Bipolar depression: treatment options. *Can J Psychiatry* 1997; 42(Suppl 2): 87S-91S.
- Potter W. Bipolar depression: specific treatments. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl 18): 30-6.
- Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *Eur Psychopharmacol* 1999; 9(Suppl 4): S119-S123.