

## **CARBAMACEPINA COMO TRATAMIENTO PROFILACTICO ALTERNATIVO EN PACIENTES QUE NO TOLERAN LITIO**

**Eloy MEDINA\*, Beatrice M. MACCIOTTA\*\*, Zoila E. PACHECO\*\*,  
Ricardo J. BUSTAMANTE\*\***

**PALABRAS CLAVE** : Carbamazepina- Litio- Trastornos afectivos

**KEY WORDS** : Carbamazepine-Lithium- Affective Disorders

Los autores seleccionaron 18 pacientes del Programa de Desórdenes Afectivos (13 bipolares, 4 monopolares maníacos y 1 monopolar depresivo) perteneciente a la Dirección de Salud Mental del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-IPSS en los cuales el Litio fue discontinuado por la intensidad de efectos adversos y que recibieron carbamazepina (CBZP) como único tratamiento profiláctico. El propósito del trabajo no fue comparar los efectos profilácticos del Litio con los de la CBZP sino investigar si la CBZP puede ser una alternativa efectiva al Litio en pacientes que no pueden tolerarlo debido a sus efectos colaterales marcados. La remisión del cuadro clínico fue completa en el 44%, parcial en el 50% y un 6% no mostró mejoría. Las dosis usadas fueron bajas,  $388.89 \pm 183.5$  mg (DS). No se registraron efectos adversos con la CBZP como para suspender el tratamiento. No se encontraron alteraciones hematológicas. Comparadas las frecuencias de episodios maníacos, episodios depresivos y hospitalizaciones por año, se comprobó que estas variables se habían reducido significativamente.

### **CARBAMAZEPINE AS ALTERNATIVE PROPHILACTIC TREATMENT IN PATIENTS WHO DO NOT TOLERATE LITHIUM**

The authors selected 18 patients from the Affective Disorder Unit (13 bipolars, 4 monopolars, manics and 1 monopolar, depressive) belonged to the Mental Health Direction of the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins of the Peruvian Institute of Social Security (IPSS), who had discontinued taking Lithium because of the intensive side effects and who received carbamazepine (CMZP) as the only prophylactic treatment. The aim of the study was not to compare the prophylactic effect of Lithium vis a vis CMZP but to investigate if the latter could be an effective alternative to patients that could not tolerate marked Lithium side effects. The clinical picture showed total remission in 44%, partial remission in 50% and no change in 6%. Dosages used were low,  $388.89$  mg  $\pm$  183.5 (DS). No CMZP adverse effects, intense enough to interrupt the treatment, were noted neither haematologic abnormal findings were found. When the frequency of manic and depressive episodes and hospitalization stages in a year period were compared, they were found significantly reduced.

(\*) Médico Jefe, (\*\*) Residentes, Servicio de Hospitalización de la Dirección de Salud Mental del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

## INTRODUCCION

El uso de las sales de Litio ha constituido una nueva era en el tratamiento y en la profilaxia de los episodios maníacos y depresivos de los desórdenes afectivos. A pesar de ser un tratamiento efectivo en el 50-60% de los casos, existe un número aproximadamente menor que responde parcialmente y un 20% que abandona el tratamiento, sea por falta de respuesta o por los efectos colaterales no tolerados por el paciente.

La Carbamacepina (CBZP) es un compuesto iminodibenzil estructuralmente similar a la imipramina. Es efectiva como anticonvulsivante, sobre todo en epilepsia del lóbulo temporal (7).

Su mecanismo de acción es aún desconocido, aunque podría actuar a través del sistema GABAérgico o alterando la actividad de ciertas proteinasas (calcio-calmodulin) (8).

Los primeros reportes de la utilización de la carbamacepina en desórdenes afectivos han provenido de autores japoneses: (10, 11, 16) y, posteriormente, otros (2, 3, 5, 12).

Variedad de estudios han demostrado que la CBZP es efectiva en un 50-70% de pacientes maníacos (3, 4, 14, 15). El primer estudio a doble ciego fue presentado por Ballenger y Post (1); luego Okuma (11) encontró mejor efecto profiláctico de la CBZP que el placebo para ambos: manía y depresión, pero no estadísticamente significativo. Kishimoto (9) también ha reportado mejoría en la mayoría de desórdenes bipolares. Stromgren y Boller (14) hicieron una revisión del tratamiento y profilaxis de desórdenes maniaco-depresivos con CBZP y presentaron evidencia de su eficacia en bipolares de ciclaje rápido. Resumiendo los informes citados, se encontró efecto profiláctico de CMZP en 70% de los pacientes estudiados y la recurrencia de episodios depresivos

fue reducida en 65%. La CBZP ha sido particularmente usada en pacientes que no responden al Litio o que no toleran los efectos secundarios de esta sustancia.

El objetivo del presente trabajo es estudiar el efecto profiláctico de la CBZP en pacientes con desórdenes afectivos que no toleraron Litio y que vienen recibiendo tratamiento con CBZP.

## MATERIAL Y METODO

El presente trabajo se realizó en el Programa de Pacientes con Desórdenes Afectivos perteneciente a la Dirección de Salud Mental del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del Instituto Peruano de Seguridad Social, en el cual se encuentran registrados 150 pacientes con el diagnóstico de Trastorno Afectivo Mayor. Para los efectos del estudio se seleccionaron 18 pacientes, 12 mujeres (67%) y 6 varones (33%) con una edad promedio de  $44.8 \pm 18.9$  (DS) años (rango 25-74); tiempo promedio de enfermedad  $15.6 \pm 5.99$  (rango, 7-26) que se encuentran en tratamiento con Carbamazepina como único tratamiento profiláctico debido a intolerancia al Litio, por reacciones adversas o efectos colaterales, en control en Consultorio Externo. Todos los pacientes cumplieron con los criterios del DSM-III-R para Trastornos Afectivos Mayores. Los 18 pacientes fueron 13 bipolares, 4 monopolares maníacos y 1 monopolar depresivo. Se tomaron todos los pacientes que habían recibido Carbamazepina por lo menos 6 meses, con un promedio de  $2.2 \pm 1.7$  años. Ninguno de los pacientes tuvo historia de convulsiones o mostraron fenómenos epilépticos.

Se revisaron las historias clínicas y fichas individuales del programa, y se les evaluó mensualmente.

Se determinó la frecuencia de

episodios depresivos o maniacos por año. También se consideró la frecuencia de hospitalizaciones antes y después del uso de la CBZP. En el análisis descriptivo se utilizaron porcentajes y promedios para observar la

constancia del fenómeno y medir la variabilidad por medio de la Desviación Standard de la media. El análisis inferencial se realizó con el test de T de student determinándose el nivel de significación estadística.

**CUADRO N° 1**

**DISTRIBUCION DE PACIENTES CON  
DESORDENES AFECTIVOS MAYORES  
QUE RECIBEN CBZP SEGUN EDAD Y SEXO**

EDAD	SEXO		TOTAL
	M	F	
21 - 30 años	1	2	3
31 - 40 años	1	4	5
41 - 50 años	1	4	5
51 a más	3	2	5
<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>18</b>

**CUADRO N° 2**

**MOTIVOS DE SUSPENSION DE LITIO**

MOTIVO	No de Pacientes
Cuadro confusional	2
Tembler severo	10
Alt. de memoria y concentración	6
Rigidez y disartria	4
Alteraciones en la coordinación	2
Cefalea intensa	1
Dermatitis exfoliativa	1
Hipotiroidismo	1
Quistes renales	1
Incontinencia urinaria	1
Alt. en deglución, contracciones musculares y cambio de voz	1
No respuesta al tratamiento	3

**CUADRO Nº 3****DOSIS, EFECTO PROFILACTICO Y TIEMPO DE USO DE CBZP EN 18 PACIENTES**

CASO	Tiempo de uso CBZP (meses)	DOSIS mg/día	Remisión
1	25	200	Parcial
2	60	300	Parcial
3	36	200	Completa
4	18	400	Parcial
5	72	200	Completa
6	18	200	Parcial
7	18	600	Parcial
8	42	600	Parcial
9	54	600	Parcial
10	36	600	Parcial
11	7	300	Completa
12	12	600	Completa
13	6	200	Completa
14	8	400	Completa
15	12	100	Parcial
16	24	600	Parcial
17	7	300	Completa
18	8	600	Completa
x	2.2 años	388.89	

**CUADRO Nº 6****FRECUENCIA DE CRISIS Y HOSPITALIZACIONES POR AÑO: COMPARACION ANTES Y DESPUES DEL USO DE CBZP**

	antes de CBZP	CBZP	T	P
Episodio/año	1.09 ± 0.68	0.29±0.32	6.21	<0.005
Ep.mani/año	0.79 ± 0.63	0.25±0.69	3.82	<0.005
Ep.dep/año	0.41 ± 0.40	0.04±0.16	4.15	<0.005
Hospit/año	0.36 ± 0.21	0.09±0.28	2.75	<0.010

Se consideró remisión completa si el paciente no volvió a presentar ningún episodio luego del uso de CBZP, y parcial, si presentó algún episodio y hospitalización luego del uso de CBZP.

## RESULTADOS

La influencia de la CBZP en el curso de la enfermedad fue favorable en 17 pacientes. La mejoría fue completa en 8 y parcial en 9; 1 no mostró mejoría. Ningún paciente empeoró durante el periodo de observación.

Los motivos de suspensión de Litio se debieron a: marcados efectos colaterales en 8 pacientes; y dermatitis en un caso, hipotiroidismo 1 caso. 3 de estos pacientes, además, no respondieron al tratamiento con Litio. (cuadro 2). No se encontraron efectos colaterales con el uso de CBZP.

La comparación de frecuencias de episodios maníacos y depresivos por año, antes y con CBZP, mostró lo siguiente:

El promedio de episodios por año, antes del uso de la CBZP fue de  $1.09 \pm 0.68$ ; el tratamiento con CBZP redujo la frecuencia a  $0.29 \pm 0.32$  por año; esta diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ).

Antes del uso de la CBZP hubo un promedio de  $0.79 \pm 0.63$  episodios maníacos por año que fue reducido a  $0.25 \pm 0.69$  ( $p < 0.005$ ) con el uso de CBZP, lo que es significativo.

Antes del uso de CBZP se encontró un promedio de  $0.41 \pm 0.4$  episodios depresivos por año que se redujo a  $0.04 \pm 0.16$  después del uso de CBZP. ( $p < 0.005$ ). En lo que se refiere a frecuencia de hospitalizaciones, antes del uso de CBZP encontramos un promedio de  $0.36 \pm 0.21$  reduciéndose después del uso de CBZP a  $0.09 \pm 0.28$  ( $p < 0.01$ ).

La dosis promedio fue de  $388.89 \pm 183.5$  mg/día de CBZP.

No se realizaron dosajes plasmáticos. Dos pacientes requirieron 1 hospitalización luego de iniciar el uso de CBZP, de los cuales 1 había suspendido la medicación. 10 pacientes volvieron a presentar episodios luego del uso de la CBZP, 7 de los cuales presentaron episodios relacionados a la suspensión de la medicación o reducción de la dosis, sin llegar a ser de la magnitud de episodios previos.

## DISCUSION

Los resultados demuestran una mejoría marcada o parcial en un 88% de los pacientes investigados. La mayoría de publicaciones sobre efectos profilácticos de CBZP muestran una cifra porcentual del 70%. Nuestro trabajo comparó la frecuencia de episodios y hospitalizaciones antes del uso de CBZP y después. Muchos de los pacientes recibieron Litio como tratamiento profiláctico previo al uso de CBZP, que suspendieron por los ya citados efectos colaterales severos. Los efectos colaterales con CBZP fueron infrecuentes, aunque solo fueron anotados si eran mencionados por el paciente, así los efectos colaterales no provocaron la suspensión del tratamiento con CBZP.

Frankenburg (6) señala como efecto colateral frecuente las alteraciones hematológicas, tanto en tratamientos a corto como en aquellas de largo plazo, así como leucopenias transitorias al inicio de la terapia. Nosotros no hemos encontrado este tipo de efectos colaterales.

El propósito de este estudio no fue comparar el efecto profiláctico del Litio con la CBZP sino investigar si la CBZP puede ser una alternativa efectiva al Litio en pacientes que no pudieron tolerarlo, sobre todo si se trataba de un tratamiento largo. Se observó que la remisión fue completa en los 4 pacientes monopoles ma-

níacos, obteniéndose en éstos mejor respuesta, lo que está de acuerdo a lo referido por Shaw (13)

En los casos que se suspendió la medicación se presentó una crisis que cedió rápidamente al reinstalar el tratamiento. Kishimoto (9) menciona un efecto profiláctico en un 75% de casos, aunque nosotros encontramos mejoría en el 88% de pacientes. La mayoría de pacientes que presentó remisión parcial, correspondieron a aquellos en los cuales se había suspendido bruscamente la medicación o se había producido una disminución de la dosis. En pacientes cicladores rápidos también hubo buena respuesta

Wehr (17) refiere que los pacientes cicladores rápidos disminuyen la in-

tensidad de los episodios y no así la frecuencia; sin embargo nosotros hemos encontrado que disminuyen ambas. Ballenger (3) estudia a los pacientes cicladores rápidos y a los que no responden al tratamiento con Litio, tratando de encontrar factores que puedan predecir una buena respuesta en manía y depresión.

Las dosis que hemos empleado variaron en un rango de 100 a 600 mg/día, con un promedio de  $388.89 \pm 183.5$  mg/. día, lo que es menor en comparación con la dosis empleada por otros autores y a aquellas que refiere la literatura. Posiblemente debido al hecho que las dosis utilizadas hayan sido tan bajas es que hemos tenido ausencia de efectos colaterales.

## REFERENCIAS

1. BALLENGER, J. C. and POST, R. M. (1978): Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: a preliminary report. *Communications in Psychopharmacology*, 2: 159-175.
2. BALLENGER, J. C. and POST, R. M. (1980): Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *American Journal of Psychiatry* 137: 182-187.
3. BALLENGER, J. C. (1988): The clinical use of carbamazepine in affective disorders. *J. Clin. Psychiatry* 49 (4 suppl): 13-19.
4. COOKSON, J. C. (1988): Carbamazepine in Acute Mania: A practical Review.
5. FAWCETT, J. and KRAVITZ, H. (1985): The long-term management of bipolar disorders with lithium, carbamazepine and antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* 46: 58-60.
6. FRANKENBURG, F. R. and et al. (1988): Long-Term Response to carbamazepine: A Retrospective Study. *J. Clin Psychopharmacology* JNL 191 vol 8 ISS 2.
7. HYMAN, S. E., and ARANA, G. W. (1987): *Handbook of psychiatric drug therapy*. 76-97. Ed. Little Brown & Co. Boston.
8. KAPLAN, H. I. and SADOCK B. J. (1988): *Synopsis of Psychiatry. Behavioral Sciences Clinical Psychiatry*. Fifth Edition Williams & Wilkins Co. Baltimore 288-309.
9. KISHIMOTO, A., OGURA, C., HAZAMA, H., and INOUE, K. (1983): Long-Term Prophylactics effects of carbamazepine in Affective Disorder. *Brit. J. Psychiat.* 143: 327-331.
10. OKUMA, T. et al. (1973): Antimanic and prophylactic effects of carbamazepine in manic-depressive psychosis. *Folia Psychiatrica et Neurologic japonica* 27: 283-297.
11. OKUMA, T. et al. (1981): A preliminary Double blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology*. 73: 95-105.
12. POST, R. M. (1984): Selective response to the anticonvulsant Carbamazepine in manic-depressive illness: a case study. *J. Clin. Psychopharmacology*. 4/4: 178-185.
13. SHAW, D. M. (1988): Drugs Alternatives to Lithium in manic-depressive disorders. *Drugs JNL* Vol 36 ISS 3: 249-255.
14. STROMGREM, G. S. and BOLLER, S. (1985): Carbamazepine in treatment and prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychiatric dev.* 4: 349-367.
15. STUPPAECK, CH., BARNAS, CH., MILLER, C. and et al. (1990): Carbamazepine in the Prophylaxis of Mood disorders. *J. Clin. Psychopharmacology*, vol 10 No. 1 Feb.
16. TAKESAKI, H. y HANAOKA. (1972): The use of carbamazepine in the control of manic-depressive psychosis and other manic depressive states. *J. Clin. Psychiatry* 13: 173-183.
17. WEHR, T. A., SACK D. A., ROSENTHAL, N. E., COWDRY R. W. (1988): Rapid Cycling Affective Disorder: Contributing Factors and Treatment Responses in 51 Patients. *J. Psychiatry JNL* 10 Vol 145 ISS 2.

*Dirección Postal:*

Otto Müller 235  
Lima, 41