

ACTUALIZACION POR TEMAS

Uso de la carbamazepina en psiquiatría

Erika Navarro*
Carlos Berlanga*

Summary

Carbamazepine (CBZ) is a tricyclic drug with anticonvulsant properties. It is the best drug for complex partial seizures but is also effective in primary generalized seizures except for absences. It is also employed for trigeminal neuralgias and other pain syndromes, diabetes insipidus, and recently its psychotropic effect has been recognized. CBZ is structurally related to the antidepressant family, especially to imipramine. Its clinical pharmacokinetics and side effects are reviewed.

CBZ improves the psychiatric status of chronic epileptic patients, modifying the emotional, intellectual and conductal aspects of the epileptic personality and also epileptiform psychosis associated to chronic complex partial seizures. Based on these observations, a group of Japanese researchers employed CBZ to treat lithium-resistant manic-depressive patients with a beneficial outcome in half the patients with manic episodes and 30% of those with depression. A prophylactic effect was also observed. Since then, many open studies have also reported the beneficial effect of CBZ associated with other drugs in treatment resistant manic-depressive patients. Double-blind placebo-controlled studies have confirmed the anti-manic and anti-depressive effect of the drug, suggesting that it is related to CBZ and not to its association to other drugs. Nevertheless, there are case reports which show that the association of CBZ and lithium has been beneficial in CBZ and lithium resistant patients. Even though the effect on depression is less evident than on manic psychosis, the percentage of beneficial outcome remains considerable. Long term studies have confirmed the prophylactic effect of this drug which not only decreases the number of episodes per year, but also their intensity. It has become evident that a subpopulation of manic-depressive patients are responsive to CBZ, and probable predicting characteristics are lithium-resistant and rapid cycling bipolar patients, with more intense episodes, more dysphoria and anxiety, negative psychiatric family history, and an earlier age of onset. Comparative studies have shown that the efficacy of CBZ is comparable to that of lithium.

CBZ has also shown to be beneficial in aggressive patients, disregarding the primary diagnosis, and with or without evidence of organic cerebral damage. The number and intensity of the episodes diminish with CBZ.

In panic attacks, CBZ has not yet demonstrated to be of any beneficial value.

Resumen

La carbamazepina (CBZ) es un compuesto con propiedades anticonvulsivantes, estructuralmente similar a la imipramina, que es utilizada en diversas áreas en neurología.

* División de Investigaciones Clínicas. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370 México, D. F.

Desde un principio se hicieron evidentes los efectos de este fármaco sobre el comportamiento de los pacientes epilépticos, mejorando su esfera emocional, intelectual, conductual e, incluso, los estados psicóticos asociados a las crisis parciales complejas crónicas. Con base en estos hallazgos, se introdujo este compuesto al campo de la psiquiatría para el tratamiento de las psicosis maniaco-depresivas específicamente. Diversos autores, en estudios abiertos, informan del efecto benéfico agudo y profiláctico en los estados de manía, y en menor grado en los estados de depresión al agregar CBZ a un esquema terapéutico inefectivo. Algunos estudios doble-ciego, controlados con placebo, confirman estos hallazgos, encontrando que un porcentaje similar de pacientes al reportado en los estudios abiertos, responde a la CBZ, lo que sugiere que el efecto antimaniaco es una propiedad de la CBZ y no de la combinación de ésta con otros fármacos. Sin embargo, se ha informado que hay sinergismo entre la CBZ y el litio en particular. Por otro lado, se ha observado que los pacientes que responden a la CBZ representan una subpoblación dentro del grupo de pacientes con psicosis maniaco-depresivas, siendo la mayoría resistentes al tratamiento con litio y los cicladores rápidos. Las dosis y niveles séricos con los cuales se ha obtenido respuesta son similares a los empleados en neurología.

La CBZ también se ha empleado con éxito en pacientes agresivos, independientemente del diagnóstico primario, con o sin daño orgánico cerebral. También ha demostrado su utilidad en las psicosis que no responden a los neurolépticos. Sin embargo, no parece ser efectivo en las crisis de angustia con o sin agorafobia.

El presente trabajo es una revisión de la farmacocinética clínica del compuesto y de sus efectos colaterales, así como de sus principales indicaciones en patología psiquiátrica.

Antecedentes

La carbamazepina (CBZ) es un derivado iminostilbenio con una estructura tricíclica similar a la de los antidepressivos tricíclicos, especialmente a la imipramina e idéntica al opipramol (4,11,19). Su uso es diverso en neurología e incluye el tratamiento de las crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas, de las crisis parciales (5,19), especialmente las crisis parciales complejas (4) y de las epilepsias secundariamente generalizadas (5). Está contraindicado en las crisis de ausencia (4). Se utiliza también en síndromes dolorosos de origen neurológico, como la neuralgia del trigémino, la neuropatía diabética, la postherpética y la sifilítica, en el dolor de miembro fantasma y, por su efecto antidiurético, en la diabetes insípida (19). También se han observado efectos psicótropos en pacientes epilépticos con alteraciones del comportamiento (6,19). Recientemente y con base en estos hallazgos, su uso

se ha extendido al campo de los trastornos afectivos (1,24), especialmente en casos de psicosis maniaco-depresiva.

Farmacocinética clínica

La CBZ es un compuesto neutro y poco soluble en agua que se administra únicamente por vía oral (11). Su absorción es lenta y variable (19), tanto en adultos como en niños (7). Su biodisponibilidad es del 85% (19). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente entre las 4 y 8 horas después de una dosis única, y un promedio de 3 horas tras la administración crónica. La CBZ se distribuye en todos los tejidos, especialmente en el cerebro (39), el hígado y el riñón (19). Atraviesa la barrera placentaria y se encuentra presente en la leche materna (19). Entre el 50 y 85% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas (39) y existe una correlación entre el nivel sérico libre de la CBZ y los niveles del fármaco en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (11) y en la saliva (19). La CBZ se metaboliza casi en su totalidad a nivel hepático y su principal metabolito es el 10-11 epóxido, cuya actividad, de acuerdo con estudios en animales (11, 19), es similar a la del compuesto original. La vida media del 10-11 epóxido es más corta que la de la CBZ, es inactivado a nivel hepático y se elimina por la orina principalmente en forma de glucurónidos (11). Menos del 3% de la CBZ se elimina sin cambios y existe algún grado de circulación enterohepática (19). La vida media de la CBZ varía entre 30 y 50 horas después de una dosis única y disminuye a 15-25 horas con la administración crónica, con reducción de los niveles séricos de hasta un 60% en las primeras semanas (39). Esto se debe a un proceso de autoinducción de enzimas hepáticas que dura 6 semanas en promedio tanto en niños como en adultos (7,11,19), y que se ha observado hasta la décimotercera semana de tratamiento. Este aumento en la eliminación del fármaco depende de la dosis, y se presenta en forma bifásica, con los picos en los primeros días y a la segunda semana de tratamiento (19). Una vez terminado el proceso de autoinducción, los niveles séricos se mantienen estables (7). En los niños, sobre todo en los lactantes, la vida media de la CBZ es más corta (4.6 a 12.6 horas) debido a un mayor metabolismo, que va disminuyendo con la edad, por lo que los niños requieren de dosis más elevadas y más fraccionadas que los adultos (7).

Los niveles séricos de CBZ se ven afectados por la administración de otros fármacos. La difenilhidantoína (DFH) y el fenobarbital son inductores de enzimas hepáticas, por lo que aceleran la eliminación de la CBZ (11, 19). El valproato de sodio es más afín a las proteínas plasmáticas que la CBZ, por lo que aumenta los niveles séricos de la CBZ libre, pudiendo alcanzar niveles tóxicos (39). El propoxifeno, la eritromicina, la cimetidina y la isoniazida inhiben el metabolismo de este fármaco (7). Asimismo, la CBZ reduce los niveles séricos de la warfarina, el clonazepam, la DFH, el ácido valproico, la primidona, el etosuximide, la doxiciclina y el haloperidol (12) al inducir las enzimas hepáticas (18).

El nivel sérico de la CBZ disminuye durante el embarazo aproximadamente a la mitad debido a un aumento del metabolismo hepático, y retorna a la normalidad aproximadamente 2 semanas después del parto (19).

En los adultos no existe una correlación entre la dosis administrada y el nivel sérico del fármaco (16). Los niveles séricos terapéuticos reportados en pacientes neurológicos varían entre 6 y 12 microgramos/ml (7). Por otro lado, en los niños sí hay una relación lineal entre la dosis y la concentración plasmática a nivel individual, existiendo, sin embargo, una importante variabilidad interpaciente (7).

Efectos secundarios

La incidencia de efectos secundarios por el uso de CBZ se calcula entre el 33 y el 50% de los pacientes que la reciben. Las reacciones más frecuentes son de tipo neurológico (vértigo, ataxia, somnolencia y diplopia), dermatológico (urticaria y dermatitis inespecíficas) y gastrointestinales (náusea y vómito). En general, son leves, transitorios y reversibles. Las reacciones dermatológicas requirieron en ocasiones de la suspensión del fármaco. En cambio, los efectos neurotóxicos dependen en general de la dosis; son transitorios y se pueden minimizar iniciando el tratamiento con dosis bajas e incrementándolas gradualmente, o reduciendo la dosis diaria. En los casos de intoxicación aguda por la CBZ, aparecen estupor, coma y depresión respiratoria; se han reportado casos de convulsiones y, en algunos casos raros, de alteraciones motoras como corea, distonía, asterixis y mioclonus. De un 10 a un 12% de los pacientes desarrollan leucopenia leve transitoria y dosis dependiente, que en general se resuelve durante los primeros 4 meses de tratamiento. Únicamente en un 2% persiste la leucopenia, por lo que resulta necesario suspender el fármaco. Algunos efectos colaterales raros, pero importantes por su potencial letal, son la anemia aplásica y la agranulocitosis. Otras alteraciones poco frecuentes son la trombocitopenia, la elevación transitoria de las enzimas hepáticas y la hepatitis (11, 19, 26). Se han reportado también alteraciones de la conducción cardíaca con niveles séricos de CBZ dentro de límites terapéuticos (2).

El uso de la CBZ está contraindicado en pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea, hipersensibilidad a la CBZ o a los antidepresivos tricíclicos, y en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (26).

Aspectos psiquiátricos de la epilepsia

Se le ha atribuido a la población epiléptica en general, una variedad de rasgos de personalidad y alteraciones de la conducta (como apatía, "pegajosidad", perseverancia, obsesividad, irritabilidad, impulsividad, etc.), e incluso psicopatología interictal, como psicosis, depresión y agresión, en el caso particular de las crisis parciales complejas (CPC) del lóbulo temporal (34,35).

Gibbs, en 1948, fué el primero en sugerir que había una relación ente las CPC de origen temporal y las alteraciones psiquiátricas, por haber encontrado una incidencia de psicopatología significativamente más elevada en los pacientes con CPC, o con CPC y epilepsia generalizada (EG), que en los pacientes con EG únicamente, o con crisis focales (34). Desde entonces han surgido numerosos reportes anecdóticos y estudios controlados contradictorios sobre la existencia de esta relación. Dodrill y Batzel (6) hacen una extensa revisión de la literatura y recopilan únicamente 17 estudios que comparan, mediante un instrumento objetivo de evaluación, a un grupo de pacientes epilépticos con un grupo control. De éstos, sólo 4 incluyen un grupo control con sujetos normales, pero en todos, el grupo de pacientes epilépticos presenta peor adaptación que el de los sujetos normales, según el Inventario Multifásico de la Personalidad (MMPI). Whitman (38), en una recopilación similar de estudios que utilizan exclusivamente el MMPI como instrumento de evaluación, encontró otros 4 estudios con grupos control de sujetos normales, de los cuales 3 llegan a la misma conclusión que los trabajos anteriores (38). Los autores mencionados utilizan un sistema Goldberg de análisis secuencial que permite la comparación y clasificación de perfiles del MMPI en grupos de pacientes (6). No encuentran diferencias entre el grupo con CPC y el grupo con EG (6,38), lo que confirma el estudio de Guerrant de 1962.

La CBZ es el anticonvulsivante de elección para las CPC y tiene una eficacia similar a la de otros anticonvulsivantes para otros tipos de crisis. En estudios con animales se ha demostrado que la CBZ actúa inhibiendo preferentemente las descargas a nivel de la amígdala y del hipocampo, y en menor medida, las originadas en la corteza (4,36).

Desde su introducción, en 1962, fué evidente su acción antiepiléptica y su efecto psicótropo sobre las alteraciones emocionales, intelectuales y del comportamiento que se han atribuido a la población epiléptica.

Estudios controlados con diversos diseños que utilizan escalas de medición del comportamiento, del afecto o el MMPI han confirmado estos hallazgos (36). Diversos autores también indican que hay una mejoría en el comportamiento de pacientes con psicosis epiléptica (4). Por otro lado, se ha observado que este efecto psicótropo se correlaciona positivamente con los niveles de CBZ (36).

La carbamazepina en trastornos afectivos

A partir de estos datos surgió el interés en usar la CBZ en los pacientes psiquiátricos. Los primeros informes sobre la CBZ aplicada a los pacientes con enfermedad maniaco-depresiva (EMD) provienen de estudios abiertos llevados a cabo por Takezaki y Hanoaka, en 1971, y Okuma y cols., en 1973. Okuma reporta una serie de 64 pacientes en estado maniaco y 9 en fase depresiva, con tratamiento preexistente e ineficaz, a base de neurolépticos (NL), litio (Li) o antidepresivos (AD), a los cuales se les agregó CBZ. El 50% de los pacientes maniacos y el 30% de los deprimidos

respondieron bien. También observaron un efecto profiláctico de los estados maniacos y depresivos en el 71% y en el 64%, respectivamente, en una muestra de 31 pacientes (1).

Kwamie (14) llevó a cabo un estudio abierto similar con 13 pacientes resistentes al Li: 11 pacientes bipolares [3 en fase depresiva, 6 cicladores rápidos (32)], un paciente unipolar y una paciente esquizoafectiva. Dos recibían, además, otros fármacos (Li, NL o AD). El 54% de ellos presentó mejoría, incluyendo a la paciente esquizoafectiva y a 2 de los pacientes bipolares en fase depresiva. El 31% presentó una respuesta ligeramente efectiva (incluyendo al paciente unipolar y a uno de los pacientes en fase depresiva) y en dos casos, el tratamiento fué inefectivo. La respuesta se observó a dosis y niveles séricos terapéuticos, entre la segunda y sexta semana de tratamiento, y en dos de los 4 cicladores rápidos hubo un efecto profiláctico. Los autores concluyen que en combinación con otros medicamentos la CBZ es un fármaco efectivo en el tratamiento de los trastornos afectivos. Sin embargo, en este estudio no se puede concluir que el efecto haya sido exclusivo de la CBZ, al igual que en el estudio de Okuma. No se reportaron los efectos colaterales.

Otro estudio abierto en pacientes resistentes al tratamiento anterior es el de Elphick (8). En éste se les administró CBZ (manteniendo niveles séricos usuales) durante 8 semanas como mínimo, a 11 pacientes: 7 bipolares (5 cicladores rápidos) y 4 esquizoafectivos, de los cuales 8 recibían además otros fármacos. Los autores informaron de una mejoría importante y profiláctica en 4 de los 7 pacientes bipolares (57%), todos ellos eran cicladores rápidos y 1 recibía únicamente CBZ, y además una respuesta moderada en 2 pacientes. No hubo respuesta en los pacientes esquizoafectivos. La incidencia de efectos colaterales fué elevada (casi del 100%), aunque de severidad moderada, y sólo 2 individuos fueron retirados del estudio. Este autor llega a las mismas conclusiones que Kwamie y cols.

Bourgeois (3) realizó un estudio abierto en 15 pacientes con diagnóstico inicial de episodio maniaco, manejándolos únicamente con CBZ. De los 11 pacientes bipolares, 8 respondieron a la CBZ (73%). De los 4 pacientes restantes, uno abandonó el estudio, aunque había presentado una respuesta favorable en la primera semana, y en los otros 3 casos fué revalorado el diagnóstico. Seis pacientes tuvieron efectos colaterales de tipo neurotóxico que desaparecieron al disminuir la dosis, y 2 pacientes bipolares pasaron del estado maniaco al estado depresivo, lo cual no se ha reportado en otros estudios.

Fawcett (9), en un estudio retrospectivo de 34 pacientes bipolares que no respondían al Li, informa de una buena respuesta a la CBZ sola, o en combinación con otros fármacos, en el 65% de los pacientes. Este porcentaje es similar al reportado por Okuma y cols.

En 1980, Ballenger y Post (1) publicaron los resultados del primer estudio doble-cego de CBZ, controlado con placebo, con un diseño *off-on-off*, utilizando la escala de Bunney-Hamburg para evaluar los estados de manía y de depresión. De 9 pacientes bipolares en fase

maniaca (5 que no respondían al Li) el 55% presentaron una respuesta a la CBZ de moderada a marcada, y un total de 77% mostraron evidencia de mejoría por lo menos parcial. De éstos, el 57% recayeron cuando se sustituyó el fármaco por placebo. De los 13 pacientes deprimidos (9 bipolares, 4 unipolares) el 53% mejoró por lo menos parcialmente (la mayoría no respondieron al Li) y el 30% mostraron una marcada mejoría. El porcentaje de recaída con placebo en el grupo de deprimidos fue menor. Sin embargo, si se consideran los pacientes unipolares por separado, se puede decir que únicamente uno mejoró. Por otro lado, es interesante notar que la respuesta antidepresiva se hizo evidente hacia la segunda semana de tratamiento (el lapso de tiempo esperado con tratamiento a base de AD), mientras que el efecto antimaniaco fue patente desde la primera semana.

En otro estudio doble-ciego, metodológicamente similar al anterior, Post (30) observó que de 19 pacientes bipolares en fase maniaca, el 63% respondió a la CBZ, aunque el 63% de éstos recayó al sustituir el fármaco por placebo, y mejoró nuevamente al reinstalarse el medicamento. Al igual que otros autores (1, 3, 8), Post observó la mejoría en los primeros días de tratamiento. Sugiere que los posibles factores de predicción en los que respondieron favorablemente, fueron los episodios de manía de mayor intensidad, mayor disforia y ansiedad, una historia negativa de antecedentes familiares para trastornos afectivos (lo contrario para los que respondían al Li) y un mayor número de episodios maniacos en el año anterior. Kishimoto (13) observó, además, que una edad de inicio temprana se asociaba con una mejor respuesta a la CBZ.

Placidi (27) y Lerer (15) compararon en estudios doble-ciego la eficacia de la CBZ contra la del Li, sin encontrar diferencias significativas, aunque Lerer, al igual que Ballenger (1) y Post (30), observaron que la respuesta a la CBZ fué más evidente en una subpoblación de pacientes bipolares.

El efecto antidepresivo de la CBZ ha sido documentado en algunos estudios abiertos (29), incluyendo el caso de una paciente con depresión mayor recurrente con síntomas psicóticos, sin evidencia de enfermedad bipolar, resistente al tratamiento con AD, NL y Li, que respondió a la monoterapia con CBZ (33). En un estudio controlado con placebo, doble-ciego, con diseño *off-on-off*, Post (28) examinó el efecto de la CBZ en 35 pacientes deprimidos (16 bipolares I, 8 bipolares II y 11 unipolares), resistentes al tratamiento convencional. El 34% presentó mejoría marcada y el 57% obtuvo por lo menos un efecto antidepresivo leve. La respuesta fué significativa a la segunda semana de tratamiento, de acuerdo con otros estudios (1,30). La mejoría fué menos evidente en la población unipolar, sin que esto alcanzara significancia estadística. Únicamente los que respondieron bien presentaron exacerbación transitoria de los síntomas al sustituir el fármaco por placebo, pero ninguno tuvo recaídas. Post encontró como factores predictores asociados: mayor severidad inicial del cuadro, pacientes bipolares con mayor número de episodios de manía que de depresión, y cicladores rápidos.

De manera similar a los resultados de Okuma y cols.,

en cuanto al efecto profiláctico de la CBZ, Post (28) reportó que en un seguimiento de un año 7 meses de pacientes bipolares, litio-resistentes y cicladores rápidos, se había observado una disminución del 65% en el número de episodios maniacos o depresivos con CBZ sola o en combinación con otros fármacos, al igual que una disminución en la severidad y duración de los cuadros. Kishimoto (13), en un estudio similar de 11 años 3 meses indicó que había encontrado una disminución de 75% en la frecuencia de los episodios de manía y de 62% en los de depresión.

En conclusión, estos estudios corroboran los hallazgos de los estudios abiertos y, además, muestran que la CBZ posee un efecto antimaniaco agudo y profiláctico *per se*, aunque hay informes de sinergismo de la combinación CBZ-Li en pacientes que no respondían a estos fármacos en monoterapia (17, 23). Su efecto antidepresivo es menos evidente, aunque parece haberlo en una subpoblación aun por determinar (¿en pacientes con síntomas psicóticos?) y que el efecto de la CBZ es particularmente eficaz en pacientes que no responden al Li y que son cicladores rápidos.

Carbamazepina en otras enfermedades psiquiátricas

Hay evidencia, aunque ésta no sea concluyente, que en un alto porcentaje de pacientes con ataques de furia se presentan alteraciones neurológicas asociadas. Sin embargo, muchos no presentan anomalías en el electroencefalograma (EEG), en las pruebas neuropsicológicas ni en otros estudios de gabinete (21). A partir de los informes sobre el efecto psicotrópico en los pacientes epilépticos crónicos (en particular la disminución de la irritabilidad y la agresividad) (4), surgieron otros sobre pacientes agresivos con EEG anormales (no epilépticos) que mejoraban con CBZ (20). Luchins (18) informó en un estudio con 7 pacientes violentos con EEG normal, que disminuye significativamente el número de episodios agresivos. Mattes, en un intento por evaluar la especificidad del efecto anti-agresivo de la CBZ, estudió a 34 pacientes con ataques de furia de distinta etiología y observó una mejoría en la mayoría de los pacientes, concluyendo que este efecto es independiente del diagnóstico y que el mecanismo de acción probablemente se explique por un aumento inespecífico del umbral de descarga de la amígdala, que al parecer, es el centro de la agresión (20). Comparando la eficacia antiagresiva de la CBZ y el propranolol (otro fármaco reportado como de utilidad en estos casos), en pacientes con déficit de atención residual (ADD) y/o enfermedad explosiva intermitente (IED), este mismo autor (20) encontró una respuesta positiva similar a ambos fármacos, y observó que el grupo de ADD tiene mayor tendencia a responder a la CBZ, mientras que el de IED lo mostró al propranolol.

Se propone que la base fisiopatogénica de las crisis de angustia sean descargas anormales del lóbulo temporal (37), lo que ha sido apoyado por la eficacia terapéutica en estos casos del clonazepam, una benzodiazepina con efecto anticonvulsivante. Esto justificó el

uso de la CBZ como alternativa en pacientes con crisis de angustia. Sin embargo, no hay evidencia de su efecto terapéutico en estos casos. En un estudio controlado, con 18 pacientes con diagnóstico de crisis de angustia con o sin agorafobia, el 40% presentó recuperación total, en el 50% aumentaron los episodios de crisis y en el 10% no hubo cambios. Únicamente en la escala de ansiedad (38) hubo una ligera mejoría significativa.

Conclusiones

Generalmente la eficacia terapéutica de la CBZ aparece rápidamente al principio del tratamiento de la epilepsia o de los trastornos dolorosos paroxísticos; en el tratamiento de la manía hay un periodo intermedio entre el inicio de la terapia y la respuesta, y este periodo es aún más largo en el caso de las depresiones. Estas variaciones pueden indicar que probablemente hay distintos mecanismos de acción subyacentes a la eficacia terapéutica de estos diversos síndromes neuropsiquiátricos. Las evidencias tanto bioquímicas como farmacológicas, sugieren que los efectos anticonvulsivantes de la CBZ son mediados por un efecto tipo benzodiazepínico, y sobre los sistemas de receptores adrenérgicos, además de su capacidad para estabilizar los canales de sodio. Los efectos antinociceptivos parecen relacionarse con su efecto sobre el GABA, mientras que los efectos antimaniacos están mediados, además de los mecanismos ya mencionados, por otros efectos en sistemas que se postula que están involucrados en la fisiopatología de la manía. Estos efectos pueden incluir la capacidad de la CBZ para incrementar los niveles de acetilcolina en el estriado, a la inhibición de la actividad de la adenilciclase, a la reducción del recambio de GABA o a su acción como

agonista de la vasopresina (32). Su eficacia en la depresión puede estar relacionada con sus acciones, que en el ser humano requieren de tiempo o de administración crónica, tales como el incremento en los niveles plasmáticos de triptofano, la disminución de la concentración de somatostatina en líquido cefalorraquídeo o los incrementos en la excreción urinaria de cortisol.

Así, la CBZ produce diversos efectos en una gran variedad de neurotransmisores, neuromoduladores, segundos mensajeros y sistemas peptidérgicos. Estos efectos se presentan en diferentes fases del tratamiento por lo que se pueden asociar a las distintas propiedades terapéuticas del fármaco. La falta de modelos animales de manía y de depresión hacen difícil relacionar los efectos psicotrópicos del medicamento con los mecanismos bioquímicos específicos, lo cual hace que el avance en esta área del conocimiento sea lento, al contrario de lo que ocurre con sus efectos anticonvulsivantes, para los cuales sí existen modelos animales.

Se espera que en un futuro próximo, el conocimiento de los mecanismos de acción de la CBZ en los trastornos afectivos sirva para comprender mejor la fisiopatología de estas enfermedades, y por otra parte, para diseñar o buscar fármacos más específicos para su tratamiento.

Es obvio que aún existen dificultades para obtener información clara acerca de los efectos psicotrópicos de la CBZ, sin embargo, es de gran importancia el determinar qué cuadros patológicos y qué tipo de pacientes pueden beneficiarse con su uso. Hasta el momento la experiencia demuestra que es un fármaco que puede ser de gran utilidad para el paciente psiquiátrico, y es indispensable conocer sus aplicaciones, su farmacocinética y la forma óptima de administrarlo.

BIBLIOGRAFIA

1. BALLENGER J C, POST R M: Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry*, 137:782-790, 1980.
2. BENASSI E, BO G P, COCITO L: Carbamazepine and cardiac conduction disturbances. *Ann Neurol*, 22:280-1, 1987.
3. BOURGEOIS M, DEGEILH B, ETCHEPARE J J: La carbamazepine en monotherapie dans les états maniaques: une serie de 15 malades. *Ann Med Psychol*, 145:439-446, 1987.
4. DALBY M A: Behavioral effects of carbamazepine. En: Penry J K, Daly D D (eds). *Advances in Neurology*. Raven Press, Nueva York 1975, págs. 331-341.
5. DELGADO-ESCUETA A V, TREIMAN D M, WALSH G O: The treatable epilepsies. *N Engl J Med*, 308:1576-83, 1983.
6. DODRILL C, BATZEL L: Interictal behavioral features of patients with epilepsy. *Epilepsia*, 27(Suppl 2):S64-S76, 1986.
7. DODSON W E: Carbamazepine in children. *Epilepsia*, 28(Suppl 3):S20-S24, 1987.
8. ELPHICK M: An open trial of carbamazepine in treatment-resistant bipolar and schizo-affective psychotics. *Br J Psychiatry*, 147:198-200, 1985.
9. FAWCETT J, KRAVITZ H M: The long-term management of bipolar disorders with lithium, carbamazepine, and antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 46:58-60, 1985.
10. GODDENSohn E S: The relevance of secondary epileptogenesis to the treatment of epilepsy: Kindling and the mirror focus. *Epilepsia*, 25(Suppl 2):S156-S168, 1984.
11. GOODMAN GILMAN A: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Goodman Gilman A, Goodman L S y cols. (eds) Mac Millan Publishing Co., Nueva York, 1985.
12. JANN M W, ERESHEFSKY L, SAKLAD S R: Effects of carbamazepine on plasma haloperidol levels. *J Clin Psychopharmacol*, 5(2):106-109, 1985.
13. KISHIMOTO A, OGYRA C: Long term prophylactic effects of carbamazepine in affective disorders. *Br J Psychiatry*, 143:327-331, 1983.
14. KWAMIE Y, PERSAD E, STANCER H: The use of carbamazepine as an adjunctive medication in the treatment of affective disorders: a clinical report. *Can J Psychiatry*, 29:605-608, 1984.
15. LERER B, MOORE N, MEYENDORFF E: Carbamazepine versus lithium in mania: a double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 48:89-93, 1987.
16. LEVY R H, KERR B M: Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. *J Clin Psychiatry*, 49(Suppl):58-61, 1988.
17. LIPINSKI J F, POPE H G Jr: Possible synergistic action between carbamazepine and lithium carbonate in the treatment of three acutely manic patients. *Am J Psychiatry*, 139:948-949, 1982.
18. LUCHINS D J: Carbamazepine for the violent psychiatric patient. *Lancet*, 1:766, 1983.

19. MACTICHAN J J, KUTT H: Carbamazepine En: *Individualizing Drug Therapy*. Taylor W J, Finn E A (eds). Gross Lowesen Frank Inc., Nueva York 1981, págs 2-25.
20. MATTES J A: Carbamazepine for uncontrolled rage outbursts. *Lancet*, II: 1164-1165, 1984.
21. MATTES J A: Psychopharmacology of temper outbursts. A review. *J Nerv Ment Dis*, 174:464-470, 1986.
22. MATTES J A: Carbamazepine vs propranolol for rage outbursts. *Psychopharmacology Bull*, 24(1):179-182, 1988.
23. MOSS G R, JAMES C R: Carbamazepine and lithium carbonate synergism in mania. *Arch Gen Psychiatry*, 40: 588-592, 1983.
24. NEPPE W M, TUCKER G J, WILENSKY A J: Introduction: Fundamentals of carbamazepine use in neuropsychiatry. *J Clin Psychiatry*, 49(Suppl):4-6, 1988.
25. NEPPE W M: Carbamazepine in non-responsive psychosis. *J Clin Psychiatry*, 49(Suppl):22-28, 1988.
26. PELLOCK J M: Carbamazepine side effects in children and adults. *Epilepsia*, 28(Suppl 3):864-870, 1987.
27. PLACIDI G F, LENZI A, LAZZERINE F: The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry*, 47:490-4, 1986.
28. POST R M, UHDE T W, BALLENGER J C, SQUILLACE K M: Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry*, 140:1602-1604, 1983.
29. POST R M, UHDE T W, ROY-BYRNE P P, JOFFE R T: Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry*, 143:29-34, 1986.
30. POST R M, UHDE T W, ROY-BYRNE P P, JOFFE R T: Correlates of antimanic response to carbamazepine. *Psychiatry Research*, 21:71-83, 1986.
31. POST R M: Time course of clinical effects of carbamazepine: Implications for mechanism of action. *J Clin Psychiatry*, 49(Suppl):35-46, 1988.
32. ROY BYRNE P P, JOFFE R T, UHDE T W, POST R M: Approaches to the evaluation and treatment of rapid-cycling affective illness. *British Journal of Psychiatry*, 145:543-550, 1984.
33. SCHAFFER C B, MUNGAS D, ROCKWELL E: Successful treatment of psychotic depression with carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol*, 5(4):233-5, 1985.
34. STEVENS J R: Interictal clinical manifestations of complex partial seizures. En: Penry J K, Daly D D (eds). *Advances in Neurology*. Vol 11, Raven Press, Nueva York, 1975, 85-103.
35. STEVENS J R: Psychiatric aspects of epilepsy. *J Clin Psychiatry*, 49(Suppl):49-57, 1988.
36. TRIMBLE M R: Carbamazepine and mood: evidence from patients with seizure disorders. *J Clin Psychiatry*, 49(Suppl):7-11, 1987.
37. UHDE T W, STEIN M B, POST R M: Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment of panic disorder. *Am J Psychiatry*, 145:1104-1109, 1988.
38. WHITMAN S, HERMANN B: Psychopathology in epilepsy: how great is the risk? *Biol Psychiatry*, 19:213-236, 1984.
39. WILDER B J, RANGEL R: Carbamazepine efficacy in adults. *Epilepsia*, 28(Suppl 3):S27-S28, 1987.

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

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