



Efectividad clínica y costo-efectividad
del uso de lamotrigina en el
trastorno límite de la personalidad:
Un estudio aleatorizados controlado
con placebo

► El Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) es un trastorno mental severo, con una prevalencia > 5% a lo largo de la vida. Se caracteriza por cambios súbitos en el estado de ánimo, relaciones inestables e impulsividad. El mal uso de sustancias, las autolesiones y el suicidio, son características frecuentes en este grupo de pacientes. No existen al día de hoy medicamentos formalmente aprobados para el tratamiento del TLP.

Los cambios rápidos o súbitos en el estado de ánimo son una de las características principales en el TLP, por este motivo, es posible que exista un beneficio en el uso de estabilizadores del estado de ánimo para su tratamiento.

La lamotrigina es un anticonvulsivante aprobado para el tratamiento del trastorno bipolar; es relativamente seguro en sobredosis y menos teratógeno que otros estabilizadores del estado de ánimo. La evidencia acerca de su efectividad para prevenir las recaídas en pacientes con trastorno bipolar de ciclaje rápido lo sitúa como un tratamiento potencial del TLP.

En el presente estudio se investigó la efectividad clínica y costo-efectividad de la lamotrigina en adultos con TLP, usuarios de servicios de salud mental; se dio seguimiento durante 52 semanas posteriores a la aleatorización con la finalidad de evaluar los efectos de este tratamiento a largo plazo.

Se trata de un estudio ciego, aleatorizado, con dos grupos paralelos de tratamiento, que consistió en comparar la lamotrigina con placebo en un grupo de pacientes adultos con TLP (pacientes que cumplían

criterios del DSM-IV para TLP durante la evaluación con la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos de Personalidad en eje II del DSM-IV). Se excluyó a pacientes con trastorno bipolar y trastorno psicótico, aquellos en tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo al inicio o en las cuatro semanas previas al estudio, pacientes con historia de alteración de la función hepática y/o renal, mujeres embarazadas, lactando o con intenciones de embarazo en los siguientes doce meses, y pacientes con alteraciones cognitivas o de lenguaje que impidieran otorgar consentimiento. Se solicitó a los participantes completar la Hypomanic Checklist (cuestionario que permite diferenciar la depresión bipolar de la depresión uniopolar) y el International Personality Disorder Examination screening questionnaire; posteriormente se realizó el proceso de aleatorización para recibir tratamiento con lamotrigina o placebo (proporción 1:1); cabe mencionar que todos los pacientes y tratantes permanecieron ciegos al tratamiento hasta las 52 semanas post-aleatorización.

Los participantes recibieron tratamiento psicológico e internamiento en caso necesario; no se establecieron restricciones en cuanto al uso de otros tratamientos excepto prescripciones adicionales de lamotrigina u otro estabilizador del estado de ánimo. Los participantes del brazo activo del tratamiento recibieron 200mg/día de lamotrigina (la dosis inicial fue de 25mg/día y se elevó gradualmente en un periodo de seis semanas según la tolerancia y respuesta que presentaran).

Los desenlaces primarios fueron los síntomas del TLP a los 12 meses del inicio del estudio, evaluados con la Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD). Los desenlaces secundarios, evaluados a los tres, seis y 12 meses (excepto el uso de OH y de sustancias que se evaluó a los 12 meses), fueron depresión (Inventario de Depresión de Beck), autolesiones (Acts of Deliberate Self-Harm Inventory), funcionamiento social (Social Functioning Questionnaire), uso de alcohol y drogas (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test) y calidad de vida relacionada con la salud (EQ-5D-3L). Se evaluaron asimismo los efectos secundarios del tratamiento, así como el uso y costo de recursos sociales y para el cuidado de la salud. La adherencia al tratamiento fue definida como

uso ininterrumpido de una dosis $\geq 100\text{mg/día}$ del medicamento durante el periodo del estudio.

Se incluyó a 276 pacientes, de los cuales 137 recibieron tratamiento con lamotrigina y 139 con placebo. Las características sociodemográficas de ambos grupos no presentaron diferencias significativas. Las tasas de seguimiento fueron similares en ambos grupos, el 71% de la muestra completó las 52 semanas de seguimiento. A las 12 semanas, 68.8% de la muestra mostró adherencia al tratamiento, misma que solo estaba presente en el 38.9% de los participantes a los 12 meses.

La puntuación promedio en la ZAN-BPD tuvo una disminución en ambos grupos a las 12 semanas (lamotrigina y placebo 11.5), posterior a lo cual se mantuvo estable durante el resto del seguimiento (lamotrigina 11.9 a las 24 semanas, 11.3 a las 52 semanas; placebo 11.9 y 11.5); no se encontró diferencia entre grupos de tratamiento en la puntuación de dicha escala a las 52 semanas. Asimismo, no se encontraron diferencias en los desenlaces secundarios o en las sub escalas de la ZAN-BPD en ningún punto del seguimiento. En relación con los eventos adversos el 56% de los pacientes del grupo de lamotrigina reportó uno o más, comparado con el 67% del grupo que recibía placebo; se reportaron eventos adversos graves en 19% del grupo de lamotrigina y 23% del grupo de placebo, incluyendo cinco embarazos. Los costos promedio a las 52 semanas en el grupo de lamotrigina fueron de \$17,785 dólares y \$12,340 dólares en el grupo de placebo, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. Las diferencias entre grupos con respecto a la calidad de vida relacionada con la salud tampoco fueron estadísticamente significativas.

No se encontró evidencia de que el uso de lamotrigina para individuos con TLP tenga un impacto positivo sobre su salud mental. Los niveles de adherencia al tratamiento fueron bajos en general y no se encontraron diferencias en los desenlaces durante las primeras 12 semanas, a pesar de que la adherencia fue mayor. La mayoría de los participantes reportaron uno o más

efectos adversos, sin que existiera un mayor reporte de éstos en el grupo de lamotrigina que en el de placebo.

A diferencia del actual estudio, los dos estudios de lamotrigina en individuos con TLP reportaron efectos positivos del medicamento; ambos fueron más pequeños, con un amplio número de criterios de exclusión, así como seguimiento durante cortos periodos de tiempo. Es posible que la lamotrigina sea efectiva para disminuir la sintomatología en pacientes con TLP menos complejo/severo que aquellos reclutados para el presente estudio.

La mayoría de los individuos con TLP en contacto con servicios de salud mental utilizan medicamentos psiquiátricos, de los cuales una cuarta parte emplea específicamente estabilizadores de estado de ánimo no aprobados para el tratamiento del trastorno. Debido a la ausencia de evidencia clara que sugiera beneficios asociados con el uso de cualquier tipo de tratamiento farmacológico, deben ofrecerse alternativas no farmacológicas a los pacientes con TLP que buscan atención. La mejoría observada en los participantes del estudio durante las primeras 12 semanas de tratamiento sugiere que factores como la esperanza de mejoría podrían ser responsables de esta respuesta. Los embarazos ocurridos durante el estudio enfatizan la importancia de evitar el uso de medicamentos potencialmente teratogénos en mujeres con TLP en edad reproductiva.

Con base en los resultados obtenidos, no se recomienda el uso de lamotrigina en pacientes con TLP.

Sofía Vidal de la Fuente

Bibliografía

Crawford, M. J., Sanatania, R., Barret, B., Cunnigham, G., Dale, O., Ganguli, P., ... Reilly, J. G. (2018). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of lamotrigine in borderline personality disorder: A randomized placebo-controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17091006