

11241

17  
29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA, PSICOLOGIA MEDICA Y SALUD MENTAL

LA CARBAMAZEPINA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME ORGANICO CEREBRAL  
MIXTO SECUNDARIO AL ABUSO DE INHALABLES: UN ENSAYO CLINICO  
CONTROLADO

TESINA  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA

PRESENTA  
DR. CARLOS ANTONIO HERNANDEZ AVILA

TUTOR  
DR. HECTOR A. ORTEGA SOTO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

PSICOLOGIA  
MEDICA  
DEPTO DE PSIQUIATRIA  
Y SALUD MENTAL  
U.N.A.M.

MÉXICO, D.F., FEBRERO DE 1991.



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

TEMA	PAGINA
INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	8
POBLACIÓN A ESTUDIAR.....	8
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....	9
MÉTODO.....	9
PROCEDIMIENTOS.....	10
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	21
REFERENCIAS.....	22

LA CARBAMAZEPINA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME ORGANICO  
CEREBRAL MIXTO SECUNDARIO AL ABUSO DE INHALABLES: UN ENSAYO  
CLINICO CONTROLADO

INTRODUCCION.

EL SINDROME ORGANICO CEREBRAL SECUNDARIO AL USO CRÓNICO DE INHALABLES ES UNA DE LAS ENTIDADES QUE CON MAYOR FRECUENCIA SE DIAGNOSTICAN EN EL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ. SI BIEN SU INCIDENCIA Y PREVALENCIA SON DESCONOCIDAS, DICHO FENÓMENO SE ENMARCA DENTRO DEL CONTEXTO DE LA FARMACODEPENDENCIA EN NUESTRO PAÍS, EL CUAL TIENE CARACTERÍSTICAS PARTICULARES. NO ALCANZA LAS PROPORCIONES ALARMANTES QUE SE DAN EN LOS EN LOS PAÍSES EN DESARROLLO, PERO SI SE NOS PRESENTA COMO UN PROBLEMA DE SALUD DE ALTO COSTO SOCIAL Y ECONÓMICO, DADAS LAS SEVERAS ALTERACIONES QUE SOBRE LA SALUD EJERCEN LAS DROGAS, PARTICULARMENTE SUS EFECTOS NOCIVOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

LA RECIENTEMENTE PUBLICADA ENCUESTA NACIONAL DE ADICCIONES (1) REVELÓ QUE EN EL PAÍS EXISTEN UN TOTAL DE 1,347,994 INDIVIDUOS QUE HAN CONSUMIDO UNA O MÁS DROGAS Y QUE REPRESENTAN EL 4.31% DE LA POBLACIÓN URBANA DEL PAÍS. DE ÉSTA, LOS HOMBRES JÓVENES (12 A 34 AÑOS) SON LOS MÁS AFECTADOS CON UNA PREVALENCIA TOTAL DE 7.90% Y ACTUAL DEL 1.70% DENTRO DE LAS TRES DROGAS MÁS CONSUMIDAS POR LA POBLACIÓN TOTAL ESTUDIADA SE ENCUENTRAN LOS

INHALABLES CON UN .66%, SUPERADOS POR LA MARIHUANA CON UN 2.56% Y LOS TRANQUILIZANTES CON UN 0.71%.

SIN EMBARGO OTROS ESTUDIOS REALIZADOS ENTRE LA POBLACIÓN ESTUDIANTIL QUE ACUDE A LOS COLEGIOS DE BACHILLERES (2) REVELAN UNA PREVALENCIA GLOBAL EN EL CONSUMO DE DROGAS DEL 13.6%. EN ESTE SENTIDO, LOS RESULTADOS DE UN ESTUDIO, LLEVADO A CABO EN 1980 (3) ENTRE ESTUDIANTES DE ENSEÑANZA MEDIA, INDICARON QUE LOS DISOLVENTES FUERON LAS DROGAS MÁS USADAS CON UNA PREVALENCIA DEL 4.4%. ASÍ MISMO DE 1976 A 1986 SE OBSERVARON INCREMENTOS SIGNIFICATIVOS EN EL USO EXPERIMENTAL DE INHALABLES. (4)

OTROS TRABAJOS INDICAN QUE EL 22% DE LOS MENORES SIN UN LUGAR FIJO DE RESIDENCIA SON INHALADORES CRÓNICOS. (5) EN 1984 EL PORCENTAJE DE PACIENTES ATENDIDOS POR INHALACIÓN DE SOLVENTES EN 32 CENTROS DE INTEGRACIÓN JUVENIL FUE DEL 26.5%. (6)

LOS INGREDIENTES ACTIVOS DE LOS INHALABLES INCLUYEN TOLUENO, ACETONA, BENCENO E HIDROCARBUROS HALOGENADOS. SE DISTINGUEN SUS EFECTOS AGUDOS CONDICIONADOS POR SU ACCIÓN DEPRESIVA CENTRAL DE LOS CRÓNICOS, OBSERVÁNDOSE DAÑO DIRECTO E IRREVERSIBLE DEL HÍGADO Y RIÑONES POR BENCENO E HIDROCARBUROS HALOGENADOS. TAMBIÉN SE HA REPORTADO NEUROPATÍA PERIFÉRICA. SE DEBE CONSIDERAR EL DAÑO NEUROMUSCULAR Y CEREBRAL PERMANENTE DEBIDO A QUE LOS INHALABLES CONTIENEN ALTAS CONCENTRACIONES DE COBRE, ZINC Y METALES PESADOS.

LOS REPORTES SOBRE ATROFIA CEREBRAL Y DETERIORO MOTOR CRÓNICO SON BASICAMENTE EN RELACIÓN A LA INHALACIÓN DE TOLUENO. (7)

SE HA ENCONTRADO QUE EL RENDIMIENTO DE LOS INHALADORES CRÓNICOS, AL APLICARSELES LA BATERIA DE HALSTEAD REITAN, SE ENCUENTRA DISMINUIDO SIGNIFICATIVAMENTE EN COMPARACIÓN A SUS CONTROLES, CON DETERIORO DEL CONTROL MOTOR FINO, ATENCIÓN, CAPACIDAD Y COORDINACIÓN VISO-MOTRIZ. (8)

EN EL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ SE HA OBSERVANDO CON FRECUENCIA EN PACIENTES INHALADORES CRÓNICOS LA PRESENCIA DE UN SÍNDROME ORGÁNICO CEREBRAL DELIRANTE Y ALUCINATORIO, CUYO MANEJO SE HACE HABITUALMENTE CON NEUROLÉPTICOS.

SIN EMBARGO LA APARICIÓN DE UN SÍNDROME PARKINSÓNICO, ACATISIA, DISTONIA DE TORSIÓN Y DISQUINESIA TARDÍA COMPLICAN Y ENTORPECEN EL TRATAMIENTO DE ESTE CUADRO, (9) SIENDO UNA CAUSA DE ABANDONO Y DISCONTINUACIÓN FRECUENTE DEL MEDICAMENTO. (10)

SE HAN REPORTADO COMO FACTORES QUE INCREMENTAN IMPORTANTEMENTE LA PRESENCIA DE DICHS SÍNTOMAS, EL USO DE NEUROLÉPTICOS POTENTES EN PACIENTES AÑOSOS O CON DAÑO CEREBRAL PREEXISTENTE A DOSIS ALTAS. (11,12)

LA PREVALENCIA EN LA LITERATURA MUNDIAL DE SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES SE REPORTA PARA EL PARKINSONISMO DE 20%, PARA LA DISTONIA DE 4% Y PARA LA ACATISIA DE 20% (9). SIN EMBARGO PARECE SER QUE ESTA ES MÁS ALTA EN NUESTRO MEDIO, ENCONTRÁNDOSE POR ORTEGA Y COLS.(13) EN PACIENTES DEL FRAY BERNARDINO ALVAREZ PREVALENCIAS PARA PARKINSONISMO DEL 70%, PARA DISTONIA DEL 20% Y PARA ACATISIA DEL 65%.

DADO LO ANTERIOR, ES DESEABLE LA BÚSQUEDA DE ALTERNATIVAS DE MANEJO FARMACOLÓGICO. EN ESE SENTIDO LOS MÉDICOS DE DICHO HOSPITAL HAN OBSERVADO QUE LA CARBAMAZEPINA CONTROLA ADECUADAMENTE EL CUADRO PSICÓTICO SECUNDARIO A UN S.O.C. POR USO CRÓNICO DE INHALABLES. Y PUESTO QUE NO PRODUCE SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES SEVEROS, SE UTILIZA CADA VEZ MÁS. SIN EMBARGO SE TRATA DE MERAS OBSERVACIONES AISLADAS QUE REQUIEREN SER CONFIRMADAS CON UN ESTUDIO CONTROLADO.

#### **ANTECEDENTES.**

DESDE LOS PRIMEROS REPORTES SOBRE EL USO DE LA CARBAMAZEPINA EN LA EPILEPSIA EN 1963,(14) LORGE 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 (15,16) 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 TENDIAN A MEJORAR O A RESOLVERSE.

LA EVIDENCIA DE LA EFICACIA CLÍNICA DE LA CARBAMAZEPINA EN UNA SERIE DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS HA SIDO REVISADA POR POST (17,18,19,20) EN 1986 CON UNA SERIE DE 17 ESTUDIOS CON 254 PACIENTES CON TRASTORNO MANIACO AGUDO, ENCONTRANDO UNA MEJORÍA EN EL 60% DE LEVE A MODERADA CUANDO RECIBÍAN CARBAMAZEPINA.

OTRA SERIE DE ESTUDIOS (21,22) MOSTRÓ SU UTILIDAD COMO AGENTE PROFILÁCTICO EN EL MANEJO A LARGO PLAZO DE LA ENFERMEDAD MANIACA DEPRESIVA. TAMBIÉN SE HA SUGERIDO UN EFECTO DE LA CARBAMAZEPINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN, (23) PERO QUE REQUIERE SER VALORADO ADECUADAMENTE. PARECE SER QUE LA DEPRESIÓN BIPOLAR RESPONDE MEJOR A LA CARBAMAZEPINA QUE LA UNIPOLAR.

KLEIN Y LENZI (24,25) (1981 Y 1986 RESPECTIVAMENTE) DEMOSTRARON LA UTILIDAD DE LA CARBAMAZEPINA EN CONJUNCIÓN CON NEUROLÉPTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS ESQUIZOAFECTIVOS, PERMITIENDO EL USO DE DOSIS MENORES DE NEUROLÉPTICO Y MEJORANDO LA CONDUCTA AGRESIVA. MÁS AÚN, SE HA REPORTADO SU UTILIDAD EN EL TRASTORNO DE LA PERSONALIDAD

LIMÍTROFE Y SUS DESCONTROLES CONDUCTUALES (26) Y QUIZÁ EN ALGUNOS SÍNDROMES ANSIOSOS. (27)

POST SUGIERE QUE DICHO FÁRMACO PUEDE TENER UN EFECTO ANTIAGRESIVO INDEPENDIENTEMENTE DEL DIAGNÓSTICO PSIQUIÁTRICO. (17,28) POR OTRO LADO EXISTEN EN LA LITERATURA DIVERSOS REPORTES SOBRE EL EFECTO TERAPEÚTICO DE LA CARBAMAZEPINA EN PACIENTES CON SÍNDROMES ORGÁNICOS CEREBRALES DE DIVERSA ETIOLOGÍA. ASÍ RAYMOND (1986) REPORTÓ SU UTILIDAD EN SOC CON CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS SECUNDARIAS A INFARTOS CEREBRALES. (29) McALLISTER (1985) LO REPORTÓ EN LA ENFERMEDAD DEL LÓBULO FRONTAL Y TRASTORNO PSIQUIÁTRICO PRIMARIO ENCONTRANDO MARCADA MEJORÍA, (30) Y STEWART (1985) OBSERVÓ SU EFICACIA EN EL SÍNDROME DE KLUVER BUCY. (31)

RECIENTEMENTE DIETRICH Y COLS. (32) HALLARON EN 28 PACIENTES PSIQUIÁTRICOS, QUE RESPONDIERON NOTORIAMENTE A LA CARBAMAZEPINA, EVIDENCIA DE DAÑO DEL SNC, HISTORIA FAMILIAR DE EPILEPSIA O CAMBIOS MENTALES TÍPICOS DE LA EPILEPSIA O UN SÍNDROME DEL LÓBULO TEMPORAL.

PARA EXPLICAR SU EFICACIA SE HA INVOCADO UNA PARTICULAR AFINIDAD POR LAS ESTRUCTURAS LÍMBICAS, (33) DE HECHO ES EL ANTICONVULSIVO MÁS EFECTIVO PARA SUPRIMIR LAS DESCARGAS FOCAL AMIGDALINAS, (34) ASÍ COMO LA POSTDESCARGA ELECTRICAMENTE INDUCIDA DE LAS PROYECCIONES DEL HIPOCAMPO Y AMÍGDALA. (35) LA CARBAMAZEPINA ES PARTICULARMENTE ACTIVA EN LAS PREPARACIONES DE

## **KINDLING AMIGDALINO. (36)**

COMO PUEDE INFERIRSE POR LA INFORMACIÓN PRESENTADA, LA CARBAMAZEPINA PARECE SER UN AGENTE EFICAZ EN UNA VARIEDAD DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS, HABIENDO FUERTE EVIDENCIA DE SU UTILIDAD EN EL MANEJO DE SÍNDROMES ORGÁNICOS CEREBRALES CON SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA. SIN EMBARGO EL NÚMERO DE PACIENTES QUE SE HAN ESTUDIADO ES RELATIVAMENTE BAJO, CARECIÉNDOSE DE ESTUDIOS CONTROLADOS, POR LO QUE DECIDIMOS REALIZAR EL PRESENTE ESTUDIO.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO HABITUAL DEL SÍNDROME ORGÁNICO CEREBRAL SECUNDARIO AL ABUSO DE INHALABLES CON NEUROLÉPTICOS, CONLLEVA UN NÚMERO IMPORTANTE DE EFECTOS COLATERALES Y UN ALTO RIESGO DE COMPLICACIONES TARDÍAS; POR TANTO, ES DESEABLE EXPLORAR OTRAS ALTERNATIVAS, UNA DE LAS QUE SE HAN PROPUESTO ES LA CARBAMAZEPINA.

AUNQUE EXISTEN EVIDENCIAS DE LA UTILIDAD DE ESTA DROGA EN EL MANEJO DE DIVERSOS SÍNDROMES ORGÁNICOS CEREBRALES, EL NÚMERO DE PACIENTES ESTUDIADOS ES BAJO, Y EN EL CASO DE LOS INHALABLES NO EXISTEN TRABAJOS AL RESPECTO. EN ESTE CONTEXTO PLANTEAMOS REALIZAR UN ESTUDIO CONTROLADO DE ESTE ANTICONVULSIVANTE COMPARADO CON EL MANEJO HABITUAL.

## OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.

- DETERMINAR LA EFICACIA DE LA CARBAMAZEPINA VS. HALOPERIDOL EN EL CONTROL DE LA SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA EN PACIENTES CON UN SÍNDROME ORGÁNICO CEREBRA SECUNDARIO AL ABUSO DE SUSTANCIAS INHALABLES.
- DETERMINAR LA RELACIÓN EXISTENTE ENTRE RESPUESTA ANTIPSICÓTICA Y NIVELES SÉRICOS DE LAS DROGAS.
- DETERMINAR LA RELACIÓN EXISTENTE ENTRE UN INDICADOR DE ANTAGONISMO DE SISTEMAS DOPAMINÉRGICOS (NIVELES SÉRICOS DE PROLACTINA) Y RESPUESTA ANTIPSICÓTICA.

## POBLACION A ESTUDIAR

SE ESTUDIÓ A LA POBLACIÓN CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME ORGÁNICO CEREBRAL MIXTO (DELIRANTE Y ALUCINATORIO) SECUNDARIO AL ABUSO DE INHALABLES, QUE ACUDE AL HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ALVAREZ PARA SU ATENCIÓN.

LA POBLACIÓN DE LA QUE SE TOMÓ LA MUESTRA FUERON TODOS AQUELLOS SUJETOS QUE ACUDIERON AL MENCIONADO HOSPITAL EN FORMA CONSECUTIVA Y QUE SATISFACIAN LOS SIGUIENTES REQUISITOS:

- ENTRE 18 Y 50 AÑOS DE EDAD.
- CUALQUIER SEXO.
- QUE REUNIERAN LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL DSM III.
- AUSENCIA DE ENFERMEDAD FÍSICA (DETERMINADA POR LA HISTORIA CLÍNICA Y EXÁMENES DE LABORATORIO DE RUTINA).
- 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 INFORMADO FIRMADA POR EL PACIENTE Y/O EL FAMILIAR.

## **DISEÑO DE LA INVESTIGACION.**

SE SIGUIÓ UN DISEÑO DOBLE CIEGO, ES DECIR, FUE UN ESTUDIO PROSPECTIVO, LONGITUDINAL Y CONTROLADO.

## **METODO.**

SE COLECTÓ UNA MUESTRA DE 40 PACIENTES REFERIDOS POR EL SERVICIO DE URGENCIAS QUE REUNÍAN LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN, YA MENCIONADOS EN EL APARTADO DE POBLACIÓN A ESTUDIAR. LOS SUJETOS FUERON INTERNADOS; SE LES REALIZARON EXÁMENES DE LABORATORIO DE

RUTINA Y SE ASIGNARON, MEDIANTE UNA TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS, A UNO DE LOS GRUPOS: CBZ O HLP. LA MEDICACIÓN SE ADMINISTRÓ CONFORME SE SEÑALA EN EL APARTADO DE PROCEDIMIENTO. INMEDIATAMENTE ANTES DE QUE SE INICIARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SE REALIZÓ UNA EVALUACIÓN CON LAS ESCALAS BREVE DE APRECIACIÓN PSIQUIÁTRICA (BPRS), (37) Y DE DIMASCIO (38) PARA SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES.

CADA SUJETO SE EVALUÓ POR LO MENOS UNA VEZ A LA SEMANA CON ESTAS MISMAS ESCALAS A LO LARGO DE TODO EL ESTUDIO, POR DOS INVESTIGADORES CIEGOS A LA MEDICACIÓN. COINCIDENTE CON CADA EVALUACIÓN, SE TOMÓ UNA MUESTRA SANGUÍNEA PARA CUANTIFICACIÓN DE NIVELES SÉRICOS DE MEDICAMENTO (NO REPORTADOS EN ESTE DOCUMENTO).

## **PROCEDIMIENTOS**

### **SELECCION DE PACIENTES.**

SE PROPORCIONÓ A LOS MÉDICOS DEL SERVICIO DE URGENCIAS LA INFORMACIÓN GENERAL ACERCA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES A PARTICIPAR EN ESTE PROYECTO Y SE LES PIDIÓ QUE CUANDO LOS DETECTARAN AVISARAN AL INVESTIGADOR. POSTERIORMENTE, ÉSTE SE TRANSLADABA AL SERVICIO DE URGENCIAS EN DONDE REALIZABA UNA EVALUACIÓN DE LOS CANDIDATOS, MEDIANTE UNA ENTREVISTA NO ESTRUCTURADA, QUE SI SATISFACIA LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-III (39) PARA SÍNDROME ORGÁNICO CEREBRAL MIXTO SECUNDARIO AL

ABUSO DE INHALABLES Y LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN SEÑALADOS EN EL APARTADO DE POBLACIÓN A ESTUDIAR (INCLUYENDO LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO), EL PACIENTE SE HOSPITALIZABA.

UNA VEZ INTERNADO EL SUJETO, SE TOMABA UNA MUESTRA SANGUÍNEA PARA ANÁLISIS DE LABORATORIO DE RUTINA (BIOMETRÍA HEMÁTICA, QUÍMICA SANGUÍNEA, PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO). SI LOS RESULTADOS SE ENCONTRABAN DENTRO DE LÍMITES NORMALES, PARA EL LABORATORIO DEL HOSPITAL, EL ENFERMO ERA ASIGNADO A ALGUNO DE LOS GRUPOS.

#### **- ASIGNACION DE PACIENTES.**

SE REALIZÓ UN SORTEO MEDIANTE UNA TABLA DE NÚMEROS ALEATORIOS. LOS SUJETOS RECIBIERON UN NÚMERO PROGRESIVO QUE CORRESPONDÍA, A SU VEZ, A UN NÚMERO ALEATORIO QUE DETERMINÓ EL GRUPO DE TRATAMIENTO AL QUE SE ASIGNÓ. EL SORTEO SE LLEVÓ A CABO PREVIO A LA SELECCIÓN POR UN INVESTIGADOR AJENO A ESTA.

#### **- ESQUEMA DE MEDICACION.**

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 ó 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, ESTO NO SE MODIFICÓ DURANTE

LOS DÍAS 1-4. SI EN LA EVALUACIÓN DEL DÍA 8 SE OBSERVABA UNA DISMINUCIÓN >25% EN EL PUNTAJE TOTAL DEL BPRS COMPARADO CON LA BASAL, EL PACIENTE SEGUÍA RECIBIENDO LA MISMA CANTIDAD DE MEDICAMENTO DURANTE 4 SEMANAS, AL TÉRMINO DE LAS CUALES SE DABA POR CONCLUIDO EL ESTUDIO.

EN CASO CONTRARIO (DISMINUCIÓN EN EL PUNTAJE DEL BPRS <25%) SE AUMENTABA 1 CÁPSULA AL DÍA. LOS INCREMENTOS PODÍAN INDICARSE CADA 4 DÍAS HASTA QUE SE OBTENÍA LA RESPUESTA DESEADA O SE ALCANZABA LA DOSIS MÁXIMA. ÉSTA SE ADMINISTRARON DURANTE 4 SEMANAS, CON LO QUE SE FINALIZABA EL ESTUDIO.

#### **- EVALUACIONES CLÍNICAS.**

LAS EVALUACIONES DIAGNÓSTICAS 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 SATISFACIA O NO LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

LA EVALUACIÓN BASAL SE REALIZÓ POR DOS INVESTIGADORES, CIEGOS AL GRUPO AL QUE PERTENECÍA EL PACIENTE, INMEDIATAMENTE ANTES DE QUE SE ADMINISTRARA LA PRIMERA DOSIS. SE CALIFICARON A LOS PACIENTES CON LAS ESCALAS BPRS Y DIMASCIO, ENTRE LAS 8:00 Y

9:00 A.M.

LA PRIMERA EVALUACIÓN SUBSECUENTE SE LLEVÓ A CABO EL DÍA 8, A LA MISMA HORA QUE LA BASAL. 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 ÚLTIMA DOSIS. CUANDO SE OBSERVABA UNA DISMINUCIÓN >25% EN EL PUNTAJE DEL BPRS CON RESPECTO A LA BASAL, SE REPETÍA SUBSECUENTEMENTE, EN LAS MISMAS CONDICIONES, CADA 7 DÍAS POR 4 OCASIONES.

SI LA DISMINUCIÓN EN EL PUNTAJE DEL BPRS ERA <25%, SE REALIZABAN EVALUACIONES CADA 4 DÍAS HASTA QUE SE ALCANZABA LA DISMINUCIÓN REQUERIDA O LA DOSIS MÁXIMA. A PARTIR DE ESTE MOMENTO SE EFECTUABAN VALORACIONES CADA 7 DÍAS EN LAS MISMAS CONDICIONES DURANTE 4 SEMANAS.

#### **= MEDICACION CONCOMITANTE.**

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 TERAPEÚTICO.

SI LAS CALIFICACIONES EN LA ESCALA DE DIMASCIO ERAN MAYORES DE 2 SE ADMINISTRABA BIPERIDEN 8 MG AL DÍA DIVIDIDO EN 2 TOMAS. ESTOS DATOS SE CONSIGNABAN EN LA CÉDULA DE CADA PACIENTE.

NO ESTABA PERMITIDO ADMINISTRAR ALGÚN OTRO MEDICAMENTO; EN CASO DE QUE FUERA NECESARIO SE DABA DE BAJA AL PACIENTE Y SE CONSIDERABA FRACASO.

TODOS AQUELLOS PACIENTES QUE SALÍAN DEL ESTUDIO QUEDABAN BAJO LA RESPONSABILIDAD DEL MÉDICO QUE SE LES ASIGNABA POR EL HOSPITAL, QUIEN DECIDÍA LA CONDUCTA A SEGUIR EN CADA CASO PARTICULAR.

### **ANÁLISIS DE RESULTADOS.**

SE UTILIZARON LOS ESTADÍSTICOS CONVENIENTES PARA CADA VARIABLE, SEGÚN LLENARAN O NO LOS REQUISITOS TÉCNICOS (DISTRIBUCIÓN NORMAL Y HOMOCEASTICIDAD). SE EMPLEARON ESTADÍSTICOS PARAMÉTRICOS PARA CONTRASTE (ANÁLISIS DE VARIANZA PARA MEDIDAS REPETIDAS) Y ASOCIACIÓN (ÍNDICES DE CORRELACIÓN). EL NIVEL DE SE FIJÓ EN 0.05%.

### **RESULTADOS.**

SE ESTUDIARON 40 PACIENTES DEL SEXO MASCULINO CON UNA EDAD PROMEDIO DE 24.8 +/-4.5 AÑOS. TODOS CON HISTORIA DE ABUSO CRÓNICO DE INHALABLES (119 +/- 81.3 MESES). CUATRO PACIENTES (10%) MOSTRARON ANORMALIDADES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS COMPATIBLES CON LA PRESENCIA DE DAÑO ORGÁNICO CEREBRAL. LOS HALLAZGOS FUERON:

ACTIVIDAD LENTIFICADA DEL TIPO DE ONDAS TETHA DIFUSAS EN DOS DE ELLOS Y ANORMALIDADES FOCALIZADAS EN LA REGIÓN TEMPORAL POSTERIOR DERECHA EN UNO Y EN EL HEMISFERIO IZQUIERDO EN EL OTRO.

LA DOSIS MEDIA EMPLEADA EN EL GRUPO CBZ FUE DE 920 +/- 336.5 MG Y DE 21.7 +/- 10.6 MG PARA EL GRUPO DE HLP.

UN TOTAL DE 9 PACIENTES (22%) SALIERON DEL ESTUDIO POR PRESENTAR CUADROS DE AGITACIÓN PSICOMOTRIZ.

DE LOS PACIENTES ASIGNADOS AL GRUPO CON CBZ, 4 (20%) FUERON DADOS DE BAJA DE LA INVESTIGACIÓN POR HABER PRESENTADO EPISODIOS DE AGITACIÓN, LO MISMO QUE 5 (25%) DE LOS QUE PERTENECÍAN AL GRUPO DE HLP.

LOS SUJETOS DEL GRUPO DE CBZ DEJARON EL PROTOCOLO CON PUNTAJES MAYORES EN EL BPRS (23.7 +/- 1.3 vs. 10.6 +/- 6.9;  $T=3.7$ ,  $P<0.02$ ) Y CON PORCENTAJES MENORES DE MEJORÍA (16.5 +/- 9.3% vs. 53.2 +/- 26.2%;  $T=2.634$   $P=0.02$ ), QUE LOS DEL GRUPO HLP. ADEMÁS, LOS INDIVIDUOS DEL GRUPO DE CBZ MOSTRARON UNA TENDENCIA A SER SACADOS DEL ESTUDIO MÁS TARDIAMENTE EN COMPARACIÓN CON AQUELLOS DEL GRUPO DE HLP (23 +/- 8.6 DÍAS vs. 13.4 +/- 6.9 DÍAS;  $T=1.854$ ,  $P=0.1$ ).

LA SEVERIDAD DE LA SINTOMATOLOGÍA FUE SIMILAR EN AMBOS GRUPOS (X BPRS CBZ: 25.9 +/- 8.7 vs. HLP: 24.1 +/- 5.9,  $P=NS$ ) AL

## INICIO DEL ESTUDIO.

EL ANOVA DE UN FACTOR PARA MEDIDAS REPETIDAS MOSTRÓ UN COMPORTAMIENTO SIMILAR DE LOS GRUPOS ( $F(7,237)=0.333$ ,  $P=0.937$ ), CON UNA MEJORÍA SIGNIFICATIVA A LO LARGO DEL TIEMPO ( $F(7,237)=14.93$ ,  $P<0.0001$ ). ESTO SE PRODUJO DESDE LA PRIMERA SEMANA (X PRS CBZ:  $17.4 \pm 7.9$ ; HLP  $16.6 \pm 6.1$ ). (GRAFICA 1)

EN CONTRASTE, LOS PUNTAJES DE LA ESCALA DE DIMASCIO PARA SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES DIFIRIERON SIGNIFICATIVAMENTE ENTRE LOS GRUPOS ( $F(1,237)=160.02$ ,  $P<0.0001$ ). CON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN EL COMPORTAMIENTO DE LOS GRUPOS A LO LARGO DEL TIEMPO ( $F(7,237)=6.667$ ,  $P<0.0001$ ) Y EN LOS PUNTAJES FINALES (CBZ:  $0.714 \pm 1.113$  vs. HLP:  $4.310 \pm 2.872$ ,  $P=0.0069$ ). (GRÁFICA 2)

EN CUANTO A LOS NO RESPONDEDORES, SOLO 1 PACIENTE (5%) DEL GRUPO DE HLP NO MOSTRÓ UNA MEJORÍA MAYOR DEL 25% EN LOS PUNTAJES DEL BPRS A LO LARGO DEL ESTUDIO, EN COMPARACIÓN CON EL GRUPO DE CBZ DONDE 4 PACIENTES (20%) NO ALCANZARON DICHO PORCENTAJE, SIENDO 3 DE ELLOS SEPARADOS DEL ESTUDIO POR PRESENTAR AGITACIÓN PSICOMOTRIZ. NO OBSTANTE LA DIFERENCIA EN LAS PROPORCIONES NO ES SIGNIFICATIVA (P DE FISHER =0.17).

POR LO QUE TOCA A LAS COMPLICACIONES INDESEABLES DE LA MEDICACIÓN, EN EL GRUPO DE CBZ UN PACIENTE PRESENTÓ UN CUADRO URTICARIFORME ALREDEDOR DE LA QUINTA EVALUACIÓN QUE AMERITÓ LA

# SEVERIDAD DE SINTOMAS PSIQUIATRICOS

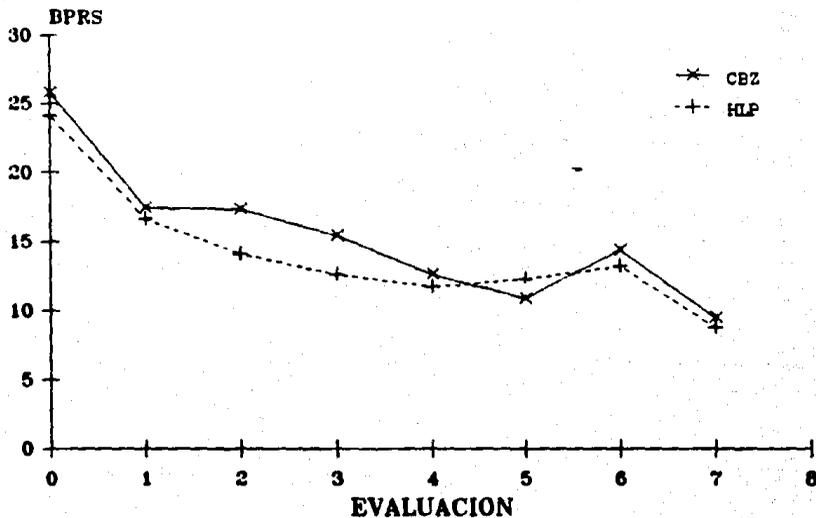


Figura 1

# SEVERIDAD DE SINTOMAS EXTRAPIRAMIDALES

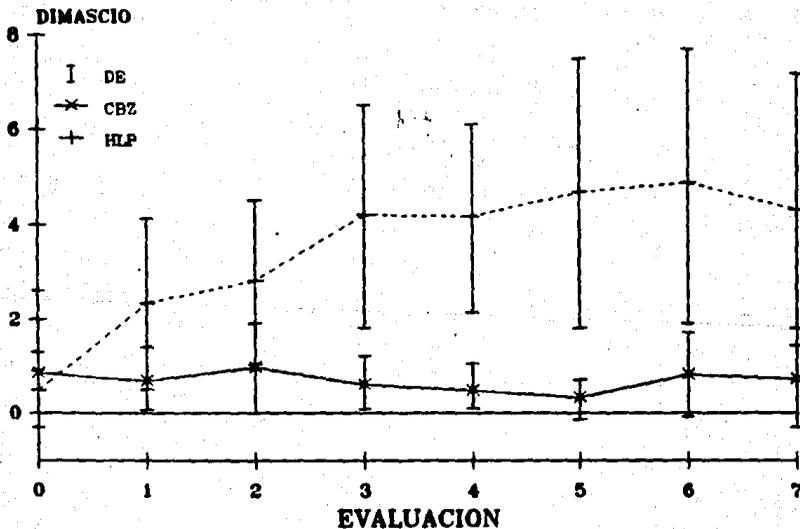


Figura 2

SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO. MIENTRAS QUE EN EL GRUPO DE HLP UN PACIENTE PRESENTÓ UN CUADRO CONFUSIONAL ASOCIADO CON LA ADMINISTRACIÓN DE BIPERIDEN A LA DOSIS DE 6 MG AL DÍA Y QUE CEDIÓ CON LA DISMINUCIÓN DEL ANTICOLINÉRGICO.

NUEVE PACIENTES DEL GRUPO DE CBZ (45%) REQUIRIERON DE LA APLICACIÓN DE HLP PARA EL CONTROL DE CUADROS DE AGITACIÓN (9.4 +/- 1.6 MG). EN CONTRASTE CON CUATRO DEL GRUPO HLP (20%) (7.5 +/- 2.8 MG). SIN EMBARGO, NUEVAMENTE AL APLICARSELES LA PRUEBA DE FISHER A DICHAS DIFERENCIAS ÉSTAS NO FUERON SIGNIFICATIVAS ( $p=0.08$ ).

## DISCUSION

ENCONTRAMOS EN NUESTRO ESTUDIO QUE EL SOC MIXTO SECUNDARIO AL ABUSO DE INHALABLES ES UNA ENTIDAD QUE SE PRESENTA PRINCIPALMENTE EN ADULTOS JÓVENES (18-38 AÑOS), DEL SEXO MASCULINO Y CON UNA LARGA HISTORIA DE ABUSO DE INHALABLES. COINCIDIENDO CON LA EVIDENCIA MOSTRADA POR LA ENCUESTA NACIONAL DE ADICCIONES (1) EN CUANTO AL GRUPO DE EDAD Y SEXO MÁS FRECUENTEMENTE AFECTADO (MASCULINOS DE 12-34 AÑOS). ES OBSERVABLE EN LOS INDIVIDUOS DE NUESTRA MUESTRA LA TENDENCIA A TENER MÁS EDAD, REFLEJANDO QUIZÁ EL HECHO DE QUE LA MAYORÍA DE LOS INDIVIDUOS ESTUDIADOS ERAN INHALADORES CRÓNICOS Y PACIENTES DE UN HOSPITAL PARA ADULTOS.

EL IMPACTO DEL ABUSO CRÓNICO DE LOS INHALABLES SOBRE EL SNC SE EVIDENCIÓ POR LA PRESENCIA DE ANORMALIDADES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS SUGERENTES DE DAÑO EN CUATRO DE LOS PACIENTES. SIN EMBARGO, LLAMA LA ATENCIÓN QUE NO FUERA MÁS FRECUENTE LA APARICIÓN DE ALTERACIONES NEUROLÓGICAS, TOMANDO EN CUENTA LO INTENSO Y PROLONGADO DEL ABUSO. ÉSTO PODRÍA HACER SUPONER QUE LAS ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS OBSERVADAS EN DICHS INDIVIDUOS SE DEBIERAN, MÁS QUE A LOS EFECTOS NEUROTÓXICOS DE LOS INHALABLES, A UN FENÓMENO DE **KINDLING** QUÍMICO SOBRE LAS ESTRUCTURAS LÍMBICAS DEL SNC, COMO HA SIDO SUGERIDO PARA LOS SÍNDROMES DE ABSTINENCIA POR ALCOHOL. (41)

COMO SE ESPERABA, TANTO LOS PACIENTES QUE RECIBIERON CBZ COMO A LOS QUE SE LES ADMINISTRÓ HLP MOSTRARON UNA RESPUESTA ANTIPSICÓTICA ADECUADA A LO LARGO DE LAS EVALUACIONES, CON UN CURSO PARALELO, COMO SE DESPRENDE DE LA AUSENCIA DE UNA INTERACCIÓN SIGNIFICATIVA EN EL ANOVA.

LLAMA LA ATENCIÓN EL HECHO DE QUE ESTA RESPUESTA SE PRESENTÓ DESDE LA PRIMERA SEMANA, A DIFERENCIA DE OTROS TRANSTORNOS EN DONDE LA RESPUESTA ANTIPSICÓTICA A LOS NEUROLÉPTICOS SE PRESENTA HASTA DESPUÉS DE 3-4 SEMANAS DE TRATAMIENTO. UNA EXPLICACIÓN POSIBLE ES QUE EL MECANISMO MEDIANTE EL CUAL LA CARBAMAZEPINA ESTÁ ACTUANDO ES A TRAVÉS DE LA INHIBICIÓN DE LAS MANIFESTACIONES DEL **KINDLING**; ESTA TENDRÍA LUGAR CUANDO SE ALCANZAN NIVELES

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

SÉRICOS ESTABLES DEL MEDICAMENTO, AL FINAL DE LA PRIMERA SEMANA.

SIN EMBARGO ÉSTO NO EXPLICA PORQUE EN EL GRUPO DE HLP TAMBIÉN SE PRESENTÓ UNA MEJORÍA DRAMÁTICA IGUALMENTE DESDE LA PRIMERA SEMANA. AL CONTRARIO, SE HA DESCRITO AMPLIAMENTE EN LA LITERATURA(41) EL POTENCIAL EPILEPTÓGENO DE LOS NEUROLÉPTICOS. UNA POSIBILIDAD ES QUE LA LENTIFICACIÓN PSICOMOTRIZ, LA SEDACIÓN Y EL CONTROL DE LOS CUADROS DE AGITACIÓN EN LOS PACIENTES QUE RECIBÍAN HLP PUDIERAN HABER INFLUIDO EN LA DISMINUCIÓN DE LOS PUNTAJES DEL BPRS; ES DECIR, QUE EL EFECTO FUERA COMO EL DE **GAMISA DE FUERZA QUÍMICA** Y NO PROPIAMENTE UNA MEJORÍA DE LOS SÍNTOMAS DELIRANTES Y ALUCINATORIOS LO QUE REFLEJARA ESTE FENÓMENO. SE REQUIERE DE UN ANÁLISIS MÁS DETALLADO DE LOS PUNTAJES PARCIALES DEL BPRS Y DE LA ESCALA DE DIMASCIO PARA DESCARTAR LO ANTERIOR.

SE DEBE TOMAR EN CUENTA LA POSIBILIDAD DE QUE LA MEJORÍA EN AMBOS GRUPOS HUBIERA SIDO CONDICIONADA POR FACTORES AJENOS AL TRATAMIENTO, COMO EL INTERNAMIENTO MISMO. POR LO QUE SERÍA RECOMENDABLE AMPLIAR LAS COMPARACIONES CON UN GRUPO QUE RECIBIERA PLACEBO.

EN CUANTO A LA FRECUENCIA DE NO RESPONDEDORES EN NUESTRO ESTUDIO, ÉSTA NO FUE MAYOR A LA REPORTADA POR OTROS AUTORES (5-36%) (19,24,28). Y LA DIFERENCIA ENTRE LOS GRUPOS NO ALCANZÓ LA SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA.

POR OTRO LADO, LA PRESENCIA DE PACIENTES CON CUADROS DE AGITACIÓN PSICOMOTRIZ, QUE MOTIVÓ SU BAJA, PUDO HABER OBEDECIDO A DIFERENTES RAZONES EN AMBOS GRUPOS: MIENTRAS QUE EN EL DE CBZ SOLO UNO DE LOS CUATRO PACIENTES QUE ABANDONARON POR AGITACIÓN HABÍA ALCANZADO UN PORCENTAJE DE MEJORÍA MAYOR AL 25%, EN EL GRUPO DE HLP LOS 5 PACIENTES CON CUADROS DE AGITACIÓN TENÍAN PORCENTAJES DE MEJORÍA SUPERIORES AL 25%. ESTO PODRÍA HACERNOS PENSAR QUE LOS PACIENTES AGITADOS DEL GRUPO CON CBZ CURSABAN CON UNA EXACERBACIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA PSICÓTICA Y QUE SE TRATABA DE NO RESPONDEDORES. EN CONTRASTE, EN EL GRUPO DE HLP LA AGITACIÓN APARECIÓ EN EL CONTEXTO DE UNA DISMINUCIÓN DE LA SEVERIDAD DEL CUADRO PSICÓTICO Y QUIZÁS LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES SEVEROS -COMO LOS OBSERVADOS EN ESTOS PACIENTES- PARTICULARMENTE LA ACATISIA, PUDIERAN HABER CONDICIONADO TAL SITUACIÓN COMO LO HAN OBSERVADO OTROS AUTORES. (42)

POR OTRO LADO, SE HAN DESCRITO RESPUESTAS PARADÓJICAS A LA ADMINISTRACIÓN DE CBZ, CON AGRAVAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS Y CUADROS CONFUSIONALES. (43) TAMBIÉN ÉSTO PODRÍA EXPLICAR LA AGITACIÓN PSICOMOTRIZ EN LOS PACIENTES QUE RECIBÍAN ESTE FÁRMACO.

PARA CORROBORAR LO ANTERIOR SE REQUIERE DE UN ANÁLISIS DE LOS NIVELES SÉRICOS DEL MEDICAMENTO Y DE LOS PUNTAJES EN LAS DOS ESCALAS EMPLEADAS.

FINALMENTE SERÍA DESEABLE LA REALIZACIÓN DE MÁS ESTUDIOS CON MUESTRAS MÁS AMPLIAS CON GRUPOS CONTROL PLACEBO A FIN DE CONFIRMAR NUESTRAS OBSERVACIONES, ASÍ COMO EL DE EXPLORAR OTROS ANTICONVULSIVOS QUE, COMO EL VALPROATO, HAN MOSTRADO SU UTILIDAD EN PSIQUIATRÍA. (44)

## CONCLUSIONES.

- EL EFECTO ANTIPSICÓTICO DE LA CBZ ES SIMILAR AL DEL HLP EN EL MANEJO DEL SÍNDROME ORGÁNICO CEREBRAL POR INHALABLES, POR LO QUE SE PROPONE COMO UN TRATAMIENTO DE PRIMERA ELECCIÓN EN EL MANEJO DE ESTA ENTIDAD, DADA LA SEVERIDAD E INTENSIDAD DE LOS EFECTOS COLATERALES ADVERSOS QUE ACARREA EL USO DE NEUROLÉPTICOS.

## REFERENCIAS:

1. MEDINA MORA M.E., TAPIA CONYER R., SEPÚLVEDA J., ORTEGA MONRRREAL R., RASCÓN M.L.: ENCUESTA NACIONAL DE ADICCIONES. SALUD MENTAL (Mex) 12 (1):7-12, 1989.
2. CASTRO SARINANA M.E., ROJAS G., DE LA SERNA J.: ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE EL USO DE DROGAS Y PROBLEMAS ASOCIADOS ENTRE LA POBLACIÓN ESTUDIANTIL QUE ASISTE A LOS COLEGIOS DE BACHILLERES. SALUD MENTAL (Mex) 11 (1): 35-46, 1988.
3. CASTRO M.E., MAYA M.A.: CONSUMO DE SUSTANCIAS TÓXICAS Y TABACO EN LA POBLACIÓN ESTUDIANTIL DE 14 A 18 AÑOS. REVISTA SALUD PÚBLICA DE MÉXICO, XXIV (5): 565-574, 1982.
4. CASTRO M.E., ROJAS E., GARCÍA G., DE LA SERNA J.: EPIDEMIOLOGÍA DEL USO DE DROGAS EN LA POBLACIÓN ESTUDIANTIL. TENDENCIAS EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS. SALUD MENTAL, 9 (4): 80-86, 1986.
5. MEDINA MORA M.E., ORTÍZ A., CAUDILLO C., LÓPEZ S.: INHALACIÓN DELIBERADA DE DISOLVENTES EN UN GRUPO DE MENORES MEXICANOS. SALUD MENTAL, 5 (1): 77-81, 1982.
6. CENTROS DE INTEGRACIÓN JUVENIL: ANUARIO ESTADÍSTICO, MÉXICO, 1984.
7. KAPLAN H.: DRUG DEPENDENCE: NONNARCOTIC AGENTS. VOLATILE SOLVENTS. COMPREHENSIVE TEXTBOOK OF PSYCHIATRY. WILLIAMS & WILKINS, BALTIMORE, 1985, PP. 1012.
8. CASTRO M.E., ORTÍZ A., CAUDILLO C., CHÁVEZ A.M.: ALTERACIONES COGNITIVAS Y PROBLEMÁTICA PSICOSOCIAL ASOCIADA AL CONSUMO DE DROGAS. SALUD MENTAL, 8(4): 74-78, 1985.
9. ORTEGA SOTO H.A.: EL SÍNDROME EXTRAPIRAMIDAL CON EL USO DE PSICOFÁRMACOS. PSIQUIATRÍA (Mex) 1 (3): 141, 1985.
10. VAN PUTTEN T.: WHY DO SCHIZOPHRENIC PATIENTS REFUSE TO TAKE THEIR DRUGS?. ARCH GEN PSYCHIATRY 31: 67, 1974.
11. SIMPSON G.M., PI. E. SRAMEK J.J.: ADVERSE EFFECTS OF ANTI-PSYCHOTIC DRUGS. 21: 138, 1981.
12. TARSY D., BALDESSARINI R.J.: TARDIVE DISQUINESIA. ANN REV MED 335: 605, 1984.
13. ORTEGA SOTO H.A., JASSO A.: APARENTE EFECTO PARADÓJICO DEL RIPERIDÉN. TRABAJO PRESENTADO EN EL V CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE PSIQUIATRÍA BIOLÓGICA. PUEBLA, PUE. 15-20,

ABRIL, 1986.

14. LORGE V.M.: KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT EINEM NEUEN ANTIEPILEPTICUM TEGRETOL (G 32 8883), MIT BESONDERER WIRKUNG AUF DIE EPILEPTISCHE WESENERÄNDERUNG. SCHUWEITZ MED WOCHENSCHR 93: 1-16, 1963.
15. DALBY M.A.: BEHAVIORAL EFFECTS OF CARBAMAZEPINE. ADVANCE IN NEUROLOGY, PENRY JK., DALY DD. (EDS.). VOLUME XI. NEW YORK, RAVEN, 1975, P.331.
16. DALBY M.A.: ANTIEPILEPTIC AND PSYCHOTROPIC EFFECT OF CARBAMAZEPINE IN THE TREATMENT OF PSYCHOMOTOR EPILEPSY. EPILEPSIA 12: 325-334, 1971.
17. POST R.M., UHDE T.W.: ANTICONVULSANTS IN NONEPILEPTIC PSYCHOSIS. ASPECTS OF EPILEPSY AND PSYCHIATRY, TRIMBLE MR., BOLWING TG., (EDS.). NEW YORK. WILEY, 1986.
18. BALLENGER J.C., POST R.M., CARBAMAZEPINE IN MANIAC-DEPRESSIVE ILLNESS: A NEW TREATMENT. AM J PSYCHIATRY 137: 782, 1980.
19. OKUMA T., INANAGA K., OTSUKI S., AND COLS.: COMPARISON OF THE ANTIMANIC EFFICACY OF CARBAMAZEPINE AND CHLOROPROMAZINE: A DOUBLE BLIND CONTROLLED STUDY. PSYCHOPHARMACOL (BERLIN) 66: 211, 1979.
20. POST R.M., UHDE T.W., BALLENGER J.C., AND COLS.: CARBAMAZEPINE AND ITS 10-11-EPOXIDE METABOLITE IN PLASMA AND CSF. ARCH GEN PSYCHIATRY 40:673, 1983.
21. OKUMA T., KISHIMOTO A., INOUE K., AND COLS.: ANTIMANIC AND PROPHYLACTIC EFFECTS OF CARBAMAZEPINE ON MANIAC DEPRESSIVE PSYCHOSIS. FOEIA PSYCHIAT NEUROL JAPA 27: 283, 1973.
22. POST R.M., UHDE T.W., BALLENGER J.C., SQUILLACE KM., PROPHYLACTIC EFFICACY OF CARBAMAZEPINE IN MANIAC DEPRESSIVE ILLNESS. AM J PSYCHIATRY 140: 1602, 1983.
23. POST R.M., UHDE T.W., ROY-BERNE P.P., JOFFE R.T.: ANTI-DEPRESSANT EFFECT OF CARBAMAZEPINE. AM J PSYCHIATRY 143: 29, 1986.
24. KLEIN E., BENTALE L., LERRER B.: CARBAMAZEPINE AND HALOPERIDOL VS. PLACEBO AND HALOPERIDOL IN EXCITED PSYCHOSIS. ARCH GEN PSYCHIATRY 41: 2, 1984.
25. LENZI A., LANZZERINI F., GROSSI E., AND COLS.: USE OF CARBAMAZEPINE IN ACUTE PSYCHOSIS: A CONTROLLED STUDY. J INT MED RES 14: 78, 1986.

26. GARDEN D.L., COWDRY R.W.: POSITIVE EFFECTS OF CARBAMAZEPINE ON BEHAVIORAL DYSCONTROL IN BORDERLINE PERSONALITY DISORDER. AM J PSYCHIATRY 143: 519, 1986.
27. JOFFE R., SWINSON R., CARBAMAZEPINE IN OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER. BIOL PSYCHIATRY 22: 1987.
28. POST R.M., UHNDE T.W.: CARBAMAZEPINE IN PSYCHIATRY DISORDERS. PSYCHOPHARMACOL BULL 21: 10-17, 1985.
29. ANTON R.F., WAID R., FOSSEY M., AUBUCHON P.: CASE REPORT OF CARBAMAZEPINE TREATMENT OF ORGANIC BRAIN SYNDROME WITH PSYCHOTIC FEATURES. J CLIN PSYCHOPHARMACOL 6: 232, 1986.
30. McALLISTER T.W., CARBAMAZEPINE IN MIXED FRONTAL LOBE AND PSYCHIATRY DISORDERS. J CLIN PSYCHIATRY 46: 496, 1985.
31. STEWART J.T.: CARBAMAZEPINE TREATMENT OF A PATIENT WITH KLUVER-BUCY SYNDROME. J CLIN PSYCHIATRY 46: 496, 1985.
32. BLUMER D., HEILBRONN M., HIMMELHOCH J.: INDICATIONS FOR CARBAMAZEPINE IN MENTAL ILLNESS: ATYPICAL PSYCHIATRY DISORDER OR TEMPORAL LOBE SYNDROME? COMPREHENSIVE PSYCHIATRY 29: 2, 1988.
33. POST R.M., UHDE T.W., PUTMAN F.W., AND COLS.: KINDLING AND CARBAMAZEPINE IN AFFECTIVE ILLNESS. J NORV MENT Dis 170: 7171, 1982.
34. ALBRIGT P.S., BURNHAM W.M.: DEVELOPMENT OF A NEW PHARMACOLOGICAL SEIZURE MODEL: EFFECTS OF ANTICONVULSIVANTS ON CORTICA AND AMYGDALA-KINDLED SEIZURES IN THE RAT. EPILEPSIA 21: 681-9, 1980
35. WADA J.A.: PHARMACOLOGIC PROPHYLASIS IN THE KINDLING MODE OF EPILEPSY. ARCH NEURAL 34: 389-95, 1977.
36. WADA J.A., SATO M., WAKE A., GREEN J.R., TROUPIN A.S.: PROPHYLACTIC EFFECTS OF PHENYTOIN, PHENOBARBITAL AND CARBAMAZEPINE EXAMINED IN KINDLED CAT PREPARATION. ARCH NEUROL 33: 426-34, 1976.
37. OVERALL J.E., GARMAN D.R.: THE BRIEF PSYCHIATRY RATING SCALE. PSYCHOL REP 20: 799, 1969.
38. DIMASCIO A., BERNARDO D.L., GREANBLAT D.L., MAUDER J.E.: A CONTROLLED TRIAL OF AMANTADINE IN DRUG ESTRAPYRAMIDAL DISORDER. ARCH GEN PSYCHIATRY 33: 599, 1976.
39. AMERICAN PSYCHIATRYC ASSOCIATION DIAGNOSTIC AN STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS (THIRD EDITION). APA, WASHINGTON (USA), 1980.

40. CHU N.S.: CARBAMAZEPINE: PREVENTION OF ALCOHOL WITHDRAWAL SEIZURES. NEUROLOGY 29 (10) 1397-1401, 1979.

41. MÉNDEZ M.F., CUMMINGS J.L., BENSON D.F.: EPILEPSY: PSYCHIATRIC ASPECTS AND USE OF PSYCHOTROPICS. PSYCHOSOMATICS 25 (12), 1984.

42. BOLVIG-HANSEN L.B., LARSEN N.E.: DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP OF PERPHENAZINE IN THE TREATMENT OF ACUTE PSYCHOSES. PSYCHOPHARMACOLOGY, 78: 112-115, 1982.

43. STEVENS J.R., BIGELOW L., DENNEY D.: TELEMETERED EEG-EOG DURING PSYCHOTIC BEHAVIORS OF SCHIZOPHRENIA. ARCH GEN PSYCHIATRY 36: 251-262, 1979.

44. CALABRESE J.R., DELUCCHI G.A.: SPECTRUM OF EFFICACY OF VALPROATE IN 55 PATIENTS WITH RAPID-CYCLING BIPOLAR DISORDER. AM J PSYCHIATRY 147: 431-434, 1990.