

Estabilización del ritmo circadiano en el trastorno bipolar

■ Es bien conocido que las alteraciones de los ritmos circadianos son elementos prominentes del trastorno bipolar. También existe evidencia suficientemente documentada de que las alteraciones del ciclo sueño-vigilia son factores asociados a un riesgo mayor de recaídas; por ejemplo, en muchas ocasiones el insomnio es un pródromo de las fases de manía y de depresión. También se ha comprobado que aún en fases de remisión los pacientes bipolares muestran patrones más cortos y más variables de actividad circadiana. Por otra parte, hay datos que sugieren que el litio puede afectar la actividad de la melatonina en la vía retina-hipotálamo-pineal. La hipótesis para explicar este efecto sostiene que el litio afecta la actividad de la enzima glicógeno-sintasa-3 β (GSK-3 β) y, de esta manera, modifica la actividad melatoninérgica. Estos datos indican entonces que es factible que el efecto benéfico del tratamiento con el litio en la enfermedad bipolar se deba, en parte, a una modificación de los ritmos circadianos en cuanto a su cambio y estabilización. Más recientemente ha empezado a aparecer información de que algunos moduladores de la melatonina pueden tener un efecto importante en el tratamiento de estos trastornos. Se ha sugerido que al modular a los receptores cerebrales de la

melatonina se induce un efecto terapéutico en los pacientes bipolares.

Otra observación clínica interesante en este trastorno es que se ha identificado que, aun en las fases libres de síntomas, los pacientes continúan presentado alteraciones en el sueño. Por ello se considera que si se les ayuda a normalizar su patrón de ritmos circadianos, esto redundará en un mejor sueño y en una reducción del riesgo de nuevas exacerbaciones sintomáticas. El contar ahora con medicamentos que modulan la actividad de los receptores de la melatonina ofrece una alternativa viable para probar si estas modificaciones ayudan al control de la enfermedad bipolar. El ramelteon forma parte de una nueva clase de agentes promotores del sueño que tienen una alta selectividad por los receptores de melatonina (MT1 y MT2) y participan en la modulación de los ciclos y en los cambios de fase. Estos receptores están localizados en el núcleo supraquiasmático (NSQ) y son los principales responsables de regular el ciclo sueño-vigilia de 24 horas. Su función se presenta en la figura 1.

El ramelteon aumenta la actividad del receptor MT1 con lo cual se inhiben las señales provenientes del NSQ que promueven el estado de alerta. Así también, al estimular a los MT2, el fármaco favorece la sincronización al ciclo día-noche del reloj circadiano. También se considera que, debido a que no tiene riesgo de generar dependencia, este medicamento puede ser una mejor opción para los pacientes bipolares quienes presentan un riesgo elevado de generar adicciones. Un trabajo recientemente publicado presentó los resultados de un ensa-

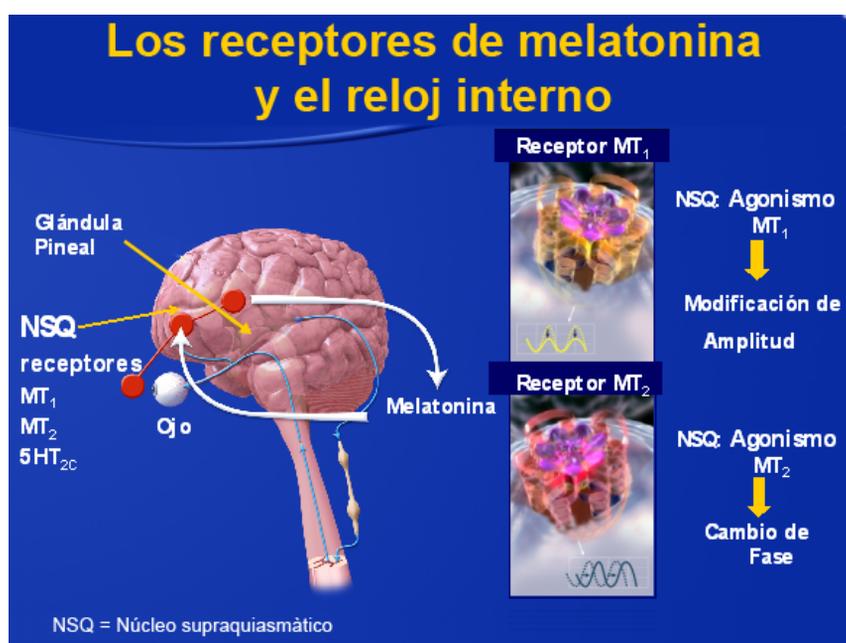


Figura 1.

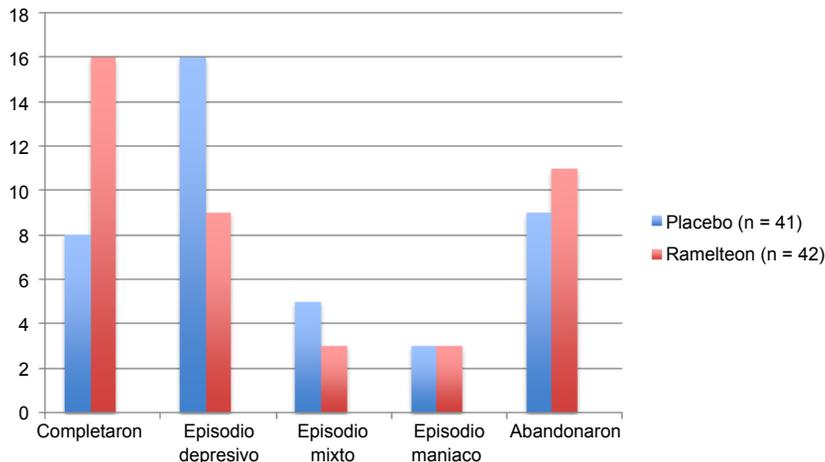


Figura 2.

yo clínico doble-ciego, controlado con placebo y con grupos paralelos de asignación aleatoria, para determinar la eficacia del ramelteon en el tratamiento del insomnio y en la estabilización del ánimo en pacientes bipolares eutímicos. El estudio tuvo una duración de 24 semanas y comparó entre los grupos los cambios en la calidad del sueño y la obtención de la estabilización del ánimo, medida ésta por el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de una recaída de la enfermedad tanto hacia el polo depresivo como al de manía. Se incluyeron a pacientes diagnosticados como bipolares que estuvieran en eutimia al ingresar al estudio, y que además presentaran problemas de insomnio, definidos estos últimos por una calificación ≥ 5 puntos en la escala Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh. El diseño incluyó dos fases: la primera, del día 7 al día 28, denominada de estabilidad, y la segunda, de mantenimiento de 24 semanas de seguimiento con procedimiento doble-ciego. En esta segunda fase se evaluaron a los pacientes en intervalos de cuatro semanas. En la fase de mantenimiento los pacientes se asignaron en forma aleatoria a recibir 8 mg de ramelteon o cápsulas idénticas de placebo. Al mismo tiempo, ambos grupos fueron mantenidos en su régimen de tratamiento para el trastorno bipolar. A lo largo del estudio, cualquier modificación a este régimen se consideró como presencia de inestabilidad y por lo tanto se eliminaba al sujeto del estudio. También en esta fase la persistencia de los problemas de sueño se definió como ineficacia y se consideró como indicación para abandonar el estudio.

La muestra final incluyó a 41 sujetos en el grupo de placebo (16 mujeres y 15 hombres) y 42 en el grupo de ramelteon (26 mujeres y 16 hombres). En el primer grupo, se eliminó a nueve a lo largo del seguimiento, 34 recayeron y ocho completaron el estudio. En el segundo grupo, se eliminó a 10, 16 recayeron y 16 completaron el estudio. No se presentaron eventos adversos

serios a lo largo del seguimiento. El efecto secundario más común en el grupo de ramelteon fue la somnolencia y la presencia de ensueños vívidos. Si bien los resultados finales mostraron que el ramelteon generó una eficacia superior al placebo para mejorar la calidad del sueño, el hallazgo más importante fue el efecto sobre la estabilidad emocional. En este parámetro se observó que, al compararlo con el placebo, el medicamento tuvo un cierto efecto benéfico en estabilización tal y como se muestra en la siguiente figura en donde en el eje vertical se grafica el número de sujetos y en el horizontal los que completaron o abandonaron el estudio y los que presentaron a lo largo del seguimiento recaídas de algún tipo (figura 2).

Como se observa, un número significativamente menor de pacientes con placebo completaron el estudio y tuvieron más recaídas hacia episodios depresivos y mixtos. Para los autores del trabajo no es sorprendente que el ramelteon tuviera un efecto de estabilización en los pacientes bipolares, ya que actúa a nivel del NSQ como un resincronizador de los ritmos circadianos. Está claramente establecido que estos ritmos están desajustados en el trastorno bipolar, por lo que su reajuste por intervención farmacológica deberá generar una reducción de probabilidades de recurrencias episódicas. Este trabajo, aunque muestra ciertas limitaciones metodológicas y la muestra no es suficientemente grande, abre la posibilidad de buscar nuevas alternativas de tratamiento para esta enfermedad. El contar con medicamentos que reajusten los ritmos circadianos podría en un futuro brindar nuevas opciones terapéuticas efectivas a estos pacientes.

Bibliografía

NORRIS ER, BURKE K, CORRELL JR y cols.: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adjunctive ramelteon for the treatment of insomnia and mood stability in patients with euthymic bipolar disorder. *J Affect Disord*, 144:141-147, 2013.