

# ACTUALIZACION POR TEMAS

## La carbamazepina vs. el haloperidol en el tratamiento del episodio maniaco agudo: resultados de un ensayo clínico controlado

Héctor A. Ortega Soto\*  
Carlos A. Hernández Avila\*  
Antonio Jasso\*\*  
Cecilia A. Hasfura Buenaga\*\*\*

### Summary

**Objective:** To compare the efficiency of carbamazepine (CBZ) vs haloperidol (HLP) in the treatment of patients with a bipolar affective manic disorder.

**Method:** we studied 20 inpatients with an acute manic disorder (DSM-III-R) between 18 and 55 years of age. Those who had received psychotropic drugs in the last two weeks, had a physical disorder or showed dangerous and/or disruptive behavior, were excluded.

At baseline, the patients were assessed with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the Bech and Rafaelsen Mania Assessment Scale (MAS) and the DiMascio Extrapyramidal Symptoms Scale (DM), thereafter the patients were rated with these scales weekly during five weeks.

The patients were randomly assigned to one of two groups: CBZ or HLP. The daily drug doses at the beginning of the study were three identical capsules, each containing 200 mg of CBZ or 5 mg of HLP. If the patient showed a decrease of < 25% in the weekly MAS and BPRS scores, the dose was increased by one capsule per day until a dose of 8 capsules was reached or the therapeutic response was obtained (an improvement in MAS and BPRS scores > 25%).

**Results:** 75% of the subjects were females and the overall mean age was 35.3 ± 11.1 years.

At the beginning of the study, the severity of the symptoms was similar in both groups (MAS: CBZ 30.7 ± 3.3 vs HLP 27.3 ± 7.1; BPRS: CBZ 24.2 ± 8 vs HLP 20.45 ± 6.8). The one factor ANOVA for repeated measures, showed that the therapeutic response was similar for both groups in the MAS [F(1,13) = 1.02, p = n.s.], as in the BPRS (F < 1). Improvement throughout time, both in the MAS [F(5,5) = 29.98, p < 0.001], as in the BPRS [F(5,5) = 25.42, p < 0.001] were significant. Changes were observed from the first week of

treatment (MAS: CBZ 23% vs HLP 30% of improvement; BPRS: CBZ 30% vs HLP 23 % of improvement).

In contrast, the DM scores showed differences between groups [F(1,13) = 63.16, p < 0.001]; also, the effect of time was significant [F(5,5) = 4.71, p < 0.001]. The final DM scores were: CBZ 0.17 ± 0.41 vs HLP 4.6 ± 2.5).

Besides, a higher frequency of psychomotor agitation was observed in the CBZ group (50%) than in the HLP group (10%).

**Conclusions:** data shows a similar antimanic effect of CBZ and HLP. This suggests that CBZ might be a first choice treatment in the management of acute manic episodes without significant psychomotor agitation.

### Resumen

**Objetivo.** Comparar la eficiencia de la carbamazepina (CBZ) vs. el haloperidol (HLP) en el control de la sintomatología de pacientes con un trastorno afectivo bipolar en la fase de manía (DSM-III-R).

**Material y método.** Se trata de un ensayo clínico controlado en el que se evaluaron pacientes internados con un episodio de manía agudo, sin importar su sexo y entre los 18 y los 55 años de edad. Se excluyeron a aquellos que hubieran recibido medicamentos psicotrópicos en las últimas dos semanas, que tuvieran alguna enfermedad física o alteración conductual que pusiera en riesgo su integridad física o la de los demás.

Los pacientes se evaluaron con la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS), la Escala para Manía de Bech-Rafaelsen (MAS) y la de DiMascio para Síntomas Extrapyramidales (DM) al inicio y después semanalmente por un lapso de 5 semanas.

Los sujetos se asignaron aleatoriamente a uno de dos grupos: CBZ o HLP, las dosis iniciales fueron de 600 mg y 15 mg al día respectivamente, en cápsulas idénticas (3 cápsulas). Si en las evaluaciones subsecuentes la mejoría era menor al 25% en las calificaciones del BPRS y el MAS, la dosis se incrementaba de una cápsula al día hasta un máximo de 8 por día.

**Resultados.** Se estudió a 20 pacientes, 75% del sexo femenino y 25% del sexo masculino, con una edad promedio de 35.3 ± 11.1 años. La severidad de la sintomatología fue

\* División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370 - México D.F.; y Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.

\*\* Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez, SS; actualmente en el Hospital Psiquiátrico de la SS en León, Guanajuato, México.

\*\*\* Dirección de Salud Mental, Rehabilitación y Asistencia Social, Secretaría de Salud, México D.F.

similar en ambos grupos al inicio del estudio (MAS: CBZ  $30.7 \pm 3.3$  vs HLP  $27.3 \pm 7.1$ ; BPRS: CBZ  $24.2 \pm 8$  vs. HLP  $20.45 \pm 6.8$ ). El ANOVA de un factor para medidas repetidas mostró un comportamiento similar de los grupos en el MAS ( $F(1,13) = 1.02$ ,  $p = n.s.$ ) y en el BPRS ( $F < 1$ ) y una mejoría significativa a lo largo del tiempo, tanto en el MAS [ $F(5,5) = 29.98$ ,  $p < 0.001$ ], como en el BPRS [ $F(5,5) = 25.42$ ,  $p < 0.001$ ]. Esto se produjo desde la primera semana (MAS: CBZ 23% vs. HLP 30% de mejoría; BPRS: CBZ 30% vs. HLP 23% de mejoría).

En contraste, las calificaciones del DM difirieron significativamente entre los grupos [ $F(1,13) = 63.16$ ,  $p < 0.001$ ] y a lo largo del tiempo [ $F(5,5) = 4.71$ ,  $p < 0.001$ ]; las calificaciones finales fueron: CBZ  $0.17 \pm 0.41$  vs. HLP  $4.6 \pm 2.5$ . Se observó, una frecuencia mayor de cuadros de agitación psicomotriz en el grupo de CBZ (50%) que en el de HLP (10%).

Conclusiones. Los datos muestran un efecto antimaniaco de la CBZ similar al del HLP por lo que se sugiere como manejo único y de primera elección en pacientes con un episodio agudo de manía poco agitados.

## Introducción

Los primeros reportes acerca del uso de la carbamazepina (CBZ) en la epilepsia (5,6,14) mencionan que esta droga tiene efectos favorables sobre las alteraciones del afecto –conducta maniatiforme y síntomas depresivos–, la apatía, la ansiedad, las alucinaciones y algunas ideas delirantes.

Klein (12) y Lenzi (13), en sendos estudios clínicos, mostraron que la CBZ, administrada junto con neurolepticos a pacientes con un trastorno esquizofrénico o esquizoafectivo, permite el uso de dosis menores de antipsicóticos y disminuye la intensidad y frecuencia de las conductas agresivas. Post (20,21) propone que el efecto inhibitorio de la agresión de la CBZ es independiente del diagnóstico psiquiátrico de los pacientes.

También, la CBZ parece ser útil, en el manejo farmacológico de las alteraciones conductuales agudas del trastorno límite de la personalidad (7), en algunos síndromes orgánicos cerebrales (1,9,15,27) y en ciertos trastornos de ansiedad (11).

El tratamiento médico estándar del trastorno bipolar (TB) en fase maniaca con litio, con neurolepticos o ambos, puede dar lugar a un número importante de efectos colaterales y complicaciones. La aparición de un síndrome parkinsoniano, de acatisia, de distonias de torsión y de disquinesia tardía complican y entorpecen el manejo de este cuadro (18). De hecho, se considera al TB como un factor de riesgo para el desarrollo de las complicaciones mencionadas (26,29). Además, entre 30% y 40% de los pacientes con un TB, son resistentes al carbonato de litio (10).

Lo anterior ha motivado la búsqueda de alternativas, tanto para el manejo agudo como para la profilaxis farmacológica de los episodios maniacos, se propone a la CBZ como una de ellas.

En 1977, Takezaki (28), en un estudio abierto con 10 pacientes con un episodio maniaco agudo –que recibían fenotiazinas junto con la CBZ– mostró la primera evidencia de la eficacia clínica de esta última en el TB. Posteriormente, Post y Ballenger (2,20,22) en una serie de 17 estudios –tanto abiertos como ensayos clínicos controlados– que incluyó a 254 pacientes, re-

saron los efectos terapéuticos de la CBZ en el TB y el trastorno esquizoafectivo; encontraron que 60% de los pacientes tuvo una mejoría de leve a moderada con la administración de CBZ. En la mayoría de estos estudios se comparó a la CBZ con placebo o con el tratamiento convencional con sales de litio. Esto mismo se observa en la literatura mundial, son pocos los reportes de estudios que contrastan la eficacia de la CBZ en los episodios maniacos agudos con la de los neurolepticos. Okuma (16), en un ensayo clínico controlado con 60 pacientes maniacos, utilizó la clorpromazina (CPZ) como droga de comparación, observó que la CBZ, a dosis de 550 mg al día, tiene un perfil antimaniaco similar al de la CPZ.

Setenta por ciento de los pacientes del grupo que recibió la CBZ y 60% en los pacientes del grupo de la CPZ tuvieron una mejoría de moderada a marcada.

También Grossi (8), refiere una mejoría de moderada a acentuada en 70% de los pacientes tratados con CBZ y en 60% de los que recibieron CPZ en un ensayo clínico multicéntrico controlado que incluyó a 37 pacientes con un episodio maniaco agudo.

El único trabajo que compara a la CBZ con un neuroleptico potente como el haloperidol (HLP) es el de Brown (4), quien en un ensayo doble ciego, contrastó la eficiencia de la CBZ (400-1600 mg/d) con la del HLP (20-80 mg/d) en sólo 8 pacientes maniacos, 5 de ellos mejoraron.

Otros estudios (17,23), muestran la utilidad de la CBZ como agente profiláctico en el manejo a largo plazo de los TB. Aunque hasta el momento los datos son insuficientes para sacar conclusiones, se ha sugerido un efecto terapéutico de la CBZ en la depresión (24). Al parecer, la depresión del TB responde mejor a la CBZ que la depresión mayor recurrente.

Como puede observarse en lo expuesto hasta aquí, existe un cúmulo de evidencias que sustentan la eficacia de la CBZ en una variedad de trastornos psiquiátricos, particularmente en el manejo del TB en fase de manía, con la ventaja de que no produce los efectos colaterales del litio ni los de los neurolepticos. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos han utilizado placebo o litio como fármaco control y son escasas, y con pocos pacientes, las investigaciones que han empleado un neuroleptico potente como droga de comparación; por este motivo decidimos realizar el presente estudio.

Los objetivos de la investigación fueron:

- 1) comparar la eficiencia de la CBZ y de la del HLP, en el control de la sintomatología afectiva y psicótica en pacientes con un episodio maniaco agudo;
- 2) determinar la relación existente entre la respuesta antimaniaca y los niveles séricos de CBZ y de prolactina (datos no reportados).

## Material y método

Se estudió a pacientes internados consecutivamente en un hospital psiquiátrico, cuyo diagnóstico fuera el de TB en fase maniaca, o trastorno esquizoafectivo en fase maniaca, de acuerdo a los criterios del

DSM-III-R que satisfacían los siguientes criterios de inclusión: entre 18 y 50 años de edad; cualquier sexo; ausencia de enfermedad física o embarazo (determinada por la historia clínica y exámenes de laboratorio de rutina); ausencia de alteraciones electroencefalográficas; que no hubieran recibido medicamentos psicotrópicos en las últimas dos semanas; ausencia de alteraciones conductuales que pusieran en riesgo la integridad física del paciente, de los demás o de ambos (agitación severa, agresividad física); y, que firmaran una carta de consentimiento (tanto el paciente como el familiar responsable).

Se utilizó un diseño doble ciego, es decir, fue un estudio prospectivo, longitudinal y controlado. Las drogas se administraron en cápsulas idénticas. La dosis diaria máxima de CBZ fue de 1,600 mg y la de HLP de 40 mg. Cada cápsula contenía 200 mg de CBZ o 5 mg de HLP; el número máximo de cápsulas administradas en un día, para ambas drogas, fue de 8. Inicialmente, el paciente recibió 3 cápsulas al día divididas en 3 tomas, la dosis se aumentaba en una cápsula al día según se indica adelante.

Las evaluaciones diagnósticas (día 0) para incluir a un paciente en el proyecto se realizaron por dos investigadores; uno efectuó una entrevista clínica no estructurada, en tanto que el otro permanecía como observador. Si ambos estaban de acuerdo en el diagnóstico, el paciente se incluía en el estudio. En caso contrario, se discutía el diagnóstico para decidir si satisfacía o no los criterios de inclusión. Posteriormente, mediante un sorteo, se asignó a cada paciente aleatoriamente a uno de dos grupos: CBZ o HLP.

Las evaluaciones clínicas, basal y subsecuentes, se realizaron por dos investigadores, ciegos al grupo al que pertenecía el paciente, inmediatamente antes de que se administrara la dosis matutina (10 a 12 hrs después de la última toma). Se calificó a los pacientes con la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica modificada por Bech y Rafaelsen (BPRS) (3), la Escala para Manía de Bech-Rafaelsen (MAS) (3) y la de Síntomas Extrapiramidales de DiMascio (DM) (19). El primer día se tomó una muestra de sangre para la determinación basal de niveles séricos de prolactina, biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático, coincidiendo con las evaluaciones subsecuentes se tomó una muestra sanguínea para determinar los niveles séricos de CBZ y prolactina.

La primera evaluación subsecuente se llevó a cabo el día 7 y después cada semana durante 5 semanas. Cuando se observaba una disminución > 25% en la puntuación del BPRS—con respecto a la basal—en las evaluaciones subsecuentes, se mantenía la dosis inicial. Si, por el contrario, la disminución en la calificación del BPRS era < 25%, se incrementaba la dosis en 1 cápsula al día, hasta alcanzar la respuesta clínica (disminución > 25% en la puntuación de BPRS respecto del basal), o bien, llegar a la dosis máxima (8 cápsulas/d).

En caso de que un paciente presentara agitación extrema se le administraban 5 mg de HLP por vía intramuscular, hasta una ampollita cada 2 horas, registrándose motivo y hora. Cuando el paciente requería

más de 10 mg/d o bien más de 10 mg/semana, se daba de baja y se consideraba fracaso terapéutico.

Si las calificaciones en la escala DM eran > 2 se administraba biperiden 8 mg/d dividido en 2 tomas. Estos datos se consignaban en la cédula de cada paciente.

Se evitó el administrar algún otro medicamento; en el caso de que esto fuera necesario, se daba de baja al paciente y se consideraba como fracaso terapéutico.

Para el análisis se utilizaron los estadísticos convenientes para cada variable según cumpliera, o no, los requisitos técnicos para pruebas paramétricas. Los estadísticos paramétricos para contraste fueron: análisis de varianza para medidas repetidas, análisis de tendencia y prueba *t* para muestras independientes. Para evaluar asociación se calcularon los índices de correlación pertinentes. El nivel de alfa se fijó en 0.05, utilizando la corrección de Bonferroni cuando se requirió.

## Resultados

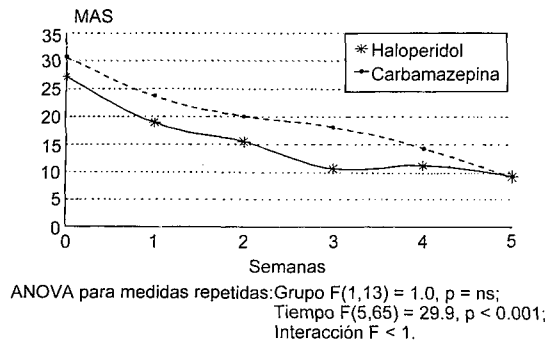
Se estudió a un total de 20 individuos—10 por grupo de tratamiento—, 15 (75%) del sexo femenino y 5 (25%) del sexo masculino, todos con diagnóstico de TB en fase de manía; excepto uno de ellos, a quien se le diagnosticó como trastorno esquizoafectivo.

La edad promedio ( $\pm$  d.e.) de los pacientes fue de  $35.3 \pm 11.1$  años, con un margen de los 18 a los 56 años. El grupo de pacientes que recibieron HLP tenía una edad de  $37.4 \pm 10.4$  años, mientras que la de los individuos que recibieron CBZ era de  $33.3 \pm 11.8$  años, la diferencia no es significativa ( $t < 1$ ). La proporción por sexo en los grupos fue similar, encontrándose en el grupo de HLP 80% de mujeres y en el grupo de CBZ 70%.

La duración promedio de la enfermedad, en el total de la muestra fue de  $11.8 \pm 8.2$  años, con un margen de 0.25 a 25 años. La duración de la enfermedad en el grupo de HLP fue de  $12.4 \pm 7.9$  años vs.  $11.0 \pm 9.0$  años en el grupo que recibió CBZ ( $t < 1$ ). En cuanto a la frecuencia de presentación de los ciclos, se encontró un promedio general de  $2.3 \pm 0.8$  ciclos por año, con un margen de 1 a 4 ciclos. El número de ciclos por año fue semejante en los grupos ( $2.4 \pm 0.9$  vs.  $2.1 \pm 0.7$ ; HLP y CBZ respectivamente,  $t < 1$ ).

Un paciente del grupo de HLP (10%), abandonó el estudio al finalizar la segunda semana de tratamiento por agitación psicomotriz de difícil manejo. Del grupo que recibió CBZ, 2 pacientes (20%) abandonaron la investigación al finalizar la segunda semana, uno por presentar un cuadro de agitación psicomotriz importante y, el otro, por negativa de sus familiares a que continuara en el estudio; este último dejó la investigación, con un porcentaje de mejoría en el MAS de 40% y en el BPRS de 29%.

Dos pacientes más del grupo de CBZ concluyeron el estudio al final de la 4ª semana: uno por presentar un cuadro urticariforme que ameritó la suspensión del tratamiento y el otro al solicitar su alta por mejoría. Las



**Figura 1.** Puntuaciones en la escala para manía: carbamazepina vs. haloperidol.

evaluaciones de estos 2 últimos pacientes fueron tomadas en cuenta para el análisis final. En total, concluyeron el estudio 90% de los pacientes del grupo de HLP y 80% de los pacientes del grupo de CBZ.

La dosis promedio alcanzada en el grupo tratado con HLP fue de  $22 \pm 5$  mg/d (margen de 15 a 30 mg/d), mientras que el grupo tratado con CBZ fue de  $925 \pm 260$  mg/d (margen de 600 a 1200 mg/d).

El análisis de varianza (ANOVA) de un factor para medidas repetidas, mostró un comportamiento similar de ambos grupos de tratamiento durante las 5 semanas de evaluación tanto en el MAS (fig. 1) como en el BPRS (fig. 2); es decir, en ninguna escala se observaron diferencias entre los tratamientos (MAS: efecto del grupo  $F = 1.02, gl = 1,13, p = ns$ ; BPRS: efecto del grupo  $F < 1$ ).

Al inicio del estudio, la severidad de la sintomatología afectiva y psicótica fue similar en ambos grupos, tanto en el MAS (HLP:  $27.3 \pm 7.1$  vs. CBZ:  $30.7 \pm 3.3$ ) como en el BPRS (HLP:  $20.4 \pm 6.8$  vs. CBZ:  $24.2 \pm 8, t < 1$ ). En ambos grupos la severidad de la sintomatología disminuyó significativamente a lo largo del tiempo (MAS: efecto del tiempo  $F = 29.98, gl = 5,65, p < 0.001$ ; BPRS: efecto del tiempo  $F = 25.42, gl = 5,65, p < 0.001$ ). Desde la primera semana se observó una disminución de las puntuaciones totales del MAS en los dos grupos, que correspondió a una mejoría de 30.5% y de 23.1%, HLP y CBZ respectivamente. También las puntuaciones totales del BPRS al final de la primera semana disminuyeron de manera importante en ambos grupos indicando una mejoría de 22.9% y de 30.6%, respectivamente. Al final de la quinta semana, el promedio de las puntuaciones para el grupo de HLP en el MAS fue de  $9.0 \pm 7.1$  y de  $9.0 \pm 7.9$  para el grupo CBZ (66.8% y 70.7% de mejoría, respectivamente). Los promedios de las puntuaciones finales en el BPRS fueron de  $8.7 \pm 5.3$  para el grupo HLP y de  $6.2 \pm 4.0$  para el grupo que recibió CBZ (57.6% y 74.1% de mejoría, respectivamente).

Ninguna de las interacciones en los ANOVAs resultó significativa (MAS: tiempo X grupo,  $F < 1$ ; BPRS: tiempo X grupo,  $F < 1$ ). Lo que indica un comportamiento similar de los grupos a lo largo del tiempo.

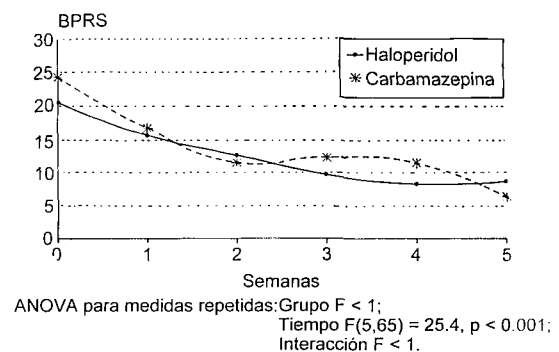
El análisis de tendencia indicó un componente lineal significativo para las dos escalas de sintomatología

psiquiátrica (MAS:  $F = 56.38, gl = 1,13, p < 0.001$ ; BPRS:  $F = 49.60, gl = 1,13, p < 0.001$ ); esto es, la tendencia a la disminución de las puntuaciones totales en ambas escalas se mantuvo a todo lo largo del estudio. También el componente cuadrático fue relevante (MAS:  $F = 12.37, gl = 1,13, p = 0.004$ ; BPRS:  $F = 23.23, gl = 1,13, p < 0.001$ ); es decir, la tendencia a la disminución de las puntuaciones mostró cambios entre los diferentes intervalos de tiempo. Tampoco se observaron diferencias en el comportamiento entre los grupos, pues las interacciones resultaron no significativas (MAS lineal: tiempoXgrupo,  $F < 1$ ; MAS cuadrático: tiempoXgrupo  $F = 1.66, gl = 1,13, p = n.s.$ ; BPRS lineal: tiempoXgrupo,  $F < 1$ ; BPRS cuadrático: tiempoXgrupo,  $F < 1$ ). Las figuras 1 y 2 permiten observar gráficamente este análisis, en las dos es evidente que los promedios de las puntuaciones disminuyen a lo largo del tiempo (componente lineal) pero entre algún intervalo y otro los promedios son semejantes, o acaso un poco mayores modificando el aspecto de la curva (componente cuadrático).

El análisis individual por reactivo del MAS mostró un cambio significativo a lo largo del tiempo en ambos grupos, especialmente en las siguientes categorías sintomáticas: actividad motora ( $F = 3.48, gl = 5,65, p = 0.02$ ), fuga de ideas ( $F = 4.16, gl = 5,65, p = 0.009$ ), estado de ánimo ( $F = 2.74, gl = 5,65, p = 0.05$ ), autoestima ( $F = 3.1, gl = 5,65, p = 0.03$ ), contacto/intrusividad ( $F = 4.46, gl = 5,65, p = 0.007$ ), sueño ( $F = 3.18, gl = 5,65, p = 0.03$ ) y trabajo ( $F = 10.74, gl = 5,65, p < 0.001$ ). En la categoría hostilidad, se evidenció aparte de una disminución a lo largo del tiempo ( $F = 11.48, gl = 5,65, p < 0.001$ ), diferencias significativas entre los grupos ( $F = 7.67, gl = 1,13, p = 0.05$ ) y una interacción significativa ( $F = 3.34, gl = 5,65, p = 0.02$ ), observándose un cambio importante en la aceleración del control del síntoma por el HLP en relación a la CBZ (cuadrático: tiempo X grupo,  $F = 10.35, gl = 1,13, p = 0.03$ ).

Las características que permanecieron sin cambios fueron: la actividad verbal, el volumen de la voz y el interés sexual cuya calificación, desde el inicio del estudio, era baja.

Las características evaluadas por el BPRS, que mostraron un cambio significativo a lo largo del tiempo



**Figura 2.** Puntuaciones en la escala BPRS: carbamazepina vs. haloperidol.

en ambos grupos de tratamiento fueron: la desorganización conceptual ( $F = 3.29$ ,  $gl = 1, 13$ ,  $p = 0.02$ ), la autoestima exagerada ( $F = 5.5$ ,  $gl = 1, 13$ ,  $p = 0.001$ ), la hostilidad ( $F = 9.97$ ,  $gl = 1, 13$ ,  $p < 0.001$ ) y la agitación psicomotoriz ( $F = 3.09$ ,  $gl = 1, 13$ ,  $p = 0.02$ ). En esta escala, el apartado de hostilidad, presentó una tendencia hacia diferencias entre los grupos ( $F = 4.68$ ,  $gl = 1, 13$ ,  $p = 0.08$ ) resultando, nuevamente significativa la interacción en el componente cuadrático (tiempo X grupo,  $F = 7.52$ ,  $gl = 1, 13$ ,  $p = 0.04$ ).

En contraste con lo observado en la sintomatología psiquiátrica, el ANOVA de las calificaciones en la escala DM (fig. 3) para síntomas extrapiramidales indica diferencias importantes entre los grupos de tratamiento (efecto del grupo,  $F = 63.16$ ,  $gl = 1, 13$ ,  $p < 0.001$ ) y entre las mediciones semanales (efecto del tiempo,  $F = 4.71$ ,  $gl = 5, 65$ ,  $p < 0.001$ ). En este caso la interacción es significativa (grupoXtiempo,  $F = 3.99$ ;  $gl = 5, 5$ ;  $p = 0.003$ ). Así, los pacientes que recibieron HLP mostraron puntuaciones más altas que los que recibieron CBZ; además, la severidad de los síntomas extrapiramidales en el grupo que recibió HLP cambió importantemente entre cada evaluación, mucho más que lo que sucedió con el grupo que estuvo expuesto a la CBZ.

En otro análisis se consideró como respondedores, a aquellos pacientes cuyas calificaciones en las escalas MAS y BPRS mostraron una disminución mayor o igual al 25% al final de las 5 semanas de tratamiento. De los pacientes que recibieron HLP 89% respondió, solamente un paciente (11%) presentó una mejoría del 15% en el MAS y del 20% en el BPRS. El porcentaje de falta de respuesta en el grupo de CBZ fue similar al observado en el grupo que recibió HLP: un paciente (13%) tuvo una mejoría del 15% en el MAS y del 10% en el BPRS.

Un paciente del grupo de HLP (10%) presentó agitación psicomotriz que ameritó la administración de HLP parenteral extra, por más de 10 mg/semana, en la segunda semana, por lo que fue excluido del estudio. En contraste, en el grupo de CBZ, 5 pacientes presentaron episodios de agitación psicomotriz que ameritaron la administración parenteral de HLP (prueba exacta de Fisher = 0.07); sin embargo, solamente uno de ellos tuvo que ser excluido del estudio.

En cuanto a las complicaciones, sólo se observó en el grupo de CBZ un paciente (10%) que desarrolló una

reacción urticariforme que llevó a la suspensión del tratamiento. La biometría hemática y las pruebas de funcionamiento hepático se mantuvieron dentro de los valores de referencia.

## Discusión

Los resultados del estudio indican que la CBZ es tan efectiva como el HLP para el control de los episodios maniacos agudos pero produce menos efectos secundarios extrapiramidales, como era de esperarse.

A pesar de que el número de abandonos del protocolo fue mayor en el grupo CBZ (26%), sólo uno de los dos pacientes salió del estudio por agitación de difícil control, mientras que el otro presentó una reacción de hipersensibilidad, pero mostró una disminución en las puntuaciones del MAS y del BPRS mayor del 25%. Si consideramos como falla terapéutica tanto a los pacientes que no alcanzaron 25% de mejoría en el MAS y el BPRS al final de la investigación, como a aquellos que ameritaron su exclusión del estudio antes de la quinta semana; el porcentaje de falla con la CBZ es del 26%; sin embargo, la diferencia con el HLP no es significativa, acaso por el número pequeño de sujetos en cada grupo.

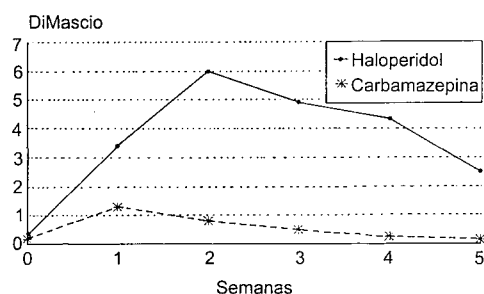
Llama la atención que el perfil de mejoría de los síntomas con ambas drogas sea semejante. Uno esperaría que el efecto sedante de la CBZ se asociara con diferencias en el control de la hiperactividad y que la presencia de acatisia en el grupo que recibió HLP hubiese dado lugar a diferencias en los apartados de ansiedad psíquica y ansiedad somática. Las diferencias en el efecto de los tratamientos en la hostilidad podrían estar reflejando estas características, la CBZ por su efecto sedante produjo una disminución sostenida, en tanto que el HLP dio lugar a un cambio en la velocidad con una meseta, debido a la aparición de la acatisia que fue juzgada por el clínico como hostilidad.

El análisis de tendencia utilizado en este reporte permite tener una mejor idea del comportamiento de las respuestas a lo largo del tiempo, creemos que los reportes de ensayos clínicos deberían utilizar con mayor frecuencia esta aproximación.

El margen terapéutico de las dosis de CBZ empleadas en esta investigación, no difirió de lo reportado en otros trabajos. Sin embargo un análisis de los niveles séricos alcanzados al igual que su correlación con las puntuaciones parciales y totales del MAS y BPRS, así como el control de variables como la severidad de la manía, ansiedad y disforia, son necesarios.

Llama la atención el hecho de que los porcentajes de mejoría con la utilización de CBZ, fueron mayores desde la primera semana hasta el final del estudio, en los síntomas evaluados por el BPRS; que en aquellos evaluados por el MAS, lo que sugeriría efectos más generales de la CBZ.

La eficacia de la CBZ identificada reproduce las observaciones de los otros tres ensayos clínicos controlados en donde se utiliza algún neuroléptico como droga control (4,8,16). Nuestra investigación tiene una



ANOVA para medidas repetidas: Grupo  $F(1,91) = 63.2$ ,  $p < 0.001$ ;  
Tiempo  $F(5,91) = 4.7$ ,  $p = 0.001$ ;  
Interacción  $F(5,91) = 3.9$ ,  $p = 0.003$ .

**Figura 3.** Efectos extrapiramidales: carbamazepina vs. haloperidol.

duración mayor (5 semanas) que los estudios previos y se utiliza un neuroléptico de alta potencia —como el HLP. Debe señalarse, sin embargo que el número pequeño de pacientes lleva a considerar con reservas los resultados, pues la posibilidad de cometer un error tipo II, aceptar la hipótesis nula (ausencia de diferencias entre los tratamientos) cuando es falsa, es mayor en estos casos.

La composición por sexo de la muestra —predominantemente femenina (75%)— refleja la mayor prevalencia del TB en el sexo femenino. La proporción de sujetos masculinos en los grupos fue semejante por lo que las diferencias observadas, especialmente aquellas en la respuesta extrapiramidal, es atribuible a los tratamientos y no a esta variable. En cuanto a la edad, nuestra muestra incluyó un espectro amplio de edades (18-56 años), los pacientes del grupo de HLP tendieron a ser mayores (37.4 años) que los pacientes del grupo CBZ (33.3 años); sin embargo, la diferencia no es significativa.

La mayoría de los pacientes incluidos en esta investigación, fueron individuos con un trastorno de larga evolución (11.8 años) y con, por lo menos, un episodio previo de manía o depresión durante los últimos 12 meses; sólo en uno de los pacientes, el episodio estudiado se trató del primer episodio, esto puede constituir un sesgo de selección, al haber incluido predominantemente a pacientes crónicos enfermos con una larga historia de administración de medicamentos antimaniacos y con una pobre respuesta a alguno de ellos. Se sabe que la administración crónica de CBZ produce tolerancia farmacológica por inducción del sistema microsomal hepático, esto podría explicar la mayor proporción de pacientes con conductas disrup-

tivas que ameritaron la administración de HLP extra en el grupo de CBZ (CBZ 50% vs. HLP 10%); esta aparente mayor efectividad del HLP para el control de tales síntomas, se circunscribió a las primeras dos semanas de tratamiento.

Otras limitantes de nuestro trabajo son: la falta de control en la historia previa de respuesta farmacológica, en la historia familiar de trastornos afectivos; el desconocer la razón de episodios manía/depresión y la duración del episodio índice.

Ninguno de los pacientes incluidos era ciclador rápido (4 o más ciclos por año) por lo que resultó imposible evaluar la eficiencia de la CBZ vs. el HLP en este tipo de pacientes que, se ha observado, tienen una buena respuesta a la CBZ. (25)

Podemos concluir que el efecto antimaniaco de la CBZ es similar al del HLP en el manejo del TB en la fase maníaca, por lo que se sugiere, dada la severidad e intensidad de los efectos colaterales adversos de los neurolépticos, como tratamiento único y de primera elección en el manejo de algunos pacientes maniacos poco agitados.

#### Agradecimientos

*Los autores agradecen a Armstrong de México, la donación de la carbamazepina utilizada en el estudio (Neugeron), así como a las autoridades del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez, por las facilidades brindadas para efectuar esta investigación. También, estamos en deuda con otras personas que nos ayudaron a concretar el proyecto, entre ellos: Dr. Gilberto Ceceña y la Psic. Angélica Pulido. Finalmente, expresamos nuestra gratitud a la Dra. Elizabeth Brunner por su ayuda en la elaboración del resumen en inglés.*

#### REFERENCIAS

- ANTON RF, WAID R, FOSSEY M, AUBUCHON P: Case report of carbamazepine treatment of organic brain syndrome with psychotic features. *J Clin Psychopharmacol*, 6:232-234, 1986.
- BALLENGER JC, POST RM: Carbamazepine in manic depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry*, 137:782-790, 1980.
- BECK P, RAFAELSEN OJ: Mini-compendium of rating scales for states of anxiety, depression, mania, and schizophrenia with corresponding DSMIII syndroms. *Acta Psychiatr Scand*, 73(suppl 326):7-37, 1986.
- BROWN D, SILVERSTONE T, COOKSON J: Carbamazepine vs. haloperidol in acute mania. (Abstract no. 229) Abstracts, Society for Biological Psychiatry, mayo 711, Washington D.C., 1986.
- DALBY MA: Antiepileptic and psychotropic effect of carbamazepine in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia*, 12:325-334, 1971.
- DALBY MA: *Behavioral Effects of Carbamazepine. Advances in Neurology*. Penry JK, Daly DD (eds.). Volumen XI. Raven Press, p. 331, Nueva York, 1975.
- GARDEN DL, COWDRY RW: Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*, 143:519-521, 1986.
- GROSSI E, SACCHETTI E, VITA A y col: Carbamazepine vs. chlorpromazine in mania: a double blind trial. Anticonvulsants in affective disorders, Emrich HM, Okuma T, Müller AA, (eds.). Excerpta Medica, Amsterdam, 1984.
- HERNANDEZ CA, ORTEGA HA, HASFURA CA: La carbamazepina en el trastorno orgánico cerebral mixto (delirante y alucinatorio) secundario al abuso de inhalables: un ensayo clínico controlado. Memorias XII Congreso Nacional de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, 1924 noviembre, México DF, 1991.
- JANICAK PG, BOSHES RA: Advances in the treatment of mania and other acute psychotic disorders. *Psychiatric Ann*, 17:145-149, 1987.
- JOFFE R, SWINSON R: Carbamazepine in obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 22:1169-1171, 1987.
- KLEIN E, BENTALE L, LERNER B: Carbamazepine and haloperidol vs. placebo and haloperidol in excited psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 41:165-170, 1984.
- LENZI A, LANZZERINI F, GROSSI E y cols: Use of carbamazepine in acute psychosis: A controlled study. *J Int Med Res*, 14:78-84, 1986.
- LORGE VM: Klinische erfahrungen mit einem neun antiepilepticum Tegretol (G 32 8883), mit besonderer Wirkung auf die epileptische Wesenveränderung. *Schweitz Med Wochenschr*, 93:116, 1963.
- McALLISTER TW: Carbamazepine in mixed frontal lobe and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, 46:496-498, 1985.
- OKUMA T, KISHIMOTO A, INOVE K y cols: Comparison of the anti-manic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double blind controlled study. *Psychopharmacol*, 66:211-217, 1979.
- OKUMA T, KISHIMOTO A, INOVE K: Preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacol*, 73: 95-96, 1981.

18. ORTEGA SOTO HA: El síndrome extrapiramidal con el uso de psicofármacos. *Psiquiatría (Mex)*, 1:141-145, 1985.
19. ORTEGA HA, JASSO A, CECEÑA G, HERNÁNDEZ CA: La validez y la reproductibilidad de dos escalas para evaluar los síntomas extrapiramidales inducidos por neurolépticos. *Salud Mental*, 14:1-5, 1991.
20. POST RM, UHDE TW: *Anticonvulsants in nonepileptic psychosis. Aspects of epilepsy and psychiatry*. Trimble M.R., Bolwing T.G., (eds.). Wiley, Nueva York, 1986.
21. POST RM, UHDE TW: Carbamazepine in psychiatry disorders. *Psychopharmacol Bull*, 21:1017, 1985.
22. POST RM, UHDE TW, BALLENGER JC: Carbamazepine and its 1011epoxide metabolite in plasma and CSF. *Arch Gen Psychiatry*, 40:673-667, 1983.
23. POST RM, UHDE TW, BALLENGER JC: Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry*, 140:1602-1604, 1983.
24. POST RM, UHDE TW, ROY-BYRNE PP: Antidepressant effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry*, 143:29-34, 1986.
25. POST RM, UDHE TW, ROYBYRNE PP, JOFFE RT: Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res*, 21:7183, 1987.
26. SIMPSON GM, PI E, SRAMEK JJ: Adverse effects of antipsychotic drugs. *Psychopharmacol*, 21:138-140, 1981.
27. STEWART JT: Carbamazepine treatment of a patient with Kluver-Bucy syndrome. *J Clin Psychiatry*, 46:496-497, 1985.
28. TAKEZAKI H, HARIOKA M: The use of carbamazepine in the control of manic-depressive psychosis and other manic depressive states. *J Clin Psychiatry*, 13:173-183, 1971.
29. TARSY D, BALDESSARINI RJ: Tardive Dyskinesia. *Ann Rev Med*, 335:605-625, 1984.

**Respuestas de la sección  
AVANCES EN LA PSIQUIATRIA  
Autoevaluación**

- 1.D
- 2.B
- 3.B
- 4.C
- 5.C
- 6.D
- 7.E
- 8.A
- 9.D
- 10.E
- 11.C
- 12.C