



# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

[www.elsevier.es/saludmental](http://www.elsevier.es/saludmental)



## CARTA CIENTÍFICA

### Tratamiento de la manía aguda con metilfenidato: propuesta terapéutica basada en un nuevo modelo fisiopatológico

#### Treatment of acute mania with methylphenidate: Therapeutic approach based on a new pathophysiological model

*Sr. Editor:*

El tratamiento inicial de los pacientes con manía aguda constituye un reto clínico considerable, ya que el comienzo de acción de los tratamientos para el control de los síntomas de manía normalmente se retrasa varios días. Gran parte de los tratamientos disponibles para la fase maníaca del trastorno bipolar son sedantes, con el fin de disminuir la hiperactividad y la excitación que presentan los pacientes maníacos. Sin embargo, observaciones recientes<sup>1</sup> apuntan a que esos síntomas pueden ser la consecuencia de un mecanismo autorregulador que consistiría en un aumento de la excitación y la actividad para compensar un déficit de vigilancia o *arousal*. Se trata de un modelo fisiopatológico que propone la existencia de un estado de hipoactivación cerebral en la manía y que puede abrir nuevas vías de abordaje terapéutico.

El modelo de regulación de la vigilancia se ha propuesto recientemente como un mecanismo fisiopatológico que puede estar alterado en los trastornos afectivos. La transición del estado de vigilia al de sueño, se corresponde con diferentes niveles neurofisiológicos de vigilancia, de forma que mediante los registros de electroencefalografía (EEG), se pueden reconocer varios niveles de actividad cerebral. La regulación de los niveles de vigilancia supone un mecanismo fisiológico adaptativo a las necesidades biológicas del individuo y a las circunstancias ambientales. Por ejemplo, en situaciones de peligro el organismo incrementa el nivel de vigilancia para hacer frente a esa situación, mientras que en periodos de descanso, se produce una disminución de la vigilancia. Por otra parte, estados mantenidos de aumento del nivel de vigilancia se asocian con frecuencia con la tendencia a retirarse de la estimulación externa, mientras que estados de cansancio, pueden asociarse con un comportamiento hiperactivo como un intento autorregulador para mantener los niveles de vigilancia. De acuerdo con este modelo, algunos individuos vulnerables presentan

una alteración en estos mecanismos fisiológicos autorreguladores de la vigilancia, por lo que estados de hipoactivación cerebral o de bajo nivel de vigilancia, podrían dar lugar a cuadros de manía. Esta regulación inestable de la vigilancia puede jugar un papel patogénico en la manía. Los déficits de sueño y otros factores que desestabilizan la vigilancia, disparan un síndrome conductual autorregulador caracterizado por hiperactividad, aumento del habla y distraibilidad. En individuos vulnerables, el mecanismo autorregulador podría anular la tendencia fisiológica de buscar el sueño, lo que puede agravar los déficits de sueño y la inestabilidad en la regulación de la vigilancia, y por lo tanto, dar comienzo a un círculo vicioso que resulta en un cuadro florido de manía. Este concepto patogénico aporta una explicación para diversos aspectos en apariencia paradójicos. En primer lugar, en contraste con la observación clínica de la hiperactividad, hay evidencias basadas en los registros de EEG, de que los pacientes maníacos presentan una transición rápida hacia bajos niveles de vigilancia, a menudo en los primeros segundos del registro EEG<sup>2</sup>. En segundo lugar, el déficit de sueño y los acontecimientos vitales que alteran la regulación sueño-vigilia, pueden disparar o empeorar la conducta maníaca<sup>3</sup>. En tercer lugar, la suspensión de sustancias que estabilizan la vigilia, como la nicotina, puede precipitar los episodios de manía<sup>4</sup>.

Todos estos datos sugieren la utilidad de los psicoestimulantes para tratar algunos cuadros de manía. Además, las observaciones de pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), un trastorno con alta comorbilidad y amplio solapamiento de síntomas con el trastorno bipolar<sup>5</sup>, también aportan argumentos a favor del uso de psicoestimulantes para tratar la manía: los psicoestimulantes reducen los déficits de atención, la conducta de búsqueda de sensaciones y la hiperactividad en pacientes con TDAH<sup>6</sup>; el metilfenidato mejora el sueño en los niños y en los adultos con TDAH; los psicoestimulantes en los niños con TDAH y síntomas maníacos adicionales son eficaces tanto para reducir los síntomas propios del TDAH como los síntomas maníacos<sup>7</sup>.

Adicionalmente, la eficacia de los psicoestimulantes en el tratamiento inicial de la manía aguda se ha visto confirmada en casos aislados en los que se ha apreciado una pronunciada y rápida mejoría de los síntomas maníacos después de la administración de psicoestimulantes en pacientes maníacos adultos con trastorno bipolar<sup>2,8,9</sup>. Un estudio reciente demostró la eficacia de un psicoestimulante, el modafinilo,

en los síntomas de manía. Además, esta mejoría clínica se asoció a una estabilización de la vigilancia<sup>10</sup>.

Aunque los psicoestimulantes se han asociado ocasionalmente con la inducción de manía<sup>11</sup>, el viraje a manía ocurre muy raramente. Algunos estudios en la población infantil con trastorno bipolar y TDAH han encontrado que el uso de psicoestimulantes añadidos al tratamiento con un estabilizador del estado del ánimo, no solo producían una mejoría en los síntomas del TDAH, sino que además mejoraban los síntomas de manía<sup>12,13</sup>. Por otra parte, un análisis sistemático llevado a cabo por la *Food and Drug Administration* estadounidense, encontró una baja frecuencia de síntomas parecidos a la manía en pacientes con TDAH tratados con metilfenidato<sup>14</sup>. Por lo tanto, el riesgo de agravamiento de la manía parece ser bajo.

La utilización de psicoestimulantes en el control de los síntomas de la manía en el trastorno bipolar, supone un novedoso abordaje terapéutico que tiene una fundamentación fisiopatológica en el modelo de regulación inestable de la vigilancia de los trastornos afectivos. Para comprobar la utilidad de esta propuesta terapéutica, que supondría un cambio significativo en el enfoque del tratamiento del trastorno bipolar, sería importante llevar a cabo ensayos clínicos con psicoestimulantes durante las fases de manía. La rapidez de acción del metilfenidato puede facilitar el control precoz de los síntomas de la manía aguda, lo que podría suponer una ventaja sobre otro tipo de tratamientos actualmente disponibles para las fases de la manía. En la actualidad hemos puesto en marcha un ensayo clínico multicéntrico internacional con instituciones académicas de Alemania, España, Hungría, Bélgica y Portugal para probar estas hipótesis en la población clínica.

## Bibliografía

1. Hegerl U, Himmerich H, Engmann B, Hensch T. Mania and attention-deficit/hyperactivity disorder: common symptomatology, common pathophysiology and common treatment? *Curr Opin Psychiatry*. 2010;23:1–7.
2. Hegerl U, Sander C, Olbrich S, Schoenknecht P. Are psychostimulants a treatment option in mania? *Pharmacopsychiatry*. 2009;42:169–74.
3. Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony and regulation. *Am J Psychiatry*. 2008;165:820–9.
4. Labatte LA. Nicotine cessation, mania and depression. *Am J Psychiatry*. 1992;149:708.
5. Nierenberg AA, Miyahara S, Spencer T, Wisniewski SR, Otto MW, Simon N, et al. Clinical and diagnostic implications of lifetime

- attention/deficit/hyperactivity disorder comorbidity in adults with bipolar disorder: data from the first 1000 STEP-BD participants. *Biol Psychiatry*. 2005;57:1467–73.
6. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Doyle R, Surman C, Prince J, et al. A large, double-blind, randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit disorder. *Biol Psychiatry*. 2005;57:456–63.
  7. Waxmonsky J, Pelham WE, Gnaby E, Cummings MR, O'Connor B, Majumdar A, et al. The efficacy and tolerability of methylphenidate and behaviour modification in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18:573–88.
  8. Clower CG. Treatment of mania with dextroamphetamine. *J Clin Psychiatry*. 1988;49:283.
  9. Bschor T, Muller-Oerlinghausen B, Ulrich G. Decreased level of EEG-vigilance in acute mania as a possible predictor for a rapid effect of methylphenidate: a case study. *Clin Electroencephalogr*. 2001;32:36–9.
  10. Schoenknecht P, Olbrich S, Sander C, Spindler P, Hegerl U. Treatment of acute mania with modafinil monotherapy. *Biol Psychiatry*. 2010;67:e55–7.
  11. Wingo AP, Ghaemi SN. Frequency of stimulant treatment and of stimulant-associated mania/hypomania in bipolar disorder patients. *Psychopharmacol Bull*. 2008;41:37–47.
  12. Galanter CA, Carlson GA, Jensen PS, Greenhill LL, Davies M, Li W, et al. Response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and manic symptoms in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder titration trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13:123–36.
  13. Scheffer RE, Kowatch RA, Carmody T, Rush AJ. Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am J Psychiatry*. 2005;162:58–64.
  14. Gelperin K, Phelan K. Psychiatric adverse events associated with drug treatment of ADHD: review of postmarketing safety data. FDA Report PID D050243. US Food and Drug Administration. 2006. Disponible en: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b.11.01\\_AdverseEvents.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b.11.01_AdverseEvents.pdf)

Pilar López-García<sup>a,b,\*</sup> y Ulrich Hegerl<sup>c</sup>

<sup>a</sup> *Instituto de Investigación, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España*

<sup>b</sup> *CIBERSAM, Madrid, España*

<sup>c</sup> *Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Leipzig, Leipzig, Alemania*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [p.lopez@uam.es](mailto:p.lopez@uam.es) (P. López-García).