

¿La condición de ciclos rápidos en la depresión bipolar afecta a la respuesta farmacológica?

■ Muchos clínicos que reciben y tratan a pacientes deprimidos con condiciones de bipolaridad, consideran que los casos de ciclos rápidos responden menos a los tratamientos tradicionales. Por otra parte, también consideran que el uso de antidepresivos en ellos debe de efectuarse bajo condiciones de cautela, ya que puede ser un factor que favorezca su persistencia. De hecho, muchos expertos en el tema clasifican a los antidepresivos como desestabilizadores de los trastornos bipolares tipo I y II cuando incluyen condiciones de ciclado rápido, ya que aumentan el riesgo de pasar a fases de manía, a episodios mixtos o a un incremento de la recurrencia a estados de depresión. Sin embargo, para otros el uso de antidepresivos está justificado cuando se trata de casos específicos que muestren condiciones graves de depresión o resistencia a responder a los tratamientos. La mayoría de las guías terapéuticas recomiendan evitar la prescripción de antidepresivos en monoterapia, y sugieren un tratamiento con estabilizadores del ánimo de manera individual o en combinación con antidepresivos. A pesar de ello, el uso de antidepresivos en pacientes con ciclos rápidos continúa siendo una práctica común entre clínicos, debido a que se considera que las otras opciones son menos eficaces. Este tema, sin lugar a dudas, sigue permaneciendo en la arena de la controversia.

Se ha comprobado que la condición de ciclado rápido es más frecuente en el trastorno bipolar tipo II y que ésta se asocia a una mala respuesta terapéutica. Adicionalmente, varios estudios que siguen a los pacientes por periodos prolongados encuentran que existe una asociación entre el uso de antidepresivos y la recurrencia de episodios a corto plazo. No obstante, este tipo de estudios deben analizarse cuidadosamente ya que debido a que este subgrupo de pacientes suele recibir tratamientos antidepresivos por tiempos más prolongados, es posible que la asociación supuesta sea meramente un artificio. Es por ello que la única manera de poder tener una respuesta más clara a esta incógnita clínica es por medio de ensayos clínicos de tipo prospectivo y de asignación aleatoria de los tratamientos.

En este trabajo de reciente aparición se llevó a cabo un análisis exploratorio de la efectividad y de la inducción de ciclado generados por el uso de un antidepresivo o de un estabilizador del ánimo, en una muestra de pacientes bipo-

lares II en fase depresiva, con y sin antecedentes de ciclado rápido. La muestra se conformó con pacientes mayores de 18 años en tratamiento ambulatorio, que presentaron un trastorno bipolar tipo II en fase actual depresiva, con una calificación mínima de 16 puntos en la escala de Hamilton para depresión de 17 reactivos. Por medio de una escala clínica estructurada se identificaron y registraron antecedentes de episodios previos de depresión, manía o hipomanía, tanto completa como subsindromática. A los participantes se les consideró como de ciclado rápido cuando presentaban antecedentes de cuatro o más episodios previos de depresión, de hipomanía o de manía. Se determinó un coeficiente de ciclado sumando el número total de episodios previos y dividiéndolo entre la duración total de la enfermedad en años. A lo largo del estudio fueron aplicadas escalas de depresión y de manía por clínicos que desconocían el tipo de tratamiento que los pacientes estaban recibiendo. El tratamiento consistió en una fase aguda de 12 semanas y evaluaciones periódicas, asignado de manera aleatoria a los pacientes a recibir venlafaxina con incrementos progresivos, pudiéndose alcanzar hasta una dosis máxima de 375 mg/día, o carbonato de litio iniciado a dosis bajas y con incrementos periódicos hasta obtener un nivel de concentración plasmática entre 0.8 y 1.5 mEq/L. A lo largo del estudio se hicieron ajustes a las dosis de acuerdo con la respuesta y a la tolerancia. Se llevaron a cabo medidas de vigilancia y precaución en relación al desarrollo de efectos indeseables, riesgosos o bien de ciclado a manía. En cada uno de los grupos de tratamiento, aquellos con buena respuesta antidepresiva pasaron a una segunda fase de seguimiento, manteniéndose la monoterapia durante seis meses más en condiciones de doble ciego. Para comparar sus resultados, los autores propusieron un análisis estadístico con la aplicación de la prueba exacta de Fisher, comparando la proporción de pacientes que presentaron una condición de hipomanía o de ciclado. Para probar si la asociación entre la aparición de ciclado difería entre los dos grupos de tratamiento, la condición de hipomanía emergente se sometió a un análisis de regresión considerando el tipo de tratamiento y la interacción entre tratamiento y ciclado rápido.

De todos los participantes, el 46.51% se clasificó como de ciclado rápido y el 55.49% restante como no cicladores. Ambos grupos fueron muy similares en cuanto a características sociodemográficas y clínicas con la excepción de que los de ciclado rápido presentaron el primer episodio hipomaniaco a una edad más temprana y una menor edad que los no cicladores al momento de ingresar al estudio. A la fase de continuación pasaron un total de 59 participantes de los cuales 19 eran de ciclado rápido con una proporción similar entre los que recibieron venlafaxina y los que

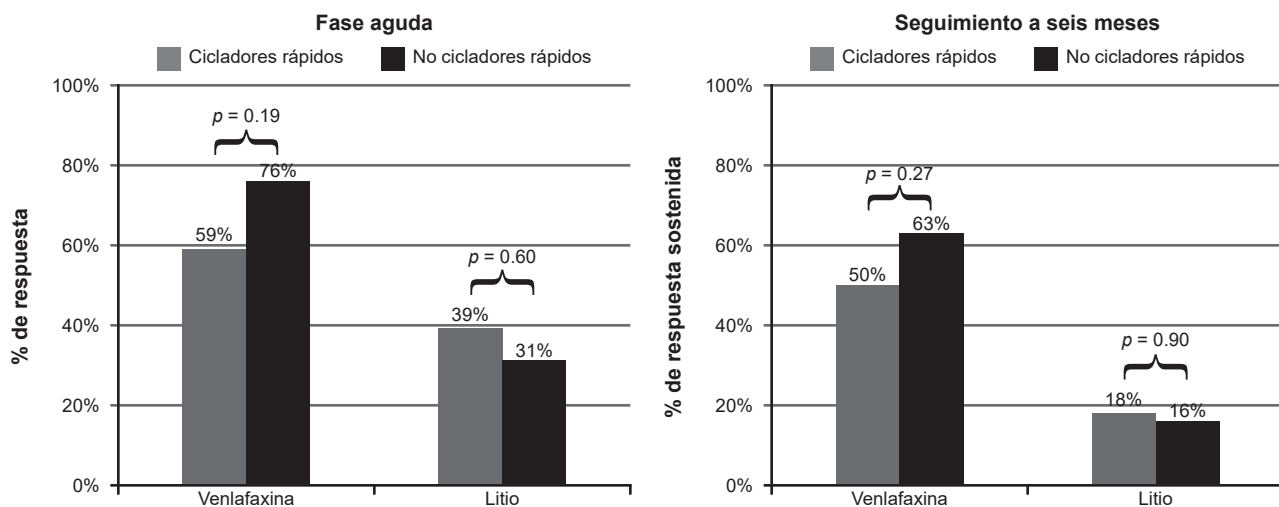


Figura 1

recibieron litio. En la fase aguda hubo más abandonos al tratamiento en el grupo de litio (42.2%) que en el de venlafaxina (15.4%), sin embargo no hubo diferencias cuando se diferenciaron entre cicladores y no cicladores (31.7% vs. 26.1%). En la etapa de seguimiento abandonaron el estudio más pacientes del grupo de venlafaxina, pero de igual manera sin diferencias entre la condición de ciclado.

Con respecto a la eficacia de los tratamientos en la fase aguda, de manera global el 51.2% de los participantes respondieron (al menos un 50% de reducción en la puntuación inicial de la escala para depresión). Hubo un porcentaje mayor de respuesta en el grupo de venlafaxina (67.7%) que en el de litio (34.4%). La condición de respuesta global fue similar entre los cicladores rápidos (50.0%) que entre los no cicladores (52.2%). La condición de respuesta también fue similar en cada uno de los grupos de tratamiento, considerando presencia/ausencia de ciclado rápido. Esto puede observarse en la figura 1, tomada del artículo y que incluye el porcentaje de respuesta en la fase aguda y el porcentaje de respuesta sostenida en la fase de continuación, dividiendo a los sujetos de acuerdo con el tipo de tratamiento e incluyendo en cada uno de estos grupos la clasificación entre cicladores rápidos y no cicladores rápidos. Como se observa, ninguna de las diferencias alcanza un nivel de significancia.

Los resultados de este estudio comprueban los datos obtenidos en trabajos previos que sugieren que la venlafaxina es más eficaz que el litio para prevenir recaídas, además de que esta eficacia no se afecta por la condición de ciclado. Otros estudios aleatorios como éste han mostrado que la monoterapia con antidepresivos puede ser tan efectiva como la monoterapia con estabilizadores del ánimo, sin el riesgo de precipitar una condición emergente de hipomanía.

Si bien este trabajo aporta información importante para el clínico e inclina la balanza hacia el uso de antidepresivos sin riesgo en este tipo de pacientes, no deja de tener algunas limitaciones que deberán superarse en estudios posteriores. El hecho de que sea un estudio exploratorio no le permite tener el suficiente poder para detectar diferencias sutiles entre la eficacia comparativa de los tratamientos ni en los riesgos de conversión sintomática. Principalmente si se considera que estas diferencias pueden ser muy pequeñas. Para ello se requiere hacer un estudio con un diseño diferente y dirigido a ese propósito. Por otra parte, en la fase de seguimiento el tamaño de la muestra se reduce por lo que también puede ser una limitación para los resultados del estudio. A pesar de ello se puede decir que los hallazgos de este trabajo sugieren al menos que, en relación al litio, la venlafaxina en monoterapia puede ser una alternativa eficaz para el tratamiento de las fases depresivas del trastorno bipolar tipo II con ciclado rápido, y con un riesgo similar de generar conversión a fases de hipomanía. Por otra parte, también comparado con el litio, la venlafaxina puede tener menos efectos secundarios y no requiere de estudios de sangre para determinar su graduación terapéutica. También el trabajo pone en evidencia la necesidad de hacer estudios similares, pero de mayor duración, para poder dar una respuesta más clara a estas diferentes perspectivas en el tratamiento de la depresión bipolar.

Bibliografía

LORENZO-LUACES L, AMSTERDAM JD, SOELLER I y cols.: Rapid versus non-rapid cycling bipolar II depression: response to venlafaxine and lithium and hypomanic risk. *Acta Psychiatr Scand*, 133:459-469, 2016.