

BJPsych



# Advances

Continuing professional development in psychiatry

Spanish translation of:

## Valproate? Lithium comes first

COMMENTARY ON... COCHRANE CORNER

**Mary Jane Attenburrow & Katharine Smith**

*BJPsych Advances* 2015, 21: 3–4

doi: 10.1192/apt.21.1.3

Reprints/permissions To obtain reprints or permission to reproduce material from this article, please write to [permissions@rcpsych.ac.uk](mailto:permissions@rcpsych.ac.uk)

© The Royal College of Psychiatrists 2015

# ¿Valproato? Primero el litio<sup>\*†‡</sup>.

## COMENTARIO SOBRE EL RINCÓN COCHRANE

Mary Jane Attenburrow & Katharine Smith<sup>1</sup>

### RESUMEN:

Un componente clave del manejo del trastorno bipolar es el tratamiento farmacológico de mantenimiento. No hay certeza clínica sobre la eficacia relativa del valproato, sea solo en combinación, particularmente en comparación con el litio. El rincón de la revisión Cochrane de este mes se propuso resumir la mejor evidencia disponible. Este comentario coloca los hallazgos en su contexto clínico y los actualiza a la luz de los análisis subsecuentes y de la reciente revisión de las guías NICE sobre el trastorno bipolar

### DECLARACIÓN DE INTERESES:

Ninguna

El rincón Cochrane de este mes (Cipriani 2013) es la segunda actualización de la revisión originalmente publicada por Macritchie *et al* en 2001. Tenía un propósito amplio: investigar la efectividad del valproato (en todas sus formulaciones) en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. Como parte de esto, la revisión se propuso abordar la cuestión clínica clave de si el valproato o el litio deben ser usados como tratamiento de primera elección para la prevención de la recurrencia. Las conclusiones de la revisión actual proveen evidencia clave que apoya los cambios hechos en las guías actualizadas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014), que previamente recomendaban (NICE 2006) al valproato como una de las opciones de primera línea y que ahora recomienda solamente al litio como el tratamiento farmacológico de primera línea.

### Marco clínico

El desorden bipolar es una condición crónica caracterizada por episodios anímicos recurrentes con morbilidad y mortalidad significativos (Kupfer 2005). El tratamiento de mantenimiento orientado a la estabilización del ánimo (por ej. prevenir o atenuar los episodios de trastorno del ánimo) es un

<sup>1</sup> **Mary Jane Attenburrow** es Jefe Clínico del NIHR Oxford cognitive health Clinical Research Facility, Investigadora Titular Asociada del Oxford University Department of Psychiatry y psiquiatra especialista honoraria.

**Katharine Smith** es psiquiatra especialista honoraria en el National Institute for Health Research (NIHR) NIHR Oxford cognitive health Clinical Research Facility y en el Oxford University Department of Psychiatry. Tiene una acreditación doble como especialista en Psiquiatría general de adultos y en la vejez.

**Correspondencia** Dr Mary Jane Attenburrow, Department of Psychiatry, Warneford Hospital, Oxford OX3 7JX, UK. Email: mary-jane.attenburrow@psych.ox.ac.uk

\* Título original en inglés: 'Valproate? Lithium comes first', *Advances in Psychiatric Treatment*, 2015, 21, 3-4. Traducido por: Rodolfo Zaratiegui. © The Royal College of Psychiatrists.

† Ver página 2 de este número

‡ El artículo de la Biblioteca Cochrane al que se hace referencia puede ser consultado en el siguiente link: <http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD003196>

componente clave del manejo. La opción más efectiva son los tratamientos farmacológicos; las terapias psicológicas (particularmente aquéllas orientadas a la psicoeducación) pueden ser efectivas como adjuntas (Geddes 2013).

### **Elección del tratamiento farmacológico en el trastorno bipolar**

El litio fue el tratamiento estándar de mantenimiento hasta la década de los 90, cuando el valproato se tornó disponible. Fue licenciado por la Food and Drug Administration de USA (FDA) en 1995. Ganó popularidad, particularmente en USA (Blanco 2002), posiblemente por la percepción de una mejor tolerabilidad y conveniencia de uso en relación al litio. Es frecuentemente prescrito en la práctica clínica de rutina en United Kingdom (UK) (Hayes 2011; Geddes 2013), aunque menos ampliamente utilizado que en USA. En la última década el rango de opciones de tratamiento para el mantenimiento se ha expandido para incluir a los antipsicóticos atípicos.

Al tiempo que apareció la revisión Cochrane de Cipriani *et al* 2013, la guía NICE de 2006 recomendaba que los clínicos debían elegir entre litio, olanzapina o valproato como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento. Las guías de la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (Yatham 2013) también incluyen lamotrigina, quetiapina, risperidona de acción prolongada y aripiprazol como elecciones, debiendo el clínico balancear eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad. Todas estas drogas tienen perfiles de efectos colaterales bien conocidos. Además, NICE (2014) recomienda que el valproato no debe ser prescrito rutinariamente a las mujeres en edad de concebir.

### **Resultados de la revisión**

Los hallazgos de la revisión estuvieron limitados por el pequeño número de ensayos que pudieron ser incluidos. Esto no es sorpresivo ya que tales ensayos, particularmente las comparaciones simultáneas, son difíciles de financiar y de llevar a cabo. En general, la revisión no pudo arribar a una conclusión segura acerca de la eficacia relativa del valproato versus litio para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. Hubo alguna evidencia de superioridad del valproato con respecto al placebo en prevenir la retirada del estudio debido a cualquier episodio anímico (RR = 0.68, IC95% 0.49-0.93;  $p=0.02$ , NNTB<sup>2</sup>=8, IC95% 5-50; 2 ensayos aleatorizados (EA), 312 participantes), pero ésta fue menos robusta que la evidencia comparable de litio versus placebo (Burgess 2001).

Hubo evidencia de la superioridad de la combinación litio-valproato sobre el litio solo, pero provino del único ensayo que estudió estas opciones en forma simultánea (Geddes 2010), ensayo en el que la combinación fue superior al valproato solo en prevenir la retirada del tratamiento por presentar episodios de trastornos del ánimo (RR=0.78, IC95% 0.63-0.96,  $p=0.02$ ; NNTB=7, IC95% 4-34; 1 EA, 220 participantes). Otras cuestiones de importancia clínica, tales como la calidad de vida

---

<sup>2</sup> Número necesario para tratar para beneficio (NNTB) es un estimado de cuántas personas necesitan recibir un tratamiento antes de que una persona experimente una evolución beneficiosa. Por ejemplo, si se necesita darle a 20 personas una droga antes de que pueda prevenirse un ACV, el NNTB es 20 (Según el Cochrane Collaboration glossary: <http://www.cochrane.org/glossary>)

relacionada con la salud, la capacidad para retornar al trabajo y las actitudes hacia el tratamiento, no fueron abarcadas en la revisión ya que estos resultados no fueron consistentemente reportados en los estudios primarios.

Los datos sugieren que el valproato puede ser mejor tolerado que el litio. Sin embargo, los niveles de litio en los ensayos analizados fueron algo más altos que los utilizados rutinariamente en la práctica clínica (por ej., dos de los cuatro estudios requirieron un nivel plasmático mínimo de litio de 0,8 mmol/L), lo que pudo haber afectado los resultados, ya que un manejo instruido de las litemias puede mejorar la tolerabilidad y el resultado de la administración de litio (Mahli 2012).

El 'ciclado rápido' y la falta de respuesta a la medicación estabilizadora, desafíos clínicos comunes, no pudieron ser abordados ya que los números sacados de los estudios elegibles fueron demasiado pequeños para permitir un análisis estadístico.

### **Guías y evidencia desde que se completó la revisión**

Las guías NICE recientemente actualizadas (NICE 2014) recomiendan al litio como la primera opción para el tratamiento de mantenimiento. El valproato no se recomienda más como de primera línea, sino como un tratamiento de segunda opción si el litio es mal tolerado/no apropiado y como un adjunto al litio si éste en monoterapia es inefectivo. Otros tratamientos de segunda línea sugeridos incluyen a la olanzapina y la quetiapina.

Un reciente meta análisis en red (network meta-analysis) de Miura y sus colegas (Miura 2014) comparó todos los datos (tanto directos como indirectos de un total de 6846 participantes) de todos los agentes farmacológicos para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar. Aunque tanto el valproato como la combinación de litio y valproato fueron más efectivos que el placebo en la prevención de la recaída (RR=0.63, IC95% 0.47-0.83; RR=0.52, IC95% 0.35-0.77 respectivamente), ninguno fue más efectivo que el litio solo (RR=0.98, IC95% 0.77-1.28; RR=0.84, IC95% 0.58-1.21 respectivamente).

### **Conclusiones**

Esta revisión (Cipriani 2013) investigó cuidadosamente la evidencia acerca del uso del valproato, un tratamiento de mantenimiento establecido y frecuentemente utilizado en el trastorno bipolar. Los resultados mostraron que en los hechos la evidencia que apoya la eficacia del valproato es limitada. Esto, conjuntamente con el análisis más reciente de la evidencia disponible, debe disminuir la incertidumbre clínica cuando se decide cuál tratamiento de largo plazo utilizar como de primera elección, ya que la evidencia es más convincente para el litio. Sin embargo, el litio no es siempre efectivo, y la tolerabilidad y aceptabilidad pueden ser un problema. Bajo estas circunstancias, la evidencia disponible apoya el uso del valproato, sea solo o en combinación, como tratamiento de segunda línea.

## Agradecimientos

Los autores reconocen el apoyo del NIHR Oxford cognitive health Clinical Research Facility y agradecen a John Geddes, Profesor de Psiquiatría Epidemiológica, y a Andrea Cipriani, Profesor Adjunto del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Oxford, por sus comentarios y sugerencias. Las opiniones expresadas son de los autores y no necesariamente del NHS (National Health Service), el NIHR o el Departamento de Salud.

## Referencias

Blanco C, Laje G, Olfson M, et al (2002) Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *American Journal of Psychiatry*, 159: 1005–10.

Burgess S, Geddes J, Hawton K, et al (2001) Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3: CD003013.

Cipriani A, Reid K, Young AH, et al (2013) Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10: CD003196.

Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al (2010) Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*, 375: 385–95.

Geddes JR, Miklowitz DJ (2013) Treatment of bipolar disorder. *Lancet*, 381: 1672–82.

Hayes J, Prah P, Nazareth I, et al (2011) Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995-2009. *PLoS One*, 6: e28725.

Kupfer D J (2005) The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA*, 293: 2528–30.

Macritchie K, Geddes JR, Scott J, et al (2001) Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3: CD003196.

Malhi GS, Tanious M, Das P, et al (2012) The science and practice of lithium therapy. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 46: 192–211.

Miura T, Noma H, Furukawa TA, et al (2014) Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 1: 351–9.

National Institute for Health and Care Excellence (2006) Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care (NICE Clinical Guideline 38). NICE.

National Institute for Health and Care Excellence (2014) Bipolar Disorder: The Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care (NICE Clinical Guideline 185). NICE.

Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders*, 15: 1–44.