



Nuevos antiepilépticos, ¿nuevas alternativas terapéuticas?

Juan Carlos Navarro Barrios, M. D.¹

Raquel Morales Andueza, M. D.²

Anselmo Cañabate Prados, M. D.³

Resumen

Los anticonvulsivantes, como la carbamacepina y el valproato sódico, se han utilizado desde hace décadas para el tratamiento de diferentes patologías psiquiátricas; especialmente en los trastornos afectivos y en los trastornos de personalidad. Recientemente se han comercializado nuevos antiepilépticos como la oxcarbacepina, el topiramato, la lamotrigina o la gabapentina. El presente artículo revisa las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de estos productos; los principales estudios publicados sobre su efectividad en el manejo del trastorno bipolar y trastorno del control de los impulsos, con resultados prometedores, aunque todavía en muestras muy pequeñas; sus probables indicaciones terapéuticas, y sus efectos adversos más comunes.

Palabras clave: trastorno afectivo, anticonvulsivantes. Medicamentos: oxcarbacepina, topiramato, gabapentina y lamotrigina.

Abstract

The anticonvulsants, such as carbamazepine and sodium valproate, have been used for decades in the treatment of different psychiatric pathologies, especially in affective disorders and personality disorders. Recently new antiepileptics such as oxcarbazepine, lamotrigine, gabapentin and topira-

1 Doctorando en Psiquiatría, Universidad de Granada (España). Unidad de Salud Mental Hospital Universitario San Cecilio (Granada, España). Dirección electrónica: n.juancarlos@mailcity.com

1 Doctorando en Psiquiatría Universidad de Granada (España). Hospital Psiquiátrico de Madrid (España).

1 Doctorando en Neurociencias en la Universidad de Granada (España). Unidad de Salud Mental Hospital Universitario San Cecilio (Granada, España).

mate have been marketed. The present article reviews the pharmacokinetic properties and pharmacodynamics of these products, the main studies published about their effectiveness in the treatment of bipolar disorder and acute mania, their probable therapeutic indications, and their most common adverse effects.

Key words: mood disorders, anticonvulsants. **Substances:** topiramate, gabapentin, lamotrigine.

Introducción

Desde hace varias décadas, los antiepilépticos se han utilizado para el manejo de diferentes patologías psiquiátricas; sobre todo, la carbamacepina y el valproato sódico para el tratamiento del trastorno bipolar, como estabilizantes del ánimo y, en menor medida, para el trastorno del control de los impulsos en niños y adolescentes, los trastornos de personalidad y otras patologías con trastornos de conducta (1).

Recientemente se han comercializado nuevos anticomiciales (gabapentina, topiramato, oxcarbacepina, lamotrigina y la vigabatrina), cuya eficacia en las enfermedades psiquiátricas está aún en ciernes (2). El presente informe revisa la bibliografía existente sobre estos productos,

pero se hace hincapié en su probable acción farmacológica y los prometedores estudios realizados hasta el momento.

Oxcarbacepina

La oxcarbacepina es un 10-keto análogo de la carbamacepina (CBZ), pero con un perfil farmacocinético diferente. En contraste con el metabolismo oxidativo de la CBZ, por su metabolismo activo la oxcarbacepina se reduce rápidamente: la 10,11 dihidro-10, hidrox-carbamacepina, como se puede observar en el Cuadro 1 (3); por esta razón es casi nula la inducción hepática producida por el metabolismo oxidativo, por medio del sistema citocromo P450. Asimismo, al no formarse el metabolito epóxido de la CBZ, las potenciales reacciones adversas son menores, en particular, las alteraciones hematológicas, por lo cual no es necesario el control periódico de analítica sanguínea.

El mecanismo de acción de la oxcarbacepina es similar al de la CBZ, fundamentalmente, por medio de la inactivación prolongada de los canales de sodio sensibles al voltaje, lo que causa una supresión neuronal de alta frecuencia (Cuadro 2). Otros efectos diversos sobre la función sináptica son: la activación de

Cuadro 1. Metabolismo de carbamacepina y oxcarbacepina

Oxidación ----- Hidrólisis ----- Autoinducción (CBZ) (Epóxido) (Diol)
Reducción ----- Conjugación ----- Sin autoinducción (OXCARBACEPINA) (MHD)

Cuadro 2. Principales mecanismos de acción de CBZ y oxcarbacepina

- Disminución de la corriente Na⁺ en los canales iónicos-
- Bloqueo de los receptores NMDA-
- Potenciación de las respuestas gaba A-
- Refuerzo de los niveles de 5-HT-

los receptores gaba B, la potenciación de los receptores gaba A, el bloqueo de los receptores NMDA (útil para el control del dolor neuropático), el refuerzo de la respuesta noradrenérgica y la modulación de los receptores nicotínicos (4),(5). Sin embargo, no se conoce de manera exacta cómo actúan estos dos antiepilépticos a manera de estabilizantes del ánimo.

Según algunos autores (6), el trastorno bipolar y la epilepsia muestran ciertos paralelismos, por lo que el modelo de ignición de la crisis epiléptica puede servir de patrón para los episodios bipolares; de ahí la utilidad de los anticomiciales. Es probable que los fármacos anticonvulsivantes ejerzan sus funciones en la zona anterior cortical del cerebro, mientras que los antidepresivos y neurolépticos, sobre el neocórtex. La amígdala, especialmente, como puerta de entrada del sistema límbico, se vería afectada por los antiepilépticos y no por los otros fármacos mencionados. También parece ser importante el papel de la modulación de los receptores 5-HT sobre el control del humor. Por ejemplo, estudios demuestran que algunos antidepresivos que actúan sobre estos receptores (como la

fluoxetina) tendrían débiles propiedades anticonvulsivantes en animales de experimentación; por otra parte, en experimentos llevados a cabo en ratas de laboratorio que se modificaron genéticamente, con predisposición a la epilepsia y depleción de 5-HT, se observó que a causa de esto último perdieron toda sensibilidad a los efectos antiepilépticos de la CBZ, y posteriormente, se corroboró que la CBZ bloquea la absorción de 5-HT por parte de los sinaptosomas corticales de la rata (6).

Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia con respecto al uso de la oxcarbacepina se presentaron en el sistema nervioso central (SNC): somnolencia, ataxia o; pero por lo general fueron de intensidad leve y transitoria (5),(7). Sin embargo, también se han reportados molestias digestivas como diarrea, vómitos o anorexia (8); reacciones alérgicas cutáneas; trastornos del sueño (9), e hiponatremia. Este último efecto secundario se ha asociado a altas dosis del fármaco (10),(11).

En cuanto al tratamiento de los trastornos afectivos, la experiencia con oxcarbacepina es aún limitada (12). Emrich (9) comparó sus efectos con los de haloperidol en un estudio multicéntrico doble ciego en Alema-

nia, Suecia y Austria, en 42 pacientes con episodio maniaco agudo. Así, en un grupo de pacientes se utilizó la oxcarbacepina en dosis iniciales de 300 mg, tres veces al día, y en el otro grupo se utilizó haloperidol con una dosis inicial de 5 mg, tres veces al día. La dosis media objetivo de oxcarbacepina fue de 2.400 mg/día y la de haloperidol de 42 mg/día. Los síntomas psiquiátricos se midieron con la escala de calificación maniaca de Bech-Rafaelson, durante quince días de terapia, en los dos grupos paralelos. Al final de la segunda semana de tratamiento la eficacia de la oxcarbacepina fue similar a la del haloperidol, con menor incidencia de efectos secundarios (un 10% con oxcarbacepina y un 35% con haloperidol).

Otro estudio doble ciego, realizado en Austria, Suiza, Argentina, Suiza y Sudáfrica, comparó la oxcarbacepina con el litio, en 58 pacientes. La dosis media de la primera fue de 1.400 mg/día y, de 1.100 mg/día para el segundo. El efecto sobre la manía aguda fue similar en ambos casos y equivalente a una disminución del 65% a las dos semanas, con una tolerabilidad bastante similar (13).

La experiencia de la oxcarbacepina en otros trastornos psiquiátricos, como las alteraciones de conducta en el trastorno límite de personalidad o en el control de los impulsos, es aún más limitada. Navarro et al (26) encontró utilidad en dos sujetos con trastorno de conducta del

adolescente, empleada en dosis altas (14).

En resumen, la oxcarbacepina puede ser un buen coadyuvante, junto a neurolépticos o antidepresivos, en el tratamiento de los trastornos afectivos, con un mecanismo de acción y eficacia similares a la de la CBZ, pero con un perfil farmacocinético diferente con menores efectos secundarios. Sin embargo, se necesitan más estudios de experimentación y ensayos clínicos para definir correctamente las indicaciones psiquiátricas del fármaco y las limitaciones propias.

Topiramato

El topiramato (TPM) es un nuevo agente antiepiléptico clasificado como un monosacárido sulfamato sustituido. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual ejerce su acción anticonvulsivante; sin embargo, se han planteado varias hipótesis sobre su acción terapéutica. Fundamentalmente, parece ejercer su acción mediante el bloqueo de los canales de sodio estado-dependientes y el bloqueo estado-dependiente de los canales de sodio voltaje-sensitivos. También aumenta la actividad del gamma-aminobutirato en los receptores gaba A, e intensifica la capacidad inhibitoria del neurotransmisor gaba. Además, inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica (15).

Los principales efectos adversos reportados se presentan en el SNC, como pérdida de concentración,

ataxia, somnolencia, parestesias distales, astenia, diplopía o nistagmus e incluso episodios psicóticos (16). Asimismo, deben tenerse en cuenta el riesgo de urolitiasis y la inducción enzimática que ejerce el TPM con el uso concomitante de los anticonceptivos orales, por lo cual se reduce la potencia de anticoncepción de estos fármacos.

Existen diversos trabajos sobre la aplicación del TPM como estabilizante del humor en los trastornos afectivos. Por ejemplo, Marcotte (17) lo utiliza en una población de 58 pacientes con trastorno bipolar y encuentra mejoría en el 62% de los sujetos con una dosis media de 200 mg/día, durante un seguimiento de 16 semanas, con pocos efectos adversos hallados.

Otros estudios informan sobre la eficacia del TPM en pacientes con múltiples ingresos hospitalarios por clínica maniaca aguda y en trastorno bipolar resistente a los fármacos antimaniacos clásicos (18). Un importante efecto secundario del TPM es la pérdida de peso y la anorexia que produce en un número importante de pacientes. Por esta razón, se ha empezado a utilizar para controlar la bulimia nerviosa y el trastorno por atracones entidad nosológica de reciente estudio (19),(20),(21), y se ha observado una disminución en el número de éstos y de la obsesividad centrada en la vivencia corporal, el peso y la alimentación (22). En algunos sujetos con trastorno del humor y obesidad, la pérdida de peso se situó entre el

16% y el 20,5% de la cifra inicial, en los primeros tres meses de tratamiento (23),(24),(25). Aunque se desconoce exactamente el motivo de este efecto, resulta de mucha utilidad tenerlo en cuenta, ya que la mayoría de los anticonvulsivantes clásicos, en contraposición, producen una ganancia de peso, no bien tolerada por la mayoría de los pacientes.

También se estudia la eficacia del TPM en el control de la impulsividad y las oscilaciones afectivas en los trastornos de personalidad, especialmente en el trastorno límite de personalidad. La mayoría de las investigaciones se encuentran en fases iniciales de recopilación de datos. Nuestro equipo de investigación de Granada (España), en una muestra inicial de 16 pacientes mujeres diagnosticadas de trastorno de personalidad, con déficit en el control de impulsos, ha encontrado mejoría en las puntuaciones de la Escala de Impulsividad de Barratt, en un alto porcentaje, así como en la Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG), con una dosis media de 200 mg/día de TPM. El efecto adverso hallado con mayor frecuencia fue las parestesias distales en las extremidades superiores, que en su mayoría disminuyeron a las varias semanas del tratamiento (26). Los resultados definitivos y conclusiones se encuentran aún en fase de preparación.

En resumen, el topiramato es un nuevo antiepiléptico, cuya eficacia

en el tratamiento del trastorno bipolar y otras patologías psiquiátricas está aún por dilucidar. Aunque presenta un efecto secundario de utilidad práctica en la clínica diaria como es la pérdida de peso, al igual que con la oxcarbacepina, necesita ensayos clínicos más precisos y generalizados para conocer sus verdaderas indicaciones terapéuticas y su probable potencial psicofarmacológico.

Lamotrigina

La lamotrigina pertenece al grupo de las feniltriazinas e inicialmente se constituyó como antagonista del ácido fólico. Posee un mecanismo de acción similar a la fenitoína y la carbamacepina, pues actúa directamente sobre los canales de Na voltaje-dependientes e inhibe de manera sostenida el disparo neuronal, lo que produce una estabilización neuronal presináptica y reduce la liberación de glutamato y aspartato (27). Su perfil farmacocinético es variable y se sintetiza principalmente por glucoronidación.

Los efectos secundarios más comunes son mareos, cefaleas, somnolencias, ataxia, visión borrosa, diplopía, vómito e insomnio. Un efecto importante que se debe tener en cuenta es el exantema cutáneo, que aparece generalmente en las primeras ocho semanas de tratamiento. La mayoría de la erupciones cutáneas son leves y autolimitadas; sin embargo, pueden aparecer reacciones más graves con riesgo potencial para la vida, como el síndrome de

Stevens-Johnson y la necrólisis tóxica epidérmica. La incidencia aproximada de reacciones cutáneas graves en adultos es uno de cada mil sujetos, aunque esta incidencia es mayor en niños. El riesgo de aparición del exantema se ha asociado con dosis iniciales elevadas de lamotrigina, de ahí la importancia de iniciar con dosis escalonadas, y con el uso concomitante de valproato, que incrementa la vida media de la lamotrigina (28).

El principal uso de la lamotrigina en psiquiatría ha sido en el trastorno bipolar; no obstante, los estudios clínicos preliminares también sugieren eficacia en los episodios depresivos del trastorno bipolar tipo I y en el tratamiento profiláctico, especialmente en los pacientes cicladores rápidos y los refractarios. Así, en un estudio abierto multicéntrico de Calabrese et al. (32) se utilizó lamotrigina en 75 pacientes diagnosticados con trastorno bipolar tipo I y II, con seguimiento durante 48 semanas, y se halló respuesta significativa en el 50% de los quienes fueron evaluados con la escala Hamilton de Depresión (HAM-D) y la Escala de Manía MRS. La respuesta favorable fue mayor en los sujetos depresivos (29). En otro estudio doble ciego del mismo investigador se utilizó lamotrigina (50-200 mg/día) como tratamiento del episodio depresivo mayor en trastorno bipolar tipo I (n = 195) y, después de siete semanas de tratamiento, se comparó con placebo. Por medio de la escala HAM-D y la Escala de Im-

presión Clínica Global (CGI-I) y con una dosis de 200 mg/día, la lamotrigina demostró eficacia antidepresiva en el 51% de los pacientes valorables (30). Otros estudios revelan su efectividad en el tratamiento de los cicladores rápidos con trastorno bipolar (31),(32).

Por otra parte, la lamotrigina también se ha empleado como tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad. Pinto et al. (33) la utilizó en un estudio abierto en ocho pacientes que cumplían siete o más criterios DSM-IV para trastorno límite de la personalidad, sin comorbilidad afectiva todos habían fracasado previamente con otros reguladores del humor y antidepresivos. La lamotrigina se introdujo con una titulación de 25 mg/semana y se llegó hasta los 300 mg/día. Pasado un tiempo se observó respuesta terapéutica en el 75% de los casos, y el 50% de los respondedores se mantuvo clínicamente estable utilizándola durante un año en monoterapia (33).

Gabapentina

La gabapentina es un aminoácido ciclohexano de estructura análoga a la del gaba, que produce un aumento de su renovación metabólica en diversas regiones cerebrales de la rata. Sin embargo, la identificación de estos puntos de unión de gabapentina todavía están por clarificar. No interacciona *in vitro* con los canales de Na, a diferencia de la fenitoína y la carbamacepina; su biodisponibilidad no es proporcional

a la dosis, ya que el aminoácido transportador L es saturable, por esta razón, la biodisponibilidad está alrededor del 60% con 300-600 mg/día, tres veces al día, y aunque su mecanismo de acción no está claro, parece que interacciona con los receptores del gaba, pues incrementa su liberación sináptica, probablemente al disminuir la liberación de algunos aminoácidos excitadores y al estimular la neurotransmisión serotoninérgica, como los antidepresivos (34). Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, náuseas, vómitos, mareos, irritabilidad, fatiga y ganancia de peso. Parece no inducir ni inhibir el metabolismo de otros fármacos, no obstante, los antiácidos reducen su biodisponibilidad (35).

Esta sustancia ha sido empleada principalmente en el tratamiento del trastorno bipolar refractario, en el trastorno de control de los impulsos con alteraciones conductuales y en los trastornos de ansiedad. Su eficacia en el trastorno bipolar continúa siendo controvertida: la mayoría de los estudios reflejan su utilidad principalmente en la fase maniaca y en los casos refractarios (36).

Al adicionar gabapentina al tratamiento de 37 sujetos con trastorno bipolar I y II y evaluarlos con las escalas HAM-D y YMRS, Young, Robb, Hasey y MacQueen (37) encontraron una reducción de los síntomas maniacos y depresivos (37). Cabras, Harday, Harday y Carta (38) utilizaron gabapentina (dosis media: 1.440 mg/día) en una muestra de

25 pacientes con trastorno bipolar o trastorno esquizoafectivo, y encontraron mejoría en el 76% de los pacientes, valorados con las escalas CGI y BPRS; el efecto secundario más frecuente fue la sedación (38). No obstante, otro grupo de trabajo, liderado por Pande, Crockatt, Janney, Werth y Tsaroucha (39), en un estudio placebo-controlado no encontró diferencia significativa entre el grupo que utilizaba gabapentina (900-3.600 mg/día) y el grupo placebo, en el tratamiento de la fase maniaca o hipomaniaca de sujetos con trastorno bipolar tipo I y II, valorados con las escalas HAM-D y YMRS (39).

Por otra parte, la gabapentina también se ha utilizado para los trastornos de ansiedad; pero parece tener cierta utilidad en la reducción de los síntomas de la fobia social (40),(41) y en el tratamiento del trastorno de pánico en los casos más graves o refractarios como coadyuvante de las benzodiacepinas (42). Recientemente se han publicado varios estudios sobre su eficacia en los trastornos por abuso de sustancias; por ejemplo, Myrick, Henderson, Brady y Malcolm utilizaron gabapentina en treinta sujetos con dependencia a la cocaína y encontraron una reducción significativa del craving y del consumo en el 78% de los pacientes (43). También se ha empleado para tratamiento de deshabitación del alcohol (44).

Tiagabina

La tiagabina es un ácido nipecótico unido a un enlace lipofílico para fa-

cilitar su penetración en el SNC (45). Su mecanismo de acción parece residir en que inhibe la recaptación de gaba, particularmente en las células gliales, por lo cual incrementa el efecto de este neurotransmisor. No induce ni inhibe citocromos. Los efectos secundarios suelen ser leves, principalmente sedación y cansancio (46). No hay estudios abiertos sobre trastornos del estado de ánimo, pero algunas informaciones revelan que puede ser inútil para los episodios maníacos (47) y tener algún efecto sobre los síntomas depresivos (48).

Zonisamida

La zonisamida es un benzisoxazol, con un perfil antiepiléptico similar a la carbamacepina, que afecta los canales de Na voltaje-dependientes. Suele producir efectos secundarios de tipo cognitivo de cierta envergadura: deterioro de la memoria, ataxia, así como síndrome de Stevens-Johnson y nefrolitiasis (45),(46). En relación con los trastornos psiquiátricos, parece ser útil para los episodios maníacos (49), pero los estudios son muy escasos todavía.

Para otros nuevos antiepilépticos como el felbamato, el remacemide o la vigabatrina, la información obtenida sobre su utilidad en patología psiquiátrica es por lo menos escasa, cuando no inexistente, por lo cual su uso debe ser, de momento, restringido.

En resumen, la mayoría de los nuevos anticomiciales parece tener

cierto grado de eficacia, principalmente como estabilizadores en los trastornos del humor y, en menor medida, para manejar la impulsividad-irritabilidad en los trastornos de la personalidad. Por lo general, el efecto terapéutico beneficioso ha sido reportado con dosis mayores

que las utilizadas para los trastornos neurológicos. Sin embargo, debido a la escasez de estudios doble ciego con tamaño de muestras más amplio, tanto la delimitación de sus indicaciones como el rango de dosis que se deben emplear aún distan mucho de haber sido clarificados.

Bibliografía

1. Rojo L, Livianos L. Trastornos del humor. Episodio maniaco. En: Barcia D, editor. Tratado de psiquiatría. Madrid: Arán; 2000. p. 379-405.
2. Ghaemi SN, Gaughan S. Novel anticonvulsants. A new generation of mood stabilizers? *Harv Rev Psychiatry* 2000; 8 :1-7.
3. Kristensen O, Klitgaard NA, Jonsson B, Sindrup S. Pharmacokinetics of 10-OH Carbamazepine, the main metabolite of the antiepileptic Oxcarbazepine, from serum and saliva concentrations. *Acta Neurol Scand* 1983; 68: 145-50.
4. Faigle JW, Menge GP. Pharmacokinetic and metabolic features of oxcarbazepine and their clinical significance. Comparison with carbamazepine. *Inter Clin Psych* 1990; 5: 73- 82.
5. Dickinson RG, Hooper WD, Pendlebury SC, Moses MJ. Further clinical and pharmacokinetic observations on the new anticonvulsant, oxcarbazepine. *Clin and Exper Neurol* 1988; 25: 127-33.
6. Meldrum B. Oxcarbazepina. Más allá de la epilepsia. Resumen ponencia XVII Congreso Mundial de Neurología. Londres; 2001.
7. Grant S, Faude D. Oxcarbazepine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy, trigeminal neuralgia and affective disorders. *Drugs* 1992; 43: 873- 88.
8. Sillanpää M, Pihlaja T. Oxcarbazepine in the treatment of intractable seizures. *Acta Paed Hung* 1988-1989; 29: 359-361.
9. Emrich HM. Studies with oxcarbazepine in acute mania. *Inter Clin Psychoph* 1990; 5: 83-8.
10. Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatremia during oxcarbazepine therapy. *Human Tox* 1989; 8: 337-44.
11. Nielsen OA, Johannessen AC, Bardrum B. Oxcarbazepine-induced hyponatremia, a cross-sectional study. *Epileps* 1988; 2: 269-71.
12. Wildgrube C. Case studies on prophylactic long-term effects of oxcarbazepine in recurrent affective disorders. *Inter Clin Psychoph* 1990; 5: 89-94.
13. Emrich H. Oxcarbazepina. Más allá de la epilepsia. Resumen ponencia XVII Congreso Mundial de Neurología. Londres; 2001.
14. Navarro JC, Morales A. Oxcarbazepina en trastorno de conducta del adolescente. IX Congreso Asociación Española de Psiquiatría Infanto-Juvenil; 2002 may; Madrid.
15. Privitera MD. Topiramate. A new anti-epileptic drug. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1164-73.
16. Langtry HD, Gills JC, Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54: 752-73.
17. Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disorder* 1998; 50: 245-51.
18. Letmaier M, Schreinzer D, Wolf R, Kasper S. Topiramate as mood stabilizer. *Inter Clin Psychoph* 2001; 16: 295-8.
19. Knable M. Topiramate for bulimia nervosa in epilepsy. *Amer Jou of Psy* 2001; 158: 322-3.
20. Appolinario J, Coutinho W, Fontenelle L. Topiramate for Binge-eating disorder. *Amer Jou of Psy* 2001; 158: 967-8.
21. Shapira NA, Goldsmith TD, McElroy SL. Treatment of binge-eating disorder with topiramate. A clinical case series. *Jou Clin Psy* 2000; 61: 368-72.
22. Chinchilla A, Braquehais D, Jiménez L, Ramírez A, Blasco H. Topiramato en bulimia nerviosa. Congreso Sociedad española de Psiquiatría, Zaragoza; 2001.
23. Roy Chengappa KN, Levine J, Rathore D, Parepally H, Atzert R. Long-terms effects of topiramate on bipolar mood instability, weight change and

- glycemic control. A case-series. *Euro Psy* 2001; 16: 186-90.
24. Teter CJ, Early JJ, Gibbs CM. Treatment of affective disorder and obesity with topiramate. *Ann Pharmac* 2000; 34: 1262-5.
25. Gordon A, Price L. Mood Stabilization and weight loss with Topiramate. *Amer Jou of Psy* 1999; 156: 968A-9.
26. Navarro JC, Morales R, Cañabate A. Topiramato en el control de los impulsos de los trastornos de personalidad. *Congreso Sociedad Española para el estudio de los trastornos de personalidad*; 2000 jun; Bilbao.
27. Xinmin X, Russell M. Cellular and molecular actions of Lamotrigine. Possible mechanisms of efficacy in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 119-30.
28. Calabrese JR, Rapport D, Shelton M, Kimmel S. Clinical studies on the use of Lamotrigine in bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 185-91.
29. Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, Cookson J, Andersen J, Rhodes L et al. Lamotrigine in treatment refractory bipolar disorder. *Ann Meet Am Psychiatr Assoc* 1996; may 4-9.
30. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Ascher J, Monaghan E, Rudd D. A double blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *Jou Clin Psy* 1999; 60: 79-88.
31. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Rhodes L, Keck P, Cookson J et al. The efficacy of Lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder. *Biol Psy* 1999; 45: 953-8.
32. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs G, Swann A, McElroy SL et al. A double-blind placebo-controlled, prophylaxis study of Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *Jou Clin Psy* 2000; 61: 841-50.
33. Pinto OC, Akiskal HS. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality. An open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *Jou of Affect Disord* 1998; 51: 333-43.
34. Ghaemi SN, Katzow JJ, Desai SP, Goodwin FK. Gabapentin treatment of mood disorders. A preliminary study. *Jou Clin Psy* 1998; 59: 426-9.
35. Letterman L, Markowitz JJ. Gabapentin. A review of published experience in the treatment of bipolar disorders and other psychiatric conditions. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 565-72.
36. McElroy SL, Soutullo CA, Keck PE, Kmetz GF. A pilot trial of adjunctive in the treatment of bipolar disorder. *Ann Clin Psy* 1997; 9: 99-103.
37. Young LT, Robb JC, Hasey GM, MacQueen GM. Gabapentin as an adjunctive treatment in bipolar disorder. *Jou of Affect Disord* 1999; 55: 73-7.
38. Cabras PL, Harday MJ, Harday MC, Carta MG. Clinical experiences with gabapentin in patients with bipolar or schizoaffective disorder. Results of an open-label study. *Jou Clin Psy* 1999; 60: 245-8.
39. Pande AC, Crockatt JJ, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. Gabapentin in bipolar disorder. A placebo controlled trial of adjunctive therapy. *Bipolar Disord* 2000; 2: 249-55.
40. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA. Treatment of social phobia with gabapentin. A placebo-controlled study. *Jou Clin Psy* 1999; 19: 341-8.
41. Jefferson JW. Benzodiazepines and anticonvulsants for social phobia. *Jou Clin Psy* 2001; 62: 50-3.
42. Pande AC, Pollack MH, Crockatt JJ, Greiner M. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder. *Jou Clin Psychoph* 2000; 20: 467-71.
43. Myrick H, Henderson S, Brady KT, Malcolm R. Gabapentin in the treatment of cocaine dependence. A case series. *Jou Clin Psy* 2001; 62: 19-23.
44. Bozikas V, Petrikis P, Gamvroula K, Sawidow I. Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin (in process citation). *Prog Neuropsychophar Biol Psy* 2002; 26: 197-99.
45. De Dios de Vega JL. Estabilizadores del humor. *Rev Psiquiatr Infanto-Juv* 2002; 19: 46-59.
46. Yatham LN, Kusumakar V, Calabrese JR, Rao R, Scarrow G. Third generation anticonvulsants in bipolar disorder. A review efficacy and summary of clinical recommendations. *Jou Clin Psychiatry* 2002; 63: 275-83.
47. Carta MG, Hardoy MC, Grunze H, Carpinello B. The use of tiagabine in affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 33-4.
48. Kaufman KR. Adjunctive tiagabine treatment of psychiatric disorders. Three cases. *Ann Clin Psy* 1998; 10: 181-4.
49. Kanba S, Yagi G, Kamijima K, Suzuki T, Tajima O, Otaki J et al. The first open study of zonisamide, a novel anticonvulsant shows efficacy in mania. *Prog Neuropsychoph Biol Psy* 1994; 18: 707-15.