

¡Feliz cumpleaños, neurolépticos! Cincuenta años después: la locura de la duda

E. Stip

Universidad de Montreal, Hospital Louis-H. Lafontaine, Montreal, Canadá

Resumen - Dado que celebramos el quincuagésimo cumpleaños de la introducción de los neurolépticos en psiquiatría, el autor propone echar un vistazo a algunos resultados relacionados con la práctica terapéutica. Después de una breve revisión cronológica de las publicaciones de las prácticas clínicas y los modelos teóricos que han controlado el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia, el autor presenta una revisión crítica de cuatro meta-análisis. Desde el informe inicial de Delay, Deniker y Harl, la historia de los neurolépticos comprende varios períodos. En 1963 se propuso la teoría hiperdopaminérgica de la psicosis. Otro período comenzó con los modelos basados principalmente en la hipótesis del bloqueo relativo de los receptores de serotonina/dopamina. Más recientemente, un nuevo marco para comprender el efecto diferencial de los antipsicóticos se relaciona con la modulación apropiada (por ejemplo, la disociación rápida) del receptor D₂ solo. El concepto de atipicidad se ha convertido en una nueva perspectiva para la investigación y para comercializar nuevos compuestos. Sin embargo, después de 50 años de fármacos neurolépticos, ¿podemos responder a las simples preguntas siguientes?: ¿Son los neurolépticos eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia? ¿Hay diferencias entre los neurolépticos atípicos y los convencionales? ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los nuevos medicamentos antipsicóticos comparado con la eficacia y la seguridad de la clozapina? En realidad, las respuestas que los meta-análisis dan a estas simples preguntas deberían provocar en nosotros una gran humildad. Si deseamos basar la psiquiatría en la medicina basada en la evidencia, corremos un riesgo real al mirar más de cerca a lo que durante mucho tiempo se han considerado hechos. Cada psiquiatra debe continuar siendo crítico, escéptico y (no excesivamente) optimista y aprender para integrar los aspectos positivos de nuestra base creciente de conocimientos.

antipsicóticos / neurolépticos / medicina científico-estadística / historia de los neurolépticos / clozapina / meta-análisis

INTRODUCCIÓN

Se suponía que el primer ensayo que utilizó neurolépticos con fines psiquiátricos había tenido lugar el 9 de noviembre de 1951 en el hospital psiquiátrico Villejuif en París [6]. Consistió en el consumo de clorpromacina por un psiquiatra del personal del hospital para comprobar su efecto emocional potencial. En realidad, los medicamentos antipsicóticos los utilizó

por primera vez en Francia en 1952 el equipo del Hospital Val-de-Grace (un hospital militar donde reciben tratamiento políticos famosos de la República) [22] y luego el equipo del Hospital de Santa Ana en París [2-3, 7-19, 21]. La clorpromacina (Rhone Poulenc), sintetizada y puesta a prueba por Charpentier y Courvoisier en 1950, se utilizaba para la llamada hibernación artificial en anestesia y cirugía por Henri Laborit [1, 26, 32]. Este cirujano naval advirtió el efecto tranqui-

lizante sin sedación que el fármaco inducía y predijo un interés para las enfermedades psiquiátricas. En el momento del descubrimiento de los neurolepticos, su mecanismo de acción era totalmente desconocido. En 1957 se identificó la dopamina como neurotransmisor central. Fue únicamente en 1963 cuando el bloqueo del receptor de la dopamina se reconoció como el efecto principal de los neurolepticos [4]. Incluso mientras el debate en torno a la hipótesis de la proporción 5HT₂/D₂ está todavía vivo [30, 31, 34], hemos advertido todos el renacimiento de la hipótesis de la dopamina [24], una hipótesis basada en el interesante componente diferencial k-off de la fijación, que postula que el efecto de un fármaco es proporcional a la velocidad cinética de comienzo (k-on) y de cancelación (k-off) de la fijación del fármaco al receptor. Contrariamente a las hipótesis multireceptor, el predictor predominante de la atipicidad de los antipsicóticos es la disociación rápida del receptor D₂, que está presente con claridad con la clozapina y la quetiapina. Dado que todos los antipsicóticos tienen una k-on bastante similar, sólo una diferencia en una disociación rápida del receptor D₂ conduce al efecto antipsicótico atípico [25]. Sin embargo, al principio, Delay y Deniker desarrollaron progresivamente la noción de neurolepticos, dando una definición con cinco puntos: estado de indiferencia, acción antipsicótica, inducción de parkinsonismo, un efecto subcortical importante. Originalmente, típico significaba que inducía síntomas extrapiramidales. Después de la familia química de las fenotiacinas, siguieron butirofenonas y otras como las dibenzodiazepinas "en que la clozapina está a la cabeza". El término típico varía según los autores, la dosis y la comercialización [29, 33].

Dado que celebramos el quincuagésimo cumpleaños de la introducción de los neurolepticos en psiquiatría, ¿podríamos echar un vistazo a algunos resultados relacionados con la práctica terapéutica? La medicina basada en la evidencia (MBE), como indica la propia expresión, es una medicina que descansa en sólidas pruebas científicas. Desde hace ya algún tiempo, la MBE ha aumentado en importancia en varias áreas, incluida la pedagogía, donde está cambiando el modo de enseñar medicina y produciendo una racionalización de la buena práctica clínica. La psiquiatría ha abrazado esta tendencia y, con fines de autoexamen, recurre al meta-análisis, es decir, un procedimiento para procesar estadísticamente los estudios como datos. En otras palabras, es un método para revisar y evaluar las publicaciones de investigación.

En cierto sentido, el meta-análisis es análogo a la investigación experimental en su propósito de integrar y analizar estadísticamente los resultados. Su población de estudio consta de todos los trabajos publicados sobre un asunto dado. Sobre esta población se llevan a cabo análisis estadísticos para verificar diversos supuestos, que muy a menudo tienen que ver con preocupaciones de la evaluación del tratamiento. El meta-análisis se puede descomponer en seis pasos. En primer lugar, se debe formular una pregunta de investigación, por ejemplo: ¿Son más seguros y más eficaces los antipsicóticos atípicos que los neurolepticos convencionales? En segundo lugar, se debe emprender una revisión completa de las publicaciones pertinentes. En tercer lugar, se deben codificar todas las entradas de datos y variables (por ejemplo, el número de participantes, la duración del período doble ciego, la dosis de haloperidol). En cuarto lugar, se ha de establecer un índice de tamaño del efecto. En quinto lugar, se debe llevar a cabo un análisis estadístico de la distribución del tamaño del efecto. Por último, se han de interpretar los resultados. Después de 50 años de fármacos neurolepticos, ¿podemos responder a las preguntas simples siguientes?: ¿Son los neurolepticos eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia? ¿Hay diferencias entre los neurolepticos atípicos y los convencionales? ¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los nuevos fármacos antipsicóticos comparado con la eficacia y la seguridad de la clozapina?

¿Son eficaces los neurolepticos en el tratamiento de la esquizofrenia? Un meta-análisis reciente dirigido por Thornley y Adams [35] examinó el contenido y la calidad de 2.000 ensayos controlados realizados de 1948 a 1997. Los autores recabaron la mayor cantidad posible de datos buscando Biological Abstracts, CINAHL, la Biblioteca Cochrane, Embase, LILACS, Psychlit, PSYINDEX, Medline y Sociofile. En conjunto, esto representaba 30.000 informes electrónicos y 6.000 artículos. Luego codificaron la calidad de los estudios según diversos criterios, incluido el uso del método doble ciego, la distribución al azar y la duración. De acuerdo con esto, se consideró que sólo un 1% de los estudios era de buena calidad en una escala de 1 a 5. Un tercio recibió una puntuación de 2, que indicaba deficiencias cualitativas. Los peores estudios se habían realizado en los Estados Unidos, pero los autores advirtieron una mejoría en la calidad con el tiempo. La puntuación media de calidad fue un mediocre 2,5. El número medio de participantes en los ensayos era 65, y sólo un 1% de los estudios tenía poder estadístico suficiente. Únicamente un 3% de los

ensayos tenía un tamaño de muestra de 150 o más, que es necesario para demostrar una diferencia intergrupo del 20%, y el 50% tenía menos de 50 participantes. La duración del 54% de los ensayos era inferior a 6 semanas; sólo un quinto de ellos duró 6 meses. Además, un 25% de los estudios no utilizó instrumento de medida para evaluar los cambios. En el resto de la muestra de estudios, se identificaron 640 instrumentos diferentes de medida. Thornley y Adams concluyeron: "Es probable que la calidad uniformemente mala de los informes haya resultado en una estimación en exceso optimista de los efectos del tratamiento." Los autores destacaron también que el número inusualmente grande de escalas de estimación utilizado y la duración limitada de los estudios puede derivar en hallazgos significativos equívocos. Durante 50 años, la clorpromacina se ha conocido por su nombre comercial francés Largactil®, que significa en francés "gran acción". ¿Deberíamos cambiarlo quizá a "Petitactil" o "Pequeñactil"?

¿Son los neurolépticos atípicos más eficaces que los convencionales? En 1999, Leucht y cols. [27] publicaron un meta-análisis sobre la eficacia y los efectos secundarios extrapiramidales de los nuevos antipsicóticos. Sus hallazgos mostraron que los nuevos fármacos son más eficaces que el placebo pero la magnitud del efecto es moderada. Cuando se estudiaron los síntomas negativos, los antipsicóticos nuevos eran más efectivos que el placebo; sin embargo, también lo era el neuroléptico convencional haloperidol. Además, aunque en las comparaciones directas algunos medicamentos atípicos mostraban una superioridad ligera desde el punto de vista de los síntomas negativos, no está claro si sus mejores cualidades se relacionaban con los síntomas negativos primarios o sólo con los secundarios. Los autores señalaron además que la superioridad más clara era para los fármacos atípicos con menos efectos secundarios extrapiramidales, un resultado sesgado por compararlo la mayoría de las veces con el haloperidol, que en muchos casos se daba en dosis altas (20 mg/día).

Un meta-análisis más reciente realizado por Geddes y cols. [20] examinó 52 ensayos controlados que involucraron en conjunto a 12.649 pacientes. Los autores examinaron ensayos que comparaban amisulprida, clozapina, quetiapina, risperidona y sertindol frente a los fármacos convencionales (haloperidol o clorpromacina). Buscaron datos no posteriores al 1 de diciembre de 1998 en Medline, Embase, Psychlit y la biblioteca Cochrane. Con la ayuda de un grupo de expertos, localizaron también estudios inéditos y soli-

citaron a las compañías farmacéuticas el acceso a sus datos no publicados (las compañías recibieron la solicitud dos veces en un intervalo de 1 mes). En particular, los autores examinaron variables de eficacia como las puntuaciones de la BPRS y la PANSS, así como las tasas de abandono y los efectos secundarios. También realizaron un análisis de regresión utilizando las dosis equivalentes de haloperidol como valor predictivo. Los resultados mostraron que la duración media de los estudios era 6,5 semanas y sólo cinco superaban el año. Observaron que muchos de los beneficios percibidos de los antipsicóticos atípicos se deben realmente a las dosis excesivas de haloperidol o clorpromacina utilizadas en los ensayos, y concluyeron que los "antipsicóticos atípicos tienen un efecto sobre los síntomas similar a los antipsicóticos convencionales en una dosis media de < 12 mg/día de haloperidol." Los autores describieron entonces los resultados para cada medicación y encontraron que los pacientes que recibían antipsicóticos atípicos no tenían tasas de abandono más bajas o mejor respuesta que los pacientes que recibían la dosis óptima de los antipsicóticos convencionales, y llegaron a la conclusión general siguiente: "Los medicamentos convencionales deben ser el primer tratamiento". Este meta-análisis es un argumento suplementario para continuar el esfuerzo para demostrar que los ensayos psicofarmacológicos deben tener significado clínicamente.

Averiguar hasta qué punto un compuesto nuevo es superior clínicamente a un antipsicótico convencional requerirá hipótesis a priori adicionales basadas en marcos conceptuales que tengan significado clínicamente [33]. Es interesante advertir que, a pesar del curso a largo plazo de la esquizofrenia, la duración de la evaluación del tratamiento en el meta-análisis anterior era muy corta. No se puede negar que no hay en la actualidad datos convincentes sobre la materia en lo que se refiere a "largo plazo". Kapur y Remington comentaron hace poco que la mayoría de sus pacientes, que no pagan la medicación, prefieren los antipsicóticos atípicos a causa de la incidencia más baja de efectos secundarios [23]. Estos autores comunicaron que la combinación de los hallazgos de Geddes más su propia experiencia clínica "deja al profesional clínico en la cuerda floja entre la persuasividad de las afirmaciones de la comercialización, los resultados precisos pero algo miopes de los ensayos clínicos idealizados y las realidades complejas de la práctica clínica."

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de los nuevos medicamentos antipsicóticos comparado con la efica-

cia y la seguridad de la clozapina? El Grupo de Esquizofrenia de Cochrane ha realizado varios meta-análisis que estudiaban la eficacia de los antipsicóticos típicos y atípicos. En un intento por comparar los nuevos medicamentos antipsicóticos con la clozapina, los autores [36] identificaron ocho ensayos ciegos controlados distribuidos al azar que comparaban estas sustancias (795 pacientes) después de buscar en publicaciones en todas las lenguas de Biological Abstracts/BIOSIS (1980-1999), el Registro de Ensayos del Grupo de Esquizofrenia de Cochrane (1998), el registro CENTRAL de la Biblioteca Cochrane (número 4, 1999), EMBASE (1980-1998), MEDLINE (1966-1999), LILACS/CD-ROM (1998) y PsycLIT/PsycINFO (1974-1999). Además, se buscaron ensayos a partir de las actas de conferencias recientes y las listas de referencia de artículos incluidos. Se contactó con los autores de los ensayos recientes y los fabricantes de clozapina, iloperidona, olanzapina, quetiapina, remoxiprida, risperidona, sertindol, ziprasidona y zotepina. La duración de los ensayos era de 4 a 18 semanas. Los tamaños de muestra iban de 20 a 273. El estudio concluyó que los nuevos antipsicóticos y la clozapina no diferían cuando se utilizaba un índice clínico global que incluía la mejoría de los síntomas positivos y negativos. Pero este resultado se debía al pequeño número de estudios realizados y, por tanto, se ha de interpretar con precaución. Por otra parte, encontraron que los efectos adversos diferían: la clozapina producía más fatiga, hipersalivación, náusea y mareo ortostático, mientras que los nuevos antipsicóticos atípicos, con la excepción de la olanzapina, producían más síntomas extrapiramidales. Los revisores concluyeron finalmente que: "La igualdad de la eficacia y la tolerabilidad de los nuevos medicamentos atípicos en comparación con la clozapina no está demostrada todavía". La revisión puso de relieve que se necesitan ensayos de poder suficiente, con duración más larga, que midan resultados clínicamente importantes, para evaluar la eficacia clínica, la tolerabilidad y la rentabilidad comparativas verdaderas de los nuevos medicamentos en relación con la clozapina. Un meta-análisis más reciente [5] basado en siete estudios que comparaban la clozapina con un antipsicótico típico reveló que los pacientes esquizofrénicos resistentes al tratamiento tienen una evolución más favorable con la clozapina. Sin embargo, el tamaño del efecto sobre las alteraciones psicopatológicas globales era sumamente variable, extendiéndose de 0,14 a 0,81. Además, no hubo efectos de tratamiento significativos para la clozapina sobre los antipsicóticos convencio-

nales en las puntuaciones para la subescala de síntomas positivos de la BPRS.

Las respuestas que el meta-análisis da a estas simples preguntas deberían producir en nosotros una gran humildad. Una cosa es cierta: si deseamos basar la psiquiatría en la MBE, corremos el riesgo real de mirar más de cerca a lo que durante mucho tiempo se han considerado hechos.

Este aniversario nos concede el derecho a preguntar si los antipsicóticos funcionan, pero ¿lo estoy celebrando de manera ingenua? En primer lugar, ¿qué es la eficacia? ¿No deberíamos mencionar que significa una reducción del 20-40% como mínimo de los síntomas positivos en los ensayos clínicos en una escala estandarizada? Un punto implícito en nuestra revisión clínica de los meta-análisis es saber si la reducción significativa de los síntomas positivos significa realmente que los neurolépticos funcionan así de bien. Desde luego, vale la pena debatir esto. Sabemos ahora, por ejemplo, y no lo sabíamos hace 50 años, que los síntomas positivos no correlacionaban con la evolución, pero los síntomas negativos y los cognitivos sí. Además, se supone que los nuevos antipsicóticos se dirigen a estos síntomas y los reducen mejor que los neurolépticos. Podría ser útil señalar que ninguno de estos agentes hace que la esquizofrenia remita, de modo que todavía queda un largo camino por recorrer en la eficacia. Debemos mencionar estas importantes deficiencias en el perfil de eficacia de los neurolépticos y los antipsicóticos atípicos.

En este momento, la responsabilidad y la honestidad aconsejan que aceptemos que todavía es necesario demostrar la eficacia de un gran número de nuestras herramientas terapéuticas en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia. Los psiquiatras deben sobre todo continuar dudando y siendo críticos. Debemos también militar en favor de la publicación de los resultados negativos, porque su inaccesibilidad modifica nuestro cuerpo de conocimientos como en todo, introduciendo típicamente un sesgo en favor de los nuevos fármacos. El profesional clínico, al enfrentarse a un paciente con esquizofrenia, que ha acudido esperando recibir un servicio, debe procesar implícita y explícitamente una gran cantidad de información, ponderarla críticamente y proponer luego el resultado de un compromiso. Después de todo, una de las funciones del profesional clínico es tranquilizar e informar al paciente. Si se basa en los meta-análisis, será honesto desde luego, pero hay una gran probabilidad de que no sea tranquilizador. Hans Lehman, que fue el primer psiquiatra que introdujo los neurolépticos en

Norteamérica, en Montreal, Canadá, escribió en el artículo titulado "La historia de la psicofarmacología de la esquizofrenia" que el tratamiento eficaz de la esquizofrenia se logró sólo después de la introducción de los medicamentos antipsicóticos en la década de 1950 y está haciendo progresos todavía [28]. Celebrando el quincuagésimo aniversario de los neurolépticos y pensando en su eficacia, uno no puede citar a Umberto Eco (que citaba aparentemente a Boscoe Pertwee, un autor del siglo XVIII) en Kant y el ornitorrinco: "Solía ser indeciso, pero ahora no estoy tan seguro".

BIBLIOGRAFÍA

- Abely P, Abdouchelli A, Fourment J, Schmitz B, Delteil P. Suite aux essais de reequilibration insitivo-affective: essai de traitement par le B.T.E.A. en comparaison avec le 4560 RP et C.9295. *Ann Med-Psychol* 1952;110(2):262-7.
- Arnold OH, Hift S, Solms W. Über die anwendung eines zentral vegetativen Himmungs-stoffes in der psychiatrischen Therapie. *Wiener Med. Wochenschr* 1952;102:965-9.
- Azouri E. Traitement des états d'excitation et d'agitation par une phénothiazine d'action centrale élective. *Jées Méd de Beyrouth. Expans. Scient* 1952;2:293-5.
- Carlsson A, Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and norepinephrine in mouse brain. *Psychiatr. Acta Pharmacol* 1963;20:140-4.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: A review and metaanalysis of randomised trials. *Am J Psychiatr* 2001;158: 518-26.
- Chertok L. [30 years later The story of the discovery of neuroleptics]. *Ann Med-Psychol (Paris)* 1982;140(9):971-6.
- Delay J, Deniker P. 38 cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 RP. *C.R 50e Congrès des aliénistes et neurol. de Langue Fse* 1952:503-13.
- Delay J, Deniker P. (le 4560 RP utilisé seul en cure prolongée et continue) Le traitement des psychoses par une méthode neurolytique dérivée de l'hibernothérapie. *C. R. 50e Congrès des aliénistes et neurol. de Langue Fse* 1952:495-502.
- Delay J, Deniker P. Reactions biologiques observées au cours du traitement par le Chloré de diméthylamino-propyl-Nchlorophénothiazine. *C.R. 50e Cong. des aliénistes et neurol. Langue Fse* 1952:514-8.
- Delay J, Deniker P, Harl JM. Traitement des états d'excitation et d'agitation par une méthode médicamenteuse dérivée de l'hibernothérapie. *Ann Med-Psychol* 1952; 110(2):267-73.
- Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale élective. *Ann Med-Psychol* 1952;110(2):112-7.
- Delay J, Deniker P, Harl JM, Grasset A. Traitement d'états confusionnels par le Chloré de diméthylamino-propyl-N-chloro-phénothiazine (4560 RP). *Ann Med-Psychol* 1952; 110(2):398-403.
- Deniker P. (brief history of the neuroleptics)From chlorpromazine to tardive dyskinesia. *Psychiatr J Univ Ott* 1989;14(1): 253-9.
- Deniker P. [30 years of neuroleptic chemotherapy in psychiatry (evolution of the concept and practice)]. *Bull Acad Natl Med* 1982;166(1):113-21.
- Deniker P. Impact of neuroleptic chemotherapies on schizophrenic psychoses. *Am J Psychiatr* 1978;135(8):923-7.
- Deniker P. Qui a inventé les neuroleptiques? *Confront. Psychiatr* 1975;13:7-17.
- Deschamps A. Hibernation artificielle en psychiatrie. *Presse Méd.* 1952;60:944-5.
- Deschamps A. Les ganglioplégiques en thérapeutique psychiatrique. *Sem Med* 1952:650-3.
- Ey H, Berard E. Les nouvelles techniques de cures de sommeil dans la pratique psychiatrique. *Evol Psychiatr* 1952;4:661 -82.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Beddington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: Systematic overview and meta-regression analysis. *Br Med J* 2000;321: 1371-6.
- Golse J. Le traitement du délire aigu par l'hyperpation. *Ann Med-Psychol* 1952;110(2):731-4.
- Hamon J, Paraire J, Valluz J. Remarques sur l'action du 4560 RP sur l'agitation maniaque. *Ann Med-Psychol* 1952;110:331-5.
- Kapur S, Remington G. Atypical antipsychotics. *Br Med J* 2000;321(7273):1360-1.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatr* 2001 Mar;158(3):360-9.
- Wadenberg ML, Soliman A, VanderSpek SC, Kapur S. Dopamine d(2) receptor occupancy is a common mechanism underlying animal models of antipsychotics and their clinical effects. *Neuropsychopharmacology* 2001;25(5):633-44.
- Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. Un nouveau stabilisateur végétatif (le 4560 RP. *Presse Med.* 1952;60:206-8.
- Leucht S, Pitschel-Walz, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51-68.
- Lehmann HE, Ban TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatr* 1997 Mar;42(2):152-6.

- 29 Loo H, Brochier T, Poirier MF, Olie JP. [40 years of neuroleptic drugs]. *Ann Med-Psychol (Paris)* 1993;151(3):271-6.
- 30 Meltzer HY. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berlin)* 1989;99(Suppl):S18-27.
- 31 Meltzer HY. Biological studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(1):77-111.
- 32 Pocardalo JJ, Cathala HP, Himbert J, Tardieu Mme. Action sur l'excitabilité sympathique du 4560 RP. *C.R. Soc Biol* 1952; 146:368-70.
- 33 Stip E. Novel antipsychotics: issues and controversies. Typicality of atypical antipsychotics. *J Psychiatr Neurosci* 2000;25:137-53.
- 34 Stip E, Liddle P, Soucy JP. Need for a new framework to understand the mechanism of all antipsychotics. *J Clin Psychiatr* 2000;61(5):387-8.
- 35 Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *Br Med J* 1998;317: 1181-4.
- 36 Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody SM. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia. *Cochrane database Syst Rev* 2000(3).

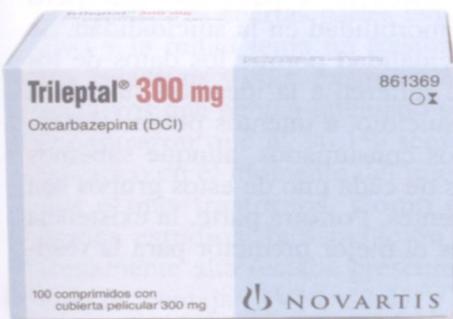
Desde el primer momento...

TRILEPTAL®

oxcarbazepina



- ✕ EFICAZ,₁
- ✕ SEGURO y TOLERABLE,₂
- ✕ FÁCIL DE UTILIZAR,₂



2 tomas/día

 **NOVARTIS**

Novartis Farmacéutica S.A
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona

www.pharma.es.novartis.com

Denominación del medicamento. Trileptal® 300 mg Comprimidos con cubierta pelicular. Trileptal® 600 mg Comprimidos con cubierta pelicular. **Composición cualitativa y cuantitativa.** Cada comprimido con cubierta pelicular contiene 300 ó 600 mg de oxcarbazepina. Excipientes, ver "Lista de excipientes". **Forma farmacéutica.** Comprimidos con cubierta pelicular. Comprimidos ovales amarillos ranurados en ambos lados. **Datos clínicos. Indicaciones terapéuticas.** Trileptal está indicado para el tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas. Trileptal está indicado para ser utilizado en monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños mayores de 6 años. **Posología y forma de administración.** En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con Trileptal se inicia con una dosis clínicamente eficaz administrada en dos tomas separadas. La dosis podrá aumentarse en función de la respuesta clínica del paciente. Cuando Trileptal sustituya a otros fármacos antiepilépticos (FAE), la(s) dosis del FAE(s) concomitante(s) deberá ser reducida gradualmente al inicio del tratamiento con Trileptal. Durante la terapia combinada, como la carga total de fármaco antiepiléptico del paciente aumenta, podría ser necesario reducir la dosis del FAE concomitante y/o aumentar más lentamente la dosis de Trileptal. Trileptal puede tomarse con o sin alimentos. En ausencia de alteraciones renales, las recomendaciones posológicas siguientes rigen para todos los pacientes. No es necesario controlar el nivel plasmático del fármaco para optimizar el tratamiento con Trileptal. Los comprimidos son ranurados y pueden dividirse en dos mitades para facilitar la toma del fármaco por parte del paciente. **Adultos. Monoterapia.** El tratamiento con Trileptal deberá iniciarse con una dosis de 600 mg/día (8-10 mg/kg/día), dividida en dos tomas separadas. Si fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis podrá aumentarse a razón de 600 mg/día como máximo, a intervalos aproximadamente semanales, a partir de la dosis inicial, hasta lograr la respuesta clínica deseada. Los efectos terapéuticos se observan a dosis entre 600 mg/día y 2400 mg/día. Los ensayos controlados con monoterapia en pacientes no tratados con FAEs mostraron que la dosis de 1200 mg/día era una dosis efectiva; sin embargo, una dosis de 2400 mg/día ha demostrado ser efectiva en pacientes refractarios a los que se le cambió el tratamiento con otros FAEs a la monoterapia con Trileptal. En condiciones hospitalarias controladas, se han alcanzado aumentos posológicos de hasta 2400 mg/día en 48 horas. **Terapia combinada:** El tratamiento con Trileptal deberá iniciarse con una dosis de 600 mg/día (8-10 mg/kg/día), dividida en dos tomas separadas. Si fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis podrá aumentarse a razón de 600 mg/día como máximo, a intervalos aproximadamente semanales, a partir de la dosis inicial hasta lograr la respuesta clínica deseada. Se han observado respuestas terapéuticas con dosis de 600 a 2400 mg/día. Dosis diarias de 600 a 2400 mg/día han mostrado ser efectivas en un ensayo controlado de terapia combinada aunque la mayoría de pacientes no toleraban la dosis de 2400 mg/día sin reducir los FAEs concomitantes, principalmente debido a efectos adversos relacionados con el SNC. En los ensayos clínicos no se han estudiado de forma sistemática dosis diarias superiores a 2400 mg/día. **Anianos:** Está recomendado un ajuste de la dosis en anianos con función renal comprometida (ver "Pacientes con insuficiencia renal"). Para pacientes con riesgo de hiponatremia ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo". **Niños:** En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con Trileptal deberá iniciarse con una dosis de 8-10 mg/kg/día dividida en dos tomas separadas. En terapia combinada, se han observado efectos terapéuticos con una dosis de mantenimiento cuya mediana es de aprox. 30 mg/kg/día. Si fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis podrá aumentarse a razón de 10 mg/kg/día como máximo, a intervalos aproximadamente semanales a partir de la dosis inicial y hasta una dosis máxima de 46 mg/kg/día, hasta lograr la respuesta clínica deseada. Trileptal está indicado para su uso en niños mayores de 6 años. Se ha evaluado la seguridad en niños de 2 años de edad. Las recomendaciones posológicas anteriores están basadas en las dosis estudiadas en los ensayos clínicos para todos los grupos de edad. Sin embargo, puede considerarse el inicio del tratamiento con dosis más bajas si se considera apropiado. **Pacientes con insuficiencia hepática:** No es necesario efectuar ningún ajuste posológico en pacientes con alteración hepática ligera a moderada. Trileptal no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática grave. **Pacientes con insuficiencia renal:** En los pacientes con función renal alterada (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), el tratamiento con Trileptal se iniciará con la mitad de la dosis inicial habitual (300 mg/día), la cual se aumentará a intervalos semanales hasta lograr la respuesta clínica deseada. El escalado de dosis en pacientes con insuficiencia renal puede requerir un mayor control. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Se informará a los pacientes que hayan desarrollado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30 % de ellos podría experimentar reacciones de hipersensibilidad (p.ej. reacciones cutáneas graves) con Trileptal (ver "Reacciones adversas"). Las reacciones de hipersensibilidad pueden también producirse en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a carbamazepina. En general, si se produjeran signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad, Trileptal deberá ser retirado de inmediato. Se han observado niveles séricos de sodio inferiores a 125 mmol/l, normalmente asintomáticos y sin necesidad de ajustes terapéuticos, hasta en un 2,7 % de los pacientes tratados con Trileptal. La experiencia de los ensayos clínicos indica que los niveles séricos de sodio se normalizan después de reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Trileptal o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., restricción de líquidos). En pacientes con un trastorno renal preexistente asociado con niveles bajos de sodio, en pacientes tratados concomitantemente con fármacos que reducen los niveles de sodio (p.ej. diuréticos, desmopresina) así como AINES (p.ej. indometacina), deberán medirse los niveles séricos de sodio antes de iniciar el tratamiento. Después se deberán medir los niveles de sodio sérico tras dos semanas aproximadamente y luego a intervalos mensuales durante los 3 primeros meses de tratamiento o de acuerdo con las necesidades clínicas. Estos factores de riesgo son especialmente importantes en anianos. En pacientes que ya estén en tratamiento con Trileptal e inicien tratamiento con fármacos que disminuyan los niveles de sodio deberán seguirse los mismos controles. En general, si se producen síntomas clínicos que sugieran una hiponatremia durante el tratamiento con Trileptal (ver "Reacciones adversas") deberá considerarse la realización de controles de sodio sérico. A los demás pacientes se les podrán controlar los niveles séricos de sodio como parte de los análisis de rutina. Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y fallo cardíaco secundario deberán controlarse el peso regularmente para determinar una posible retención de líquidos. En caso de retención de líquidos o empeoramiento de la enfermedad cardíaca deberán controlarse los niveles de sodio sérico. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una medida importante a tomar. Aunque de los ensayos clínicos no se tiene evidencia de que oxcarbazepina esté asociada con un empeoramiento de la conducción cardíaca, por motivos teóricos los pacientes con trastornos de la conducción (p.ej. bloqueo AV, arritmia) deberán controlarse estrechamente. Se han descrito casos muy raros de hepatitis, que en la mayoría de los casos se resolvió favorablemente. Cuando se sospeche de una enfermedad hepática, se evaluará la función hepática y se considerará la interrupción del tratamiento con Trileptal. Se advertirá a las pacientes en edad fértil que el uso concomitante de Trileptal y anticonceptivos hormonales podría anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos (ver "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). Si se usa Trileptal, se recomienda utilizar adicionalmente otros métodos no hormonales de anticoncepción. Se tendrá precaución cuando se consuma alcohol durante el tratamiento con Trileptal debido al posible efecto sedante sinérgico. Al igual que todos los antiepilépticos, Trileptal se retirará gradualmente para reducir al mínimo la posibilidad de que se produzca un aumento de la frecuencia de crisis epilépticas. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Inhibición enzimática:** Se estudió la oxcarbazepina en microsomas hepáticos humanos a fin de determinar su capacidad de inhibir las enzimas principales del citocromo P450 responsables del metabolismo de otros fármacos. Los resultados demuestran que la oxcarbazepina y su metabolito farmacológicamente activo (el monohidroxi derivado, MHD) inhiben el CYP2C19. Por tanto, las interacciones pueden aparecer cuando se administran conjuntamente altas dosis de Trileptal con fármacos metabolizados por el CYP2C19 (p.ej. fenobarbital, fenitoína, ver más adelante). En algunos pacientes tratados con Trileptal y fármacos metabolizados vía CYP2C19 puede ser necesario una reducción de los fármacos concomitantes. En microsomas hepáticos humanos, oxcarbazepina y MHD tienen poca o ninguna capacidad de actuar como inhibidores de las siguientes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 y CYP4A11. **Inducción enzimática:** Oxcarbazepina y MHD inducen *in vitro* e *in vivo*, los citocromos CYP3A4 y CYP3A5 responsables del metabolismo de los antagonistas de calcio de la dihidropiridina, los anticonceptivos orales y los FAEs (p.ej. carbamazepina), lo cual reduce las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos (ver más adelante). *In vitro*, MHD es un inductor débil de la UDP-glucuroniltransferasa y por tanto, *in vivo* es poco probable que tenga efecto sobre fármacos eliminados principalmente por conjugación a través de la UDP-glucuroniltransferasa (p.ej. ácido valproico, lamotrigina). A pesar de este débil potencial inductor de oxcarbazepina y MHD, puede ser necesario utilizar una dosis mayor de los fármacos administrados concomitantemente que sus metabolizados vía CYP3A4 o vía conjugación (UDPGT). En el caso de interrupción del tratamiento con Trileptal, puede ser necesaria una reducción de la medicación concomitante. Los estudios de inducción realizados con hepatocitos humanos confirman que oxcarbazepina y MHD son inductores débiles de las isoenzimas de la subfamilia CYP 2B y 3A4. Se desconoce el potencial inductor de oxcarbazepina/MHD sobre los otros isoenzimas CYP. **Fármacos antiepilépticos:** Las interacciones posibles de Trileptal con otros fármacos antiepilépticos (FAEs) fueron valoradas en ensayos clínicos. El efecto de estas interacciones sobre los valores de AUC y C_{min} medias se resumen en la tabla siguiente:

Resumen de las interacciones de los antiepilépticos con Trileptal:		
FAE	Efecto de Trileptal sobre el FAE	Efecto del FAE sobre MHD
Coadministrado	Concentración	Concentración
Carbamazepina	Disminución del 0 - 22 % (30 % de aumento del epóxido de carbamazepina)	Disminución del 40 %
Clobazam	No estudiado	Ninguna influencia
Felbamato	No estudiado	Ninguna influencia
Fenobarbital	Aumento del 14-15 %	Disminución del 30 -31 %
Fenitoína	Aumento del 0-40 %	Disminución del 29 -35 %
Ácido valproico	Ninguna influencia	Disminución del 0 -18 %

In vivo, los niveles plasmáticos de fenitoína aumentaron hasta en un 40 % cuando se administró Trileptal a dosis superiores a 1200 mg/día. Por tanto, cuando se usen dosis de Trileptal mayores de 1200 mg/día durante una terapia combinada podría ser necesario disminuir la dosis de fenitoína. El aumento de los niveles de fenobarbital, sin embargo, es pequeño (15 %) cuando se administra con Trileptal. Los inductores fuertes de las enzimas del citocromo P450 (p.ej., carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) reducen los niveles plasmáticos de MHD (29-40 %). No se ha observado autoinducción con Trileptal. **Anticonceptivos hormonales:** Trileptal afecta a los dos componentes de un anticonceptivo oral - etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG). Los valores de AUC medios de EE y LNG disminuyeron entre un 48-52% y 32-52%, respectivamente. No se han realizado estudios con otros anticonceptivos orales o implantes anticonceptivos. Por tanto, el uso concomitante de Trileptal y anticonceptivos hormonales podría anular la eficacia de estos últimos (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). **Antagonistas de calcio:** Tras la administración repetida de Trileptal y felodipino, los valores de AUC de felodipino disminuyeron en un 28 %. Sin embargo, los niveles plasmáticos permanecieron en el rango terapéutico recomendado. Por otro lado, verapamilo produjo una reducción del 20 % de los niveles plasmáticos de MHD. Esta reducción en los niveles plasmáticos de MHD no se consideró clínicamente relevante. **Interacciones con otros fármacos:** Cimetidina, eritromicina y dextropropoxifeno no ejercieron ningún efecto sobre la farmacocinética de MHD, mientras que viloxazina produjo cambios menores en los niveles plasmáticos de MHD (aprox. un 10 % mayor después de la coadministración repetida). Los resultados obtenidos con warfarina no revelaron que hubiese interacción con dosis únicas o repetidas de Trileptal. Por motivos teóricos (relación estructural con antidepresivos tricíclicos) el uso de Trileptal no está recomendado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos y no se observaron interacciones clínicamente relevantes. La combinación de litio y oxcarbazepina puede provocar un aumento de la neurotoxicidad. **Embarazo y la lactancia. Uso durante el embarazo.** Los datos de un número limitado de embarazos indican que oxcarbazepina puede causar graves defectos en el nacimiento (p.ej. fisura del paladar) cuando se administra durante el embarazo. Si una mujer en tratamiento con Trileptal quedase embarazada, o si fuera necesario iniciar el tratamiento con Trileptal durante el embarazo, se pesará cuidadosamente las ventajas posibles del fármaco frente al potencial riesgo de malformaciones fetales. Esto es especialmente importante durante los tres primeros meses de embarazo. Deberán administrarse entonces dosis mínimas eficaces. En mujeres en edad fértil, cuando sea posible Trileptal se administrará como monoterapia. Las pacientes deberán ser informadas del posible aumento del riesgo de malformaciones y deberán tener la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal. Los estudios en animales revelaron efectos tales como un aumento en la incidencia de embriomortalidad y retraso en el crecimiento y malformaciones a niveles de dosis tóxicas para la madre. Los fármacos antiepilépticos pueden contribuir a un déficit de ácido fólico, posible causa de anomalía fetal. Se recomienda un suplemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Se han descrito trastornos hematológicos en el neonato causado por fármacos antiepilépticos. Como precaución deberá administrarse Vitamina K1 como medida preventiva en las últimas semanas de embarazo y al neonato. La oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, atraviesan la placenta. Las concentraciones plasmáticas de MHD en la madre y el neonato fueron similares en un caso. **Uso durante la lactancia:** En humanos, la oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, se excretan en leche. Se halló una proporción de concentración en leche/plasma de 0,5 para ambos. Los efectos en el niño expuesto a Trileptal por esta vía son desconocidos. Así pues, Trileptal no debe ser utilizado durante la lactancia. **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.** Se han observado mareos y somnolencia con el uso de Trileptal. Los pacientes deberán ser avisados de que su capacidad física o mental requerida para conducir un vehículo o manejar maquinaria puede estar alterada. **Reacciones adversas.** El perfil de efectos indeseados por sistema orgánico se basa en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos valorados como relacionados con Trileptal. También se tuvieron en cuenta los informes clínicamente relevantes sobre eventos adversos procedentes de los programas de uso compartido y de la experiencia postcomercialización. **Estimación de la frecuencia:** - muy común: $\geq 10\%$; común: $\geq 1\%$ - $< 10\%$; poco común: $\geq 0,1\%$ - $< 1\%$; raro: $\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$; muy raro: $< 0,01\%$. **Organismo en su conjunto:** *Muy común:* fatiga. *Común:* astenia. *Muy raro:* angioedema; trastornos por hipersensibilidad multiorgánica (caracterizada por acontecimientos tales como: exantema, fiebre, linfadenopatía, pruebas de la función hepática anormales, eosinofilia, artralgia). *Sistema Nervioso Central:* *Muy común:* mareo, cefalea, somnolencia. *Común:* agitación, amnesia, apatía, ataxia, problemas de concentración, confusión, depresión, inestabilidad emocional (p.ej., nerviosismo), nistagmo, temblor. *Sistema cardiovascular:* *Muy raro:* arritmia (p.ej., bloqueo AV). *Sistema digestivo:* *Muy común:* náuseas, vómitos. *Común:* estreñimiento, diarrea, dolor abdominal. *Hematología:* *Poco común:* leucopenia. *Muy raro:* trombocitopenia. *Hígado:* *Poco común:* aumento de transaminasas y/o de fosfatasa alcalina. *Muy raro:* hepatitis. *Trastornos metabólicos y nutricionales:* *Común:* hiponatremia. *Muy raro:* hiponatremia asociada con signos y síntomas tales como crisis epilépticas, confusión, alteración de la consciencia, encefalopatía (ver también "Sistema Nervioso Central") para otros efectos indeseados), trastornos de la visión (p.ej., visión borrosa), vómitos, náuseas. *Piel y anexos:* *Común:* acné, alopecia, exantema. *Poco común:* urticaria. *Muy raro:* Síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistémico. *Organos sensoriales:* *Muy común:* diplopía. *Común:* vértigo, trastornos de la visión (p.ej., visión borrosa). **Sobredosis.** Se han registrado casos aislados de sobredosificación. La dosis máxima ingerida fue de aproximadamente 24000 mg. Todos los pacientes se recuperaron con tratamiento sintomático. Los síntomas de sobredosis incluyen somnolencia, mareo, náuseas, vómitos, hiperquinesia, hiponatremia, ataxia y nistagmo. No existe antídoto específico. Se administrará un tratamiento sintomático y de apoyo según proceda. Se considerará la eliminación del fármaco por lavado gástrico y/o inactivación mediante carbón activado. **Datos farmacéuticos. Excipientes:** Núcleo del comprimido: sílice coloidal anhidra; celulosa microcristalina; hipromelosa; croscopolidona; estearato de magnesio. **Recubrimiento del comprimido:** hipromelosa; macrogol 8000; amarillo óxido de hierro (E172); talco; dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Sin precauciones especiales. **Naturaleza y contenido del envase.** Blister de 10 comprimidos. **Material del blister:** PVC/PE/PVDC con lámina protectora de aluminio. Comprimidos de 300 mg: envase 100 comprimidos: PVP (IVA): 49,11 €. Comprimidos de 600 mg: envase 100 comprimidos: PVP (IVA): 96,07 €. **Instrucciones de uso/manipulación:** Sin instrucciones especiales de uso. **Titular de la autorización de comercialización:** Novartis Farmacéutica S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes 764 - 08013 Barcelona. **Número de autorización de comercialización:** Trileptal 300 mg comprimidos con cubierta pelicular: 63.093. Trileptal 600 mg comprimidos con cubierta pelicular: 63.095. **Fecha de la primera autorización/renovación de la autorización:** 6 Junio 2000. **Fecha de revisión del texto:** Mayo 2000. **Condiciones de prescripción y dispensación:** Con receta médica. Aportación reducida para los beneficiarios de la Seguridad Social.

1. Pierre Alfred Bill, Ulf Vigonius et al. "A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine vs. Phenytoin in adults with previously untreated epilepsy". *Epilepsy Res.* 27 (1997) 195-204. 2. S. C. Schachter "Oxcarbazepine: current status and clinical application". *Exp. Opin. Invest. Drugs* (1999) 8 (7): 1103-1112.