

# La carbamazepina vs el haloperidol en el tratamiento del episodio maníaco agudo: Resultados preliminares de un ensayo clínico controlado

Carlos A. Hernández Avila,<sup>1</sup> Héctor A. Ortega Soto,<sup>1</sup> Antonio Jasso,<sup>2</sup> Cecilia A. Hasfura Buenaga<sup>3</sup>

## Summary

To compare the efficiency of carbamazepine (CBZ) vs. haloperidol (HLP) in the treatment of patients with a bipolar affective manic disorder (DSM-III-R).

In a controlled clinical trial, inpatients with an acute manic disorder, independently of gender and between 18 to 55 years of age were studied. Those who received psychotropic drugs in the last two weeks, had physical disorders or behavioral problems that were risky for themselves or to others, were excluded.

Throughout the first day of the study, patients were assessed by means of the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), the Bech and Rafaelsen Mania Assessment Scale (MAS) and the DiMascio Extrapyramidal Symptoms Scale (DM). These three scales were administered by week during five weeks.

Patients were randomly assigned to one of two groups: CBZ or HLP. At the beginning of the study, the drug doses were 600 mg. and 15 mg, respectively, in identical capsules. When an improvement equal to more than 25% in the MAS and BPRS assessment was not found, the dosis was increased by one capsule daily until it reached a dosis of 8 capsules per day.

Twenty individuals were included: 75% females and 25% males with an average age of  $35.3 \pm 11.1$  years.

At the beginning of the study, the severity of the symptoms was similar in both groups ( $\bar{X}$  MAS: CBZ  $30.7 \pm 3.3$  vs. HLP  $27.3 \pm 7.1$ ,  $\bar{X}$  BPRS: CBZ  $24.2 \pm 8$  vs. HLP  $20.45 \pm 6.8$ ). One factor ANOVA for repeated measures showed a similar performance of both groups: the MAS ( $F[1,13] = 1.02$ ,  $p = n.s.$ ), and the BPRS ( $F < 1$ ); improvement was observed as time went by in the MAS ( $F[5,5] = 29.98$ ,  $p < 0.001$ ) as well as in the BPRS ( $F[5,5] = 25.42$ ,  $p < 0.001$ ). This improvement was observed from the first week of treatment (MAS: CBZ 23% vs. HLP 30% of improvement; BPRS: CBZ 30% vs. HLP 23% of improvement).

Contrarily, the DM scores were different between groups ( $F[1,13] = 63.16$ ,  $p < 0.001$ ), with differences as time went by ( $F[5,5] = 4.71$ ,  $p < 0.001$ ) and at the final scores ( $\bar{X}$  DM: CBZ  $0.17 \pm 0.41$  vs. HLP  $4.6 \pm 2.5$ ). In the CBZ group (50%), a higher frequency of psychomotor agitation was observed, when compared with the HLP group (10%).

Our data shows antimanic effects of the CBZ similar to those of the HLP. This suggests its value as the sole treatment of first option for the management of patients with an acute manic episode and little psychomotor agitation.

## Resumen

Este trabajo se realizó a fin de 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).

Se trata de un ensayo clínico controlado en el que se evaluaron pacientes internados con un episodio de manía agudo, independientemente de su sexo, y con edades de los 18 a los 55 años. Se excluyeron a aquellos que hubieran recibido medica-

<sup>1</sup> División de Investigaciones Clínicas del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Camino a Xochimilco 101 Huipulco Tlalpan, México, D.F., C.P. 14370, y Departamento de Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

<sup>2</sup> Hospital Psiquiátrico de la Secretaría de Salud en León, Guanajuato, México.

<sup>3</sup> Dirección de Salud Mental, Rehabilitación y Asistencia Social, Secretaría de Salud, México, D.F.

mentos psicotrópicos en las últimas dos semanas y tuvieran alguna enfermedad física o alteración conductual, que pusiera en riesgo su integridad física o la de los demás.

Al inicio del estudio los pacientes recibieron una evaluación basal con la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS), la Escala para Manía de Bech-Rafaelsen (MAS) y la de DiMascio para síntomas extrapiramidales (DM). Posteriormente fueron evaluados semanalmente por un lapso de 5 semanas.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: CBZ o HLP. Las dosis iniciales fueron de 600mg y 15 mg. al día, respectivamente, en cápsulas idénticas (3 cápsulas). Si en las evaluaciones subsecuentes no se encontraba un porcentaje de mejoría igual o mayor al 25% en las calificaciones del BPRS y el MAS, la dosis se incrementaba en una cápsula al día hasta un máximo de 8 por día.

Se estudió un total de 20 pacientes, 75% del sexo femenino y 25% del masculino, con una edad promedio de  $35.3 \pm 11.1$  años.

La severidad de la sintomatología fue similar en ambos grupos al inicio del estudio ( $\bar{X}$  del MAS: CBZ  $30.7 \pm 3.3$  vs. HLP  $27.3 \pm 7.1$ ;  $\bar{X}$  del 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 ( $F[1,13] = 1.02$ ,  $p = \text{n.s.}$ ) y en el BPRS ( $F < 1$ ), con 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, los puntajes del DM difirieron significativamente entre los grupos ( $F[1,13] = 63.16$ ,  $p < 0.001$ ) con diferencias a lo largo del tiempo ( $F[5,5] = 4.71$ ,  $p < .001$ ) y en los puntajes finales ( $\bar{X}$  del DM: CBZ  $0.17$  vs. HLP  $4.6$  vs.  $2.5$ ). Se observó, una frecuencia mayor de cuadros de agitación psicomotriz en el grupo de CBZ (50%) que en el de HLP (10%).

Nuestros datos muestran un efecto antimania 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.

## Antecedentes

Desde los primeros reportes sobre el uso de la carbamazepina en la epilepsia en 1963, Lorge<sup>13</sup> enfatizaba su efecto psicotrópico único entre los anticonvulsivos, haciendo notar la mejoría en algunos rasgos característicos de los pacientes epilépticos como son la lentitud, viscosidad, labilidad emocional, apatía, afecto deprimido y ansiedad.

Dalby<sup>4,5</sup> en 1975 confirmó las observaciones de Lorge en cerca de la mitad de 2,500 pacientes epilépticos, observando además que la conducta maniatiforme, las experiencias alucinatorias y los episodios paranoides tendían a mejorar o a resolverse. Klein y Lenzi,<sup>11,12</sup> en 1981 y en 1986, respectivamente, demostraron la utilidad de la carbamazepina en conjunción con neurolepticos en el tratamiento de la esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos, permitiendo el uso de dosis menores de neurolepticos y mejorando la conducta agresiva. Más aún, se ha reportado su utilidad en el trastorno de la personalidad límite y sus descontrol conductuales<sup>6</sup> y quizá en algunos síndromes ansiosos.<sup>10</sup>

Post sugiere que dicho fármaco puede tener un efecto antiagresivo, independientemente del diagnóstico psiquiátrico.<sup>19,20</sup> Por otro lado, existen en la bibliografía diversos reportes anecdóticos sobre el efecto terapéutico de la carbamazepina en pacientes con síndromes orgánicos cerebrales de diversa etiología.<sup>1,14,27</sup> Recientemente, en un ensayo clínico controlado, se observó un importante efecto antipsicótico de la carbamazepina, similar al del haloperidol, en 40 pacientes con un trastorno orgánico

cerebral mixto (delirante y alucinatorio), secundario al abuso de inhalables.<sup>8</sup>

El manejo farmacológico tradicional del trastorno afectivo bipolar en fase maniaca con litio y/o neurolepticos, conlleva un número importante de efectos colaterales y complicaciones. La aparición de un síndrome parkinsoniano, acatisia, distonia de torsión y disquinesia tardía complican y entorpecen el tratamiento de este cuadro.<sup>17</sup>

Se han reportado entre los factores de riesgo para el desarrollo de estas complicaciones, el uso de neurolepticos potentes y la presencia de un trastorno afectivo.<sup>26,29</sup>

Además, entre el 30 y el 40% de los pacientes con un trastorno bipolar, no responden al tratamiento tradicional con carbonato de litio.<sup>9</sup>

Lo anterior ha motivado la búsqueda de alternativas de manejo y profilaxis farmacológica de los episodios maniacos, proponiéndose a la CBZ como una de ellas.

Takezaki en 1977<sup>28</sup> en un estudio abierto con 10 pacientes con un episodio maniaco agudo, que concomitantemente recibieron fenotiazinas, mostró la primera evidencia de la eficacia clínica de la carbamazepina en los trastornos efectivos bipolares.<sup>18</sup>

Posteriormente, Post y Ballenger,<sup>2,21,22</sup> en una serie de 17 estudios abiertos y ensayos clínicos controlados, que incluyeron a 254 pacientes, revisó la eficacia clínica de la CBZ en los trastornos afectivos bipolares y esquizoafectivos, encontrando una mejoría en el 60% de leve a moderada cuando recibían carbamazepina. La mayoría de los estudios anteriores se realizaron comparando a la CBZ contra placebo o al tratamiento convencional con litio.

En la bibliografía internacional, son pocos los estudios, que comparan la eficacia de la CBZ en los episodios maniacos agudos, contra la de los neurolépticos. Okuma,<sup>15</sup> en un ensayo clínico controlado, utilizando a la clorpromazina (CPZ) como droga comparativa en 60 pacientes maniacos, observó que la CBZ a dosis mínimas de 550 mg. al día, presentaba un perfil antimaniaco similar al de la CPZ, con una respuesta de moderada a marcada en el 70% de los pacientes del grupo que recibió la CBZ vs. el 60% en los pacientes del grupo de la CPZ.

Grossi,<sup>7</sup> en un ensayo clínico multicéntrico, controlado con CPZ, que incluyó a 37 pacientes con un episodio maniaco agudo, encontró una mejoría de moderada a acentuada en el 67% de los pacientes tratados con CBZ vs. el 59% de los que recibieron CPZ.

El único trabajo que compara a la CBZ contra un neuroléptico potente como el haloperidol es el de Brown,<sup>3</sup> que utilizando un diseño doble ciego, comparó la eficiencia de la CBZ (400-1600 mg) vs. HLP (20-80 mg) en solo 8 pacientes maniacos, encontrando una mejoría marcada en 5 de ellos.

Otra serie de estudios<sup>16,23</sup> mostraron su utilidad como agente profiláctico en el manejo a largo plazo de la enfermedad maniaco depresiva. También se ha sugerido un efecto de la carbamazepina en el tratamiento de la depresión,<sup>24</sup> pero que requiere ser valorado adecuadamente. Parece ser que la depresión bipolar responde mejor a la carbamazepina que la unipolar.

Como puede inferirse por la información presentada, existe un cúmulo importante de evidencias que sustentan la eficacia de la carbamazepina en una variedad de trastornos psiquiátricos, particularmente en el manejo del trastorno afectivo bipolar en fase de manía, con la ventaja de no presentar los efectos colaterales nocivos del litio y los neurolépticos. Sin embargo la mayoría de los ensayos clínicos han utilizado placebo o litio como fármaco control, siendo escasas y con pocos pacientes, las investigaciones que han empleado un neuroléptico como droga comparativa, motivo por el que decidimos realizar el presente estudio.

Los objetivos de nuestra investigación fueron:

- Determinar la eficiencia de la carbamazepina vs. haloperidol en el control de la sintomatología afectiva y psicótica en pacientes con un episodio maniaco agudo.
- Determinar la relación existente entre respuesta antimaniaca y los niveles séricos de la CBZ (datos no reportados).
- Determinar la relación existente entre un indicador de antagonismo de sistemas dopaminérgicos (niveles séricos de prolactina) y la respuesta antimaniaca (datos no reportados).

## Material y método

Se estudió una muestra de pacientes internados con diagnóstico de trastorno afectivo bipolar en fase maniaca (DSM-III-R) que se apegaron a 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 y/o de los demás (agitación severa, agresividad física).
- Carta de consentimiento firmada por el paciente y/o el familiar.

Se utilizó un diseño doble ciego, es decir, fue un estudio prospectivo, longitudinal y controlado.

Las drogas se administraron en cápsulas idénticas. La dosis máxima diaria de CBZ fue de 1,600 mg y la de HLP de 40 mg. Las cápsulas contenían 200 mg de CBZ o 5 mg de HLP. El número máximo de cápsulas por día para ambas drogas fue de 8. Inicialmente se daban 3 cápsulas al día en 3 tomas.

Las evaluaciones diagnósticas (día 0) para incluir a un paciente en el proyecto se realizaron por dos investigadores, uno de ellos 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 diagnósticos.

Posteriormente, mediante una tabla de números aleatorios, se asignaba a uno de dos grupos: CBZ o HLP.

La evaluación basal (día 1) se realizó por dos investigadores que desconocían al grupo al que pertenecía el paciente, inmediatamente antes de que se administrara la dosis inicial (3 cápsulas/día). Se calificaron a los pacientes con la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS), la Escala para Manía de Bech-Rafaelson (MAS) y la de Síntomas Extrapiramidales de DiMascio (DM), este último instrumento validado en nuestro medio por Ortega y cols.<sup>18</sup> Asimismo se tomó una muestra de sangre para la determinación basal de niveles séricos de prolactina, CBZ, biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático.

La primera evaluación subsecuente se llevó a cabo el día 7. Esta se hizo antes de la primera dosis del día (8:00-9:00 a.m.), esto es 10 a 12 horas después de la úl-

tima dosis del día anterior. Cuando se observaba una disminución > 25% en el puntaje del BPRS con respecto a la basal, las evaluaciones clínicas y de laboratorio se repetían subsecuentemente, en las mismas condiciones, cada 7 días por 4 semanas más y no se modificaba la dosis inicial. Si la disminución en el puntaje del BPRS era < 25%, se incrementaba la dosis en 1 cápsula más al día, hasta que se alcanzaba la disminución requerida (> 25%) o la dosis máxima (8 cápsulas).

Todas las evaluaciones clínicas como las de laboratorio, se llevaron a cabo siempre entre las 8:00 y las 9:00 de la mañana.

En caso de agitación extrema se podía administrar HLP 5 mg intramuscular cada 2 horas, registrándose motivo y hora. Cuando un paciente requería más de 10 mg/día o bien más de 10 mg/semana, se daba de baja y se consideraba fracaso terapéutico.

Si las calificaciones en la escala de DiMascio eran mayores de 2 puntos, se administraba biperidén 8 mg al día dividido en 2 tomas. Estos datos se consignaban en la cédula de cada paciente.

No estaba permitido administrar ningún otro medicamento; en caso de que fuera necesario se daba de baja al paciente y se consideraba fracaso terapéutico.

## Análisis estadístico

Se utilizaron los estadísticos convenientes para cada variable, según llenaran o no los requisitos técnicos (distribución normal y homocedasticidad). Se emplearon estadísticos paramétricos para contraste (análisis de varianza para medidas repetidas, análisis de contraste polinomial, prueba T) y asociación (índices de correlación). El nivel de alfa se fijó en 0.05.

## Resultados

Se estudió a un total de 20 individuos (10 por grupo de tratamiento), 15 (75%) pertenecientes al sexo femenino y 5 (25%) al sexo masculino, todos con un diagnóstico de trastorno afectivo bipolar en fase de manía, con excepción de uno de ellos, en el cual se integró el Dx. de trastorno esquizoafectivo. La edad promedio de los pacientes estudiados fue de  $35.3 \pm 11.1$  años, con un rango de los 18 a los 56 años de edad.

El promedio de edad del grupo de pacientes que recibieron HLP fue de  $37.4 \pm 10.4$  años, mientras que el de los individuos que recibieron CBZ fue de  $33.3 \pm 11.8$  años. Esta diferencia no fue significativa ( $T = -0.805$ ,  $p = 0.432$ ).

La composición por sexo en ambos grupos fue similar, encontrándose el 20% de varones y el 80% de mujeres en el grupo de HLP *versus* el 30% de varones y el 70% de mujeres en el grupo de CBZ.

La duración promedio de la enfermedad en el total de la muestra estudiada fue de  $11.8 \pm 8.2$  años con un rango 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 ( $T = -0.322$ ,  $p = 0.75$ ).

En cuanto a la frecuencia de presentación de los ciclos, se encontró en todos los pacientes un promedio de  $2.3 \pm 0.8$  ciclos por año, con un rango de 1 a 4 ciclos.

El número de ciclos por año, en el grupo que recibió HLP, fue de  $2.4 \pm .9$  *vs.*  $2.1 \pm 0.7$  en los pacientes con CBZ ( $T = -0.547$ ,  $p = 0.6$ ).

Un paciente del grupo de HLP (10%), abandonó el estudio al finalizar la segunda semana de tratamiento, por presentar agitación psicomotriz de difícil manejo, mientras que en el grupo que recibió CBZ, 2 pacientes (20%) abandonaron la investigación al finalizar la segunda semana: uno por presentar un cuadro de agitación

**CUADRO 1**  
Dosis de carbamazepina y haloperidol por semana de tratamiento

Tratamiento	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5
<i>Carbamazepina</i>					
<i>(N = 8)</i>					
<i>Dosis (mg/día)</i>					
<i>Media ± Desviación</i>					
Estandar:	600.0 ± 0 mg	740.0 ± 97.0 mg	800.0 ± 185.2 mg	925.0 ± 260.5 mg	866.7 ± 301.1 mg
Rango:	—	600–800 mg	600–1000 mg	600–1200 mg	600–1400 mg
<i>Haloperidol</i>					
<i>(N = 9)</i>					
<i>Dosis (mg/día)</i>					
<i>Media ± Desviación</i>					
Estandar:	15.0 ± 0 mg	18.5 ± 2.4 mg	20.6 ± 4.7 mg	21.7 ± 5.0 mg	22.0 ± 5.0 mg
Rango:	—	15–20 mg	15–25 mg	15–30 mg	15–35 mg

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 del 40% y en el BPRS del 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 suspensión del tratamiento, y el otro al solicitar su alta por mejoría. No obstante, los puntajes de las evaluaciones de estos 2 últimos pacientes fueron tomados en cuenta para el análisis final, sin considerárseles como abandonos.

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 22.5 mg. (rango de 15 a 30 mg), mientras que el grupo tratado con CBZ alcanzó una dosis de 925.260 mg (rango de 600 a 1200 mg). Los promedios de las dosis administradas de ambos medicamentos por cada semana de tratamiento se muestran en el cuadro 1.

#### *Respuesta clínica*

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:  $30.7 \pm 3.3$  [T = 1.40, p = 0.18]), como en el BPRS (HLP:  $20.45 \pm 6.8$  vs. CBZ:  $24.2 \pm 8$  [T = 1.11, p = 0.28]).

Desde la primera semana se observó una disminución importante en los puntajes totales del MAS en los dos grupos (HLP:  $8.3 \pm 6.3$  vs. CBZ:  $7.1 \pm 6.2$ , mejoría del 30.5% y del 23.1%, respectivamente).

No obstante esta disparidad en los porcentajes de mejoría, los puntajes del MAS de la primera semana no mostraron diferencias significativas entre grupos (HLP:  $18.95 \pm 6.35$  vs. CBZ:  $23.6 \pm 5.5$  [T = 1.75, p = 0.10]).

Por otro lado, se observó también una disminución en el puntaje total del BPRS al final de la primera semana en ambos grupos (HLP:  $4.7 \pm 4.2$  puntos vs. CBZ:  $7.4 \pm 7.1$  puntos, mejoría del 22.9% y del 30.6%, respectivamente). De nueva cuenta, los puntajes del BPRS del final de la primera semana no fueron significativamente diferentes entre los grupos (HLP:  $15.7 \pm 6.4$  vs. CBZ:  $16.8 \pm 5.3$  [T = 0.40, p = 0.70]).

El análisis de varianza (ANOVA) de un factor para medidas repetidas mostró un comportamiento similar en ambos grupos de tratamiento durante las 5 semanas de evaluación tanto en el MAS (gráfica 1) como en el BPRS (gráfica 2) (MAS: efecto del grupo, F = 1.02, df = 1,13; p = ns) (BPRS: efecto del grupo, F < 1). Asimismo, se observó una mejoría significativa de la severidad de la sintomatología afectiva y psicótica en los dos grupos a lo largo del tiempo (MAS: efecto del

tiempo, F = 29.98, df = 5,5; p < 0.001) (BPRS: efecto del tiempo, F = 25.42, df = 5,5; p < 0.001), encontrándose al final de la investigación, puntajes para el grupo de HLP en el MAS de  $9.05 \pm 7.07$  vs.  $9.0 \pm 7.9$  en el grupo CBZ (66.8% y 70.7% de mejoría, respectivamente), mientras que en el BPRS los puntajes finales fueron de  $8.67 \pm 5.30$  en el grupo HLP vs.  $6.25 \pm 4.0$  en el grupo CBZ (57.6% y 74.1% de mejoría respectivamente). No se observaron interacciones entre los grupos (MAS: tiempo por grupo, F < 1) (BPRS: tiempo por grupo, F < 1).

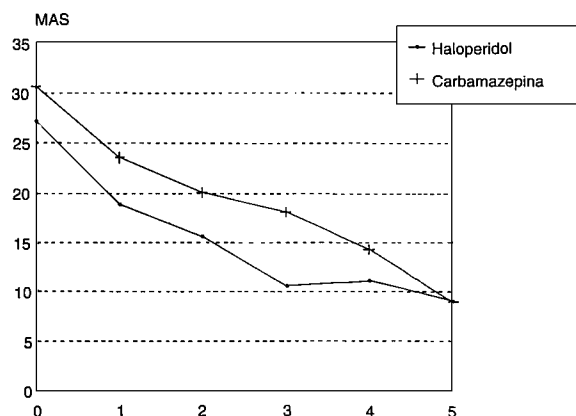
El análisis de contraste polinomial mostró un componente lineal (MAS: F = 56.38, df = 1; p < 0.001; BPRS: F = 49.60, df = 1; p < 0.001) y otro cuadrático (MAS: F = 12.37, df = 1; p = 0.004; BPRS: F = 23.23, df = 1; p < 0.001); sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos en la caída y la aceleración del cambio de los puntajes del MAS (lineal: tiempo por grupo, F < 1; cuadrático: tiempo por grupo F = 1.66, df = 1; p = ns) y del BPRS (lineal: tiempo por grupo, F < 1; cuadrático: tiempo por grupo, F < 1).

Contrariamente, los puntajes de la escala de DiMascio para síntomas extrapiramidales, difirieron significativamente entre los grupos (efecto del grupo, F = 63.16, df = 1,13; p < 0.001). Con diferencias significativas en el comportamiento de los grupos a lo largo del tiempo (tiempo, F = 4.71, df = 5,5; p < 0.001) y una interacción significativa entre los grupos (grupo por tiempo, F = 3.99, df = 5,5; p = 0.003) así como diferencias en los puntajes finales de ambos grupos (HLP:  $4.6 \pm 2.5$  vs. CBZ:  $0.17 \pm 0.41$ , T = -4.32, p = 0.001).

Se consideró como no respondedores a aquellos pacientes que no presentaron una disminución en los puntajes del MAS y del BPRS igual o mayor al 25% durante las 5 semanas de tratamiento. De los pacientes que recibieron HLP se encontró un porcentaje de respuesta del 89%, observándose sólo a un paciente (11%) que presentó un 15% de mejoría en el MAS y 20% de mejoría en el BPRS en la última evaluación. El porcentaje de no respuesta en el grupo de CBZ no fue mayor, encontrándose 1 paciente (13%) con porcentajes de mejoría de 15% en el MAS y del 10% en el BPRS.

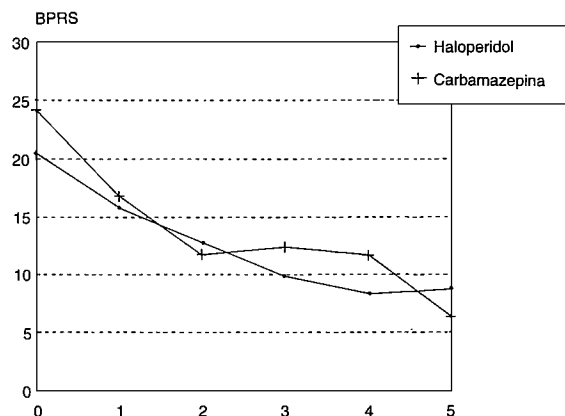
Sólo uno de los pacientes del grupo de HLP (10%) presentó agitación psicomotriz que ameritó la administración de haloperidol parenteral extra, por más de 10 mg./semana, en el transcurso de las dos primeras semanas, por lo que fue excluido del estudio. En contraste, en el grupo de CBZ, 5 pacientes (50%) presentaron episodios de agitación psicomotriz que ameritaron la administración parenteral de haloperidol para su control, en una dosis promedio de  $11 \pm 4.9$  mg, teniendo que abandonar uno de ellos la investigación, por difícil manejo.

**GRAFICA 1**  
Puntajes totales promedio del MAS en pacientes tratados con Carbamazepina o Haloperidol\*



\* ANOVA para medidas repetidas: Grupo  $F(1,13) = 1$ ;  $p = ns$ ; tiempo  $F(5,5) = 29.9$ ,  $p < 0.001$ ; interacción  $F < 1$ .

**GRAFICA 2**  
Puntajes totales promedio del BPRS en pacientes tratados con Carbamazepina o Haloperidol\*



\* ANOVA para medidas repetidas: Grupo  $F < 1$ ; tiempo  $F(5,5) = 25.4$ ,  $p < 0.001$ ; interacción  $F < 1$ .

En cuanto a las complicaciones secundarias, sólo se observó en el grupo de CBZ a un paciente (10%) que desarrolló una reacción urticariforme que obligó a la suspensión del tratamiento. No se observaron alteraciones en la biometría hemática, como tampoco en la pruebas de funcionamiento hepático.

## Discusión

La composición de la muestra por sexo, predominantemente femenina (75%), refleja el hecho de la mayor prevalencia del trastorno afectivo bipolar entre las mujeres. No se observaron diferencias en la composición por sexo de los grupos ni diferencias en la respuesta a los medicamentos atribuibles a dicho factor. En cuanto a la edad, nuestra muestra incluyó un espectro amplio de edades en las cuales el trastorno bipolar puede presentarse (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 no se observaron diferencias en la respuesta atribuibles a esta variable.

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 se estudió el primer episodio. Una limitante de nuestro trabajo es que no se controló la historia familiar de trastornos afectivos, la historia de respuesta previa al tratamiento farmacológico, la razón de los episodios de manía-depresión, ni la duración del episodio índice. Tampoco se observaron cicladores rápidos (4 o más ciclos por año), lo que pudo haber pri-

vado al estudio de la posibilidad de evaluar la eficiencia de la CBZ vs HLP en pacientes que tradicionalmente se ha observado tienen una buena respuesta a la CBZ.<sup>25</sup>

No obstante que el número de abandonos del protocolo fue mayor en el grupo CBZ (26%), no parece que esto refleje una menor efectividad de la CBZ para el manejo de los síntomas maníacos, ya que sólo uno de los dos pacientes realmente abandonó el estudio por agitación de difícil control, mientras que el otro lo hizo por una reacción de hipersensibilidad, con una disminución en los puntajes en el MAS y BPRS por arriba del 25%. Sin embargo, si consideramos como fracaso terapéutico tanto a los pacientes que no alcanzaron el 25% de mejoría en los puntajes del MAS y del BPRS al final de la investigación, como a aquellos con descontrol conductuales que ameritaron su exclusión del estudio antes de la 5a. semana, el porcentaje de falla terapéutica con la CBZ continúa siendo del 26%. Así también, llama la atención que el número de pacientes con cuadros de agitación psicomotriz lo suficientemente severa para indicarse la administración de HLP parenteral, se ubicó en el 50% en el grupo de CBZ contra sólo el 10% en los pacientes con HLP; lo que sugeriría una mayor efectividad del HLP para el control de tales descontrol, por lo menos durante las primeras dos semanas.

El rango 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 así como de su correlación con los puntajes 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, en comparación con los evaluados por el MAS, lo que sugeriría un efecto antipsicótico particular de la CBZ, además de su efecto antimaniaco; sin embargo, un análisis más profundo de los puntajes parciales en ambas escalas resulta necesario.

La eficacia de la CBZ, observada en nuestra investigación en comparación con el HLP en el control de la sintomatología maniaca, es similar de manera clara. Nuestro estudio reproduce las observaciones de los otros tres ensayos clínicos controlados donde se utiliza algún neuroléptico como droga control.<sup>3,7,16</sup> Nuestra investigación tiene la virtud de tener una duración mayor (5 semanas) y de utilizar un neuroléptico de alta potencia como es el HLP, sin embargo contamos con un número menor de pacientes, y no se establecieron predictores demográficos o clínicos de respuesta.

Un problema importante que se tuvo que enfrentar fue el mantenimiento del doble ciego, dada la presencia de síntomas extrapiramidales severos en el grupo de HLP y que fue solventado parcialmente con la administración de anticolinérgicos por un investigador no involucrado en las evaluaciones. Este factor pudo haber introducido un sesgo en las calificaciones de ambas escalas al favorecer a uno u otro grupo.

## Conclusiones

El efecto antimaniaco y antipsicótico de la carbamazepina es similar al del haloperidol en el manejo del trastorno afectivo bipolar en la fase maniaca, 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.

## 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, 1980.
- BROWN D, SILVERSTONE T, COOKSON J: Carbamazepine vs. haloperidol in acute mania. (Abstract no. 229) *Abstracts, Society for Biological Psychiatry*, 7-11, 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 J.K., Daly D.D. (eds.). Volume XI. Nueva York, Raven Press, p.331, 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 cols: *Carbamazepine vs. chlorpromazine in mania: a double blind trial. Anticonvulsants in affective disorders*. Emrich H.M., Okuma T., Muller A.A., (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, 19-24 noviembre, México D.F., 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, LERRER 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 neuen Antiepilepticum Tegretol (G 32 8883), mit besonderer Wirkung auf die epileptische Weseneveraderung. *Schweiz Med Wochenschr* 93: 1-16, 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 col.: Comparison of the anti-manic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double blind controlled study. *Psychopharmacology*, 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. *Psychopharmacology*, 73: 95-96, 1981
- ORTEGA SOTO HA: El síndrome extrapiramidal con el uso de psicofármacos. *Psiquiatría*, 1: 141-145, 1985
- ORTEGA HA, JASSO A, CECENA 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
- POST RM, UHDE TW: *Anticonvulsants in nonepileptic psychosis. Aspects of epilepsy and psychiatry*. Trimble M.R., Bolwing T.G., (eds.). New York. Wiley, 1986.
- POST RM, UHDE TW: Carbamazepine in psychiatry disorders. *Psychopharmacol Bull*, 21: 10-17, 1985
- POST RM, UHDE TW: *Anticonvulsants in nonepileptic psychosis. Aspects of epilepsy and psychiatry*. Trimble M.R., Bolwing T.G., (eds.). Nueva York. Wiley, 1986.
- POST RM, UHDE TW, BALLENGER JC: Carbamazepine and its 10-11-epoxide metabolite in plasma and CSF. *Arch Gen Psychiatry*, 40: 673, 1983
- POST RM, UHDE TW, BALLENGER JC: Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry*, 140: 1602, 1983
- POST RM, UHDE TW, ROY-BERNE PP: Antidepressant effect of carbamazepine. *Am J Psychiatry*, 143: 29, 1986
- POST RM, UHDE TW, ROY-BYRNE PP, JOFFE RT: Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Res*, 21: 71-83, 1987
- SIMPSON GM, PIE, SRAMEK JJ: Adverse effects of antipsychotic drugs. *Psychopharmacology*, 21: 138-140, 1981
- STEWART JT: Carbamazepine treatment of a patient with Kluver-Bucy syndrome. *J Clin Psychiatry*, 46: 496-497, 1985
- TAKEZAKI H, HARIOKA M: The use of carbamazepine in the control of manic-depressive psychosis and other manic depressive states. *Clin Psychiatry*, 13: 173-183, 1971
- TARSY D, BALDESSARINI RJ: Tardive Disquinesia. *Ann Rev Med*, 335: 605, 1984