

S. Geijo Uribe
MD. Izquierdo Tuñón
N. Fort Pelay

Equipo de Salud Mental Infanto-Juvenil. Complejo Hospitalario de Ávila.

Correspondencia:
Soraya Geijo Uribe.
Equipo de Salud Mental Infanto-Juvenil.
Complejo Hospitalario de Ávila.
C/ Jesús del Gran Poder, 42. 05003 - Ávila.
E-mail: mgeijo.hnss@sacyl.es
lolaizquier@hotmail.com

RESUMEN

El trastorno bipolar de inicio en la infancia o la adolescencia temprana se presenta habitualmente como un trastorno crónico. Su diagnóstico puede ser complicado por la alta tasa de comorbilidad con el TDAH, los trastornos de la conducta disruptivos y los trastornos por uso de sustancias. Por todo ello, este grupo de pacientes presentan un peor pronóstico de la enfermedad. En comparación a los adultos con trastorno bipolar, los niños y adolescentes con esta enfermedad, son más propensos a presentar ciclos rápidos o estados mixtos, para los cuales los anticonvulsivantes pueden ser más efectivos que el tratamiento con litio. Existen trabajos que apoyan la eficacia de topiramato en trastorno bipolar en adolescentes. Presentamos el caso clínico de una adolescente diagnosticada de trastorno bipolar tipo I y que se estabilizó al añadir topiramato a su tratamiento habitual.

Palabras clave: trastorno bipolar, topiramato, niños y adolescentes.

ABSTRACT

Use of Topiramate as an effective alternative in treating adolescents with Bipolar Disorder. A case report.

Bipolar disorder with its onset in childhood or early adolescence generally takes the form of a chronic disorder.

Empleo de Topiramato como alternativa eficaz en adolescentes con trastorno bipolar. A propósito de un caso

Use of Topiramato like effective alternative in adolescents with bipolar upheaval. With regard to a case

Diagnosis is complicated by the high rate of comorbidity with TDAH, disruptive behaviour disorders and substance abuse disorders. As a result of all the above, this group of patients has a worse prognosis for this illness. In comparison with adults with bipolar disorder, children and adolescents with the illness are more prone to rapid cycles or mixed states, for which anticonvulsants may be more effective than treatment with lithium. There exist studies which support the effectiveness of topiramate in bipolar disorder in adolescence. We present the clinical case of a one female adolescent diagnosed with type I bipolar disorder, whose condition stabilized following the addition of topiramate to her habitual treatment.

Key words: bipolar disorder, topiramate, children and adolescents.

INTRODUCCIÓN

A pesar de que la prevalencia del trastorno bipolar en adolescentes se estima alrededor del 1% hay pocas investigaciones farmacológicas en esta población⁴. De hecho, la literatura en adultos indica que un 20-40% de los adultos con enfermedad bipolar tuvieron sus primeros síntomas en la infancia. Entre los adultos proliferan estudios con antidepresivos, antipsicóticos y antiepilépti-

cos, lo que está en relación con la necesidad de mejorar las estrategias terapéuticas en el trastorno bipolar. A partir de los resultados encontrados en adultos, se extrapolan datos para el empleo en población infanto-juvenil, de manera que la mayoría de las medicaciones que se utilizan en la práctica clínica no han sido avaladas con la preceptiva investigación².

El diagnóstico actual de trastorno bipolar en el niño y el adolescente también se realiza en función de los criterios DSM IV utilizados en el adulto, pero tiene una serie de peculiaridades clínicas que los diferencian. Así, entre los más jóvenes, el curso de la enfermedad es más continuo y menos episódico, en las fases maníacas predomina más la irritabilidad que la euforia y suelen presentar formas prodrómicas o subsindrómicas⁸. Los niños y adolescentes con trastorno bipolar tienen también altas tasas de comorbilidad con el TDAH, trastornos de la conducta disruptivos y trastornos por uso de sustancias, por lo que pueden responder de forma diferente que los adultos a tratamientos específicos. En general, los pacientes con edad de inicio temprana (17 años ó más jóvenes) presentan un peor curso de la enfermedad. Por ello, se necesitan claramente tratamientos con demostrada eficacia y seguridad para el trastorno bipolar pediátrico³.

Una elevada proporción de pacientes con trastorno bipolar intentarán suicidarse en algún momento de su enfermedad, y existe también un considerable estrés en la familia como consecuencia de tener que afrontar las diferentes fases del trastorno. Es importante resaltar, que el pronóstico de la enfermedad cambia drásticamente en relación al tratamiento, siendo además de vital importancia para un adecuado desarrollo psicoevolutivo de este sector etario.

Existen trabajos que apoyan la eficacia de topiramato en trastorno bipolar en adolescentes^{1-4,8,9}. Presentamos el caso clínico de una adolescente diagnosticada de trastorno bipolar tipo I y que recibió tratamiento con topiramato, con buena respuesta terapéutica.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta: la paciente (Jenny) es una adolescente conocida por nuestro Equipo de Salud Mental Infanto-Juvenil desde los 14 años por presentar alteraciones del comportamiento.

Antecedentes personales psiquiátricos y físicos: epi-lepsia en tratamiento por Pediatría, TDAH y rasgos de personalidad disociales (diagnosticados en otro ESM en el que estuvo en seguimiento 3 años). Tratamiento en

el momento de la 1ª consulta: Metilfenidato 10mg (2-2-0), ácido valproico 200mg(1-1-0) y piracetam 800mg(1-0-1).

No antecedentes familiares psiquiátricos.

Psicobiografía: Jenny es la mayor de dos hermanos. Procede de una familia humilde, contando los padres con estudios primarios. El padre trabaja en la construcción, su madre trabaja "en casa". En la dinámica familiar se observa una falta de límites y marcada inconsistencia en el manejo de contingencias.

El embarazo de Jenny fue no deseado, cuando su madre tenía 17 años, la cual lo ocultó hasta el 5º mes que es cuando ya se inicia el preceptivo control médico. Finalmente tanto el embarazo como el parto cursaron sin incidencias. Lactancia artificial "no quiso coger el pecho". Desarrollo psicomotor normal. Adecuado control de esfínteres. Escolarización a los 3 años con buena adaptación inicial. Menarquia a los 14 años con ciclos regulares.

La madre manifiesta períodos en que Jenny se muestra irritable, con conductas desadaptadas desde los 3 años de edad.

Personalidad previa: ella se define como imaginativa y creativa, razón por la que le gustaría trabajar en un futuro en algo relacionado con el diseño gráfico.

Enfermedad actual: en la primera consulta, la madre se encuentra alarmada por sus problemas de conducta, fracaso escolar y las quejas continuas de los profesores por peleas con los compañeros y conductas desadaptadas como quemar papeleras. Es llamativo que desde el inicio de la escolaridad, la paciente ha sido rechazada por sus iguales, que la llamaban "Jenny la loca", sobrenombre que parece se ganó al sufrir una crisis convulsiva nada más empezar la escolarización.

En el colegio no para de moverse, no atiende en las clases, habla sin parar con sus compañeros, es incapaz de cuidar su material escolar, es desordenada, realiza conductas de riesgo impulsivas, sin ser capaz de medir el peligro y sus consecuencias. Ha tenido períodos de mejoría que alternan con otros en los que reaparecen estos comportamientos.

Exploración psicopatológica inicial: consciente, orientada, atención dispersa y colaboración parcial. Inquietud psicomotriz moderada, verborrea, interrumpe constantemente la entrevista con comentarios banales, pérdida de distancia social, conducta desinhibida, asociaciones laxas. Escasa tolerancia a la frustración. Tono afectivo alto, sin clara hipertimia. Sueño adecuado. No alteraciones sensorio-perceptivas ni del curso ni contenido

234 del pensamiento. Pesa 56,5 Kg., mide 1,62 m. que se corresponde con un IMC de 21,5.

Exploraciones complementarias: hemograma, bioquímica, coagulación y hormonas tiroideas sin alteraciones relevantes. EEG: sin alteraciones en el trazado. Se le realiza un WISC-R con los siguientes resultados: CIV: 116, CIM: 112, CIT: 116.

Evolución y tratamiento inicial: mantuvimos el diagnóstico inicial de TDAH, y la pauta de tratamiento farmacológico que ya tomaba previamente. Se inicia un trabajo de operativización de las conductas, técnicas de modelado y extinción de respuestas, registros conductuales constantes, colaborando los padres de manera adecuada desde el inicio y mostrándose consistentes en la imposición de límites.

En las siguientes consultas no sólo no se produce una mejoría sino que las conductas son cada vez más desadaptadas, impulsivas y se tornan más disruptivas. Coincide además que el pediatra decide retirar la medicación anticomicial pues los últimos EEG han sido normales y lleva sin crisis desde la etapa infantil.

En todo este tiempo no ha dejado de hacer pequeños hurtos, tanto en casa, como en clase y en otros lugares de su entorno. Así por ejemplo coge la recaudación de la caja de la piscina de verano, sin beneficiarse ella del hurto sino para dársela de forma espontánea a otro niño. Respecto a estas conductas, Jenny opina “es que no me doy cuenta de que lo he hecho mal hasta después”. En clase, siguen los malos resultados. Tiene un comportamiento tan alterado que los profesores ya no saben cómo tratarla, no para de hablar ni de moverse. Dice el orientador escolar que ha vuelto a quemar una papelería y que no es aceptada por sus compañeros de clase, pero Jenny expresa no tener problema en su relación con los demás niños. La madre comunica que realiza gastos cada vez más excesivos para su edad. Raras veces termina las tareas que empieza. Además en varias ocasiones se ha escapado de clase y ha acudido a un destacamento de militares, que a raíz del 11 M, están en el pueblo. Incluso le ha dado por beber alcohol en alguna ocasión.

En consulta no deja de hablar, el curso de su lenguaje es muy rápido, cambia de tema constantemente y no permite que la interrumpan. Es en este momento cuando se sospecha que pueda tratarse de un episodio maniaco. Se suspende el tratamiento con metilfenidato y se inicia una pauta con risperidona, a dosis creciente hasta alcanzar 1.5 mg/24h. En la exploración psicopatológica destacamos sobre todo la expansividad, inquietud psicomotriz acusada, taquipsiquia, lenguaje acelerado, actitud desinhibida,

Empleo de Topiramato como alternativa eficaz en adolescentes con trastorno bipolar. A propósito de un caso.

inadecuada, y ánimo más irritable e impulsivo que en el resto de consultas.

Diagnóstico: Trastorno bipolar tipo I.

Evolución y tratamiento final: al cabo de un mes de tratamiento, Jenny explica encantada que su profesora le ha felicitado “ahora me entiende cuando hablo”. En casa, la madre ha notado que aunque le sigue costando acatar normas, ha empezado a ordenar su habitación y a hacer los deberes de manera más reglada que antes. Jenny explica muy satisfecha “ahora termino lo que empiezo, esta pastillita está funcionando”. A la exploración, destaca que emplea un lenguaje de curso y contenido normal, aunque mantiene una discreta inquietud psicomotriz que le lleva a levantarse de la silla antes de concluir la consulta.

Finalmente, dado que persisten ciertas conductas impulsivas y ante la evidencia de que se trata de un trastorno bipolar, se añade al tratamiento previo topiramato y se suspende posteriormente la risperidona. Es decir, se mantiene estabilizada en monoterapia con topiramato 250mg/24h.

En la actualidad nuestra paciente, después de abandonar los estudios transitoriamente, los ha retomando de forma adecuada, ha terminado la ESO y va a iniciar los estudios de FP por la rama administrativa. También ha dejado de hacer hurtos y colabora en las tareas de casa. Respecto a la relación con sus iguales, ya no permanece aislada y ahora es capaz de mantener un grupo de amigas, incluso ha comenzado a tener relaciones con chicos. Respecto a su peso es de 56.7 KG., su altura es de 1.71 m, lo que se corresponde a un I.M.C. es de 19.41.

Ha sido fundamental realizar un programa de psicoeducación con ella para favorecer el buen cumplimiento terapéutico, pues ha manifestado su deseo de abandonarlo para “poder ir de fiesta y beber como los demás”.

La puntuación en “Clinical Global Impression-Severity” (CGI-S; 1= no enfermedad mental a 7= gravemente enfermo) sin tratamiento era de 5 (marcadamente enfermo). Cuando se añadió risperidona (1 mg/día) fue de 3 (levemente enfermo). Cuando finalmente se asoció tratamiento con topiramato (hasta 150 mg/día) el CGI disminuyó a 1 (normal, ningún trastorno) (Fig. 1).

DISCUSIÓN

Uno de los mayores retos que presenta el trastorno bipolar de aparición precoz (menor de 17 años), es la dificultad para hacer su diagnóstico, que con frecuencia se confunde con el TDAH, con el que por otra parte, en ocasiones se asocia. De manera que si se emplea metilfeni-

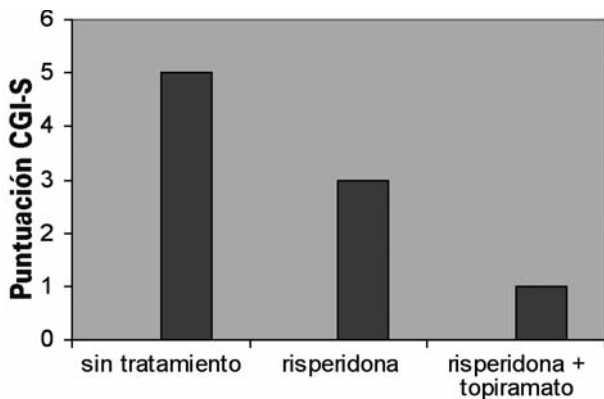


Figura 1. Evolución en la puntuación de la escala CGI-S.

dato, su curso empeora, tal y como ocurrió con el caso que aquí presentamos.

Una vez hecho el diagnóstico diferencial, las posibilidades terapéuticas pasan por el empleo de antipsicóticos, litio y antiepilépticos.

Respecto al litio, sólo se ha publicado un estudio controlado con placebo en adolescentes o niños con trastorno bipolar. Concretamente, Geller y cols (1998) evaluaron la eficacia del litio en un estudio a 6 semanas en adolescentes con trastorno bipolar o trastorno depresivo mayor que tenían por lo menos un predictor de futuro trastorno bipolar, también con comorbilidad con trastorno por uso de sustancias. Aunque el litio fue más eficaz que el placebo para reducir las puntuaciones globales psicopatológicas, más de la mitad de pacientes no respondieron al litio⁵.

Kowatch y cols. (2000) valoraron comparativamente la eficacia del litio, el valproato sódico y la carbamazepina para el tratamiento de la manía y la hipomanía en niños y adolescentes con trastornos bipolares. En este estudio randomizado, abierto, a 6 semanas, encontraron que aunque el valproato sódico demostró la tasa de respuesta más grande de los tres tratamientos, el 47% de los pacientes no respondieron a esta terapia. Por lo que concluyen que es necesario buscar tratamientos farmacológicos alternativos para niños y adolescentes con trastorno bipolar⁶.

El topiramato, un nuevo anticonvulsivante de amplio espectro, ha demostrado un perfil farmacológico único que incluye la inhibición de la actividad de glutamato, inhibición de los canales de Na⁺ y algunos tipos de canales de Ca⁺⁺ de activación de alto voltaje, y el aumento de los efectos GABAérgicos (ácido gamma-amino-butírico)

de los subtipos de receptor GABA A. Aspectos en los que se basa la potencial utilidad de topiramato en el trastorno bipolar y en los trastornos del espectro bipolar resistentes al tratamiento⁷.

El primer estudio⁴ sobre topiramato en el trastorno bipolar pediátrico, era un estudio retrospectivo con 26 niños y adolescentes con trastorno bipolar tanto de tipo I como de tipo II que, a pesar de no tener unos resultados significativos desde el punto de vista estadístico, mostraba que topiramato se asociaba a una reducción en la mayoría de los síntomas maníacos y psiquiátricos en niños y adolescentes con trastorno bipolar. La respuesta antimaniaca se observó en cerca de tres cuartas partes de esos niños. Aunque los hallazgos de este estudio son preliminares, estos datos sugieren que Topiramato puede ser útil como tratamiento coadyuvante para el manejo del trastorno bipolar pediátrico. Los efectos secundarios fueron pocos y relativamente leves. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes describieron alteraciones cognitivas. Estas generalmente consistían en dificultad en encontrar palabras, aunque las pruebas cognitivas formales no se realizaron⁴.

El siguiente estudio² con topiramato, lo realizaron Barzman y cols. (2005) y lo utilizaron en 25 pacientes hospitalizados con edades comprendidas entre los 7 y los 20 años en politerapia. Los resultados preliminares de este estudio retrospectivo sugieren que el tratamiento coadyuvante con topiramato puede asociarse con mejorías en niños y adolescentes hospitalizados por manía aguda, episodios mixtos o depresivos.

Por último, Del Bello y cols (2005)³, han realizado el primer estudio controlado con placebo en niños y adolescentes con trastorno bipolar, empleando el topiramato en monoterapia. Sus resultados no fueron concluyentes ya que éste tuvo que interrumpirse prematuramente a causa de que el topiramato no mostró superioridad respecto al placebo en estudios de manía en adultos. Aunque se apreció una reducción de la escala YMRS (Young Mania Rating Scale) en los pacientes tratados con topiramato respecto a los tratados con placebo, no alcanzaron diferencias significativas por verse limitado el tamaño de la muestra y la potencia.

CONCLUSIONES

Existe una significativa tendencia al uso de los antiepilépticos como estabilizadores del ánimo en el trastorno bipolar. Esto es resultado de cierta insatisfacción con el litio debido a su pobre tolerabilidad, sus dificultades de manejo (precisa dosificaciones plasmáticas periódicas),

236 su reducida tolerancia y sus efectos secundarios potencialmente graves. También ha contribuido a su mayor empleo en la práctica clínica el incremento de las evidencias de la eficacia de los antiepilépticos en los trastornos psiquiátricos episódicos. Por otro lado, el gran desarrollo farmacológico producido en los últimos años con la introducción de nuevos antiepilépticos abre nuevas alternativas potenciales para contar con agentes más eficaces y mejor tolerados.

El topiramato puede ser una alternativa útil, especialmente como medicación coadyuvante, para niños y adolescentes con trastorno bipolar porque no se asocia a ganancia de peso, síntomas extrapiramidales, síndrome neuroléptico maligno, o discinesia tardía como algunas otras medicaciones eutimizantes. Tampoco precisa la realización de niveles plasmáticos, lo cual es una apreciable ventaja. Además, al ser metabolizado principalmente a nivel renal, el potencial para interacciones farmacológicas, aunque posible, es menor que con otros anticonvulsivantes, como lamotrigina.

Otra limitación potencial del tratamiento con anticomociales y antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes es la ganancia de peso, pues el tratamiento con topiramato para los trastornos psiquiátricos normalmente se asocia a pérdida de peso. En los estudios, no obstante, no se encuentran casos en los que el peso baje por debajo de lo normal³, tal y como ha ocurrido en el caso que presentamos.

Sin embargo, otros efectos adversos importantes como encefalopatía, dificultades de memoria y concentración, nefrolitiasis, anhidrosis y glaucoma secundario de ángulo cerrado pueden ocurrir con topiramato².

La gran tasa de respuesta para los síntomas psiquiátricos y la manía es prometedora, más si se tiene en cuenta que los niños y adolescentes con trastorno bipolar a menudo presentan una historia de fracasos terapéuticos y recaídas frecuentes³. No obstante, el escaso número de pacientes estudiados hacen recomendable, por tanto, la

realización de estudios controlados adicionales para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con topiramato para la prevención de recaídas en adolescentes con trastorno bipolar⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arnone D. Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann Gen Psychiatry* 2005; 4:5.
2. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, Warner J, Rofey D, Stanford K et al. Adjunctive Topiramate in Hospitalized Children and Adolescents with Bipolar Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15:6, 931-937.
3. DelBello MP, Findling RL, Kushner S, Wang D, Olson WH, Capece JA et al. A Pilot controlled Trial of Topiramate for Mania in Children and Adolescents with Bipolar Disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* June 2005; 44:6; 539-547.
4. DelBello MP, Kowatch RA, Warner J, Schwiers ML, Rappaport KB, Daniels JP et al. Adjunctive Topiramate Treatment for Pediatric Bipolar Disorder: A Retrospective Chart Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:4,323-330.
5. Geller B, Cooper TB, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M et al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998. 37:171-178.
6. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M et al. Effect size of lithium, divalproex sodium and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000. 39: 713-720.
7. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate. *Pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. Epilepsia* 2000 ;41(Suppl 1):S3-S9.
8. Soutullo Esperón C, Diéz Suárez A, Aubá Guedea E. Enfermedad bipolar en un niño de cinco años; descripción preliminar y evolución. *Rev Psiquiatría Infanto Juvenil* 2004; 4: 242-244.
9. Vasudev K, Macritchie K, Geddes J, Watson S, Young A. Topiramato para el tratamiento de los episodios afectivos agudos del trastorno bipolar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 2, 2006.