



INSTITUTO NACIONAL  
DE PSIQUIATRÍA  
RAMON DE LA FUENTE

# Información

## Clínica

Volumen 16

Número 10

Octubre 2005

## Psicoterapia de los trastornos de la personalidad. Tercera parte

### Trastorno de la personalidad obsesivo compulsiva o anancástica

■ Las primeras ideas psicodinámicas relacionaban este trastorno de la personalidad (TP) con conflictos derivados de la fase anal con predominio patológico del control en el binomio control-descontrol. Contribuciones más modernas lo centran en elementos interpersonales, problemas de la autoestima, manejo inapropiado de la rabia y dependencia. El estilo cognitivo y los problemas de balance entre el trabajo y las relaciones emocionales también se consideran como elementos que participan en su desarrollo. Para muchos estudiosos del tema, en todos los sujetos con TP anancástica hay un niño que no se siente querido ni valorado por sus padres. Crecen con la convicción de que simplemente no intentaron hacerse amar lo suficiente y de adultos sienten continuamente que tampoco están haciendo lo bastante para lograrlo. En estos pacientes el énfasis de la terapia se pone en la modificación de sus expectativas perfeccionistas y no razonables. Los pacientes con este TP mejoran de forma importante con la psicoterapia individual con énfasis en la expresión. Las resistencias más comunes son la negación inicial respecto a que el terapeuta esté diciendo algo nuevo que ellos no supieran ya. Además, la sobreinclusividad del pensamiento conduce a que se centren en eventos periféricos divagando progresivamente más allá del tema principal de la sesión. Como están seguros de que cualquier expresión de rabia será desaprobada, pueden no experimentar rabia conscientemente, mientras que inconscientemente la expresan monopolizando completamente la sesión. Las aproximaciones terapéuticas para manejar estas resistencias características comienzan con una atención cuidadosa de la contratransferencia. Los anancásticos también evitarán los sentimientos transferenciales retrayéndose en largos discursos sobre eventos históricos lejanos.

Un objetivo global del tratamiento psicoterapéutico es la modificación del superego. Deben superar los senti-

mientos de rabia, odio, dependencia, etcétera. Estos sentimientos, más que suprimirlos, negarlos o reprimirlos, se deben integrar como parte de la propia experiencia personal. Los cambios del superego es más probable que ocurran a través de la interpretación detallada de los conflictos del paciente sobre la dependencia, la agresión y la sexualidad y por la neutralidad estable del terapeuta a través del tiempo. A medida que estos pacientes empiezan a comprender que los demás no son tan críticos como ellos, su autoestima puede aumentar. Al experimentar la aceptación del terapeuta por lo que son realmente, también aumenta su autoaceptación. Cuando pueden finalmente experimentar y expresar su ira no disimulada hacia el terapeuta, aprenden que esto no es tan destructivo como habían pensado. El terapeuta es una figura que está allí, ileso frente a las expresiones de cólera. De forma similar descubren que ellos mismos no se transforman en monstruos por su rabia.

### Trastorno de la personalidad evitativa

Tanto el trastorno de la personalidad evitativa como dependiente se caracterizan por ansiedad patológica que interfiere en la competencia social; hay mucho traslape entre ambas categorías. Las personas pueden ser tímidas y evitativas por varias razones. Según Gunderson pueden

## Contenido

<b>Psicoterapia de los trastornos de la personalidad. Tercera parte</b>	<b>55</b>
<b>Trastorno obsesivo compulsivo en pacientes con síndrome velocardi-facial</b>	<b>56</b>
<b>Los trastornos de somatización desde una perspectiva psiconeuroinmunológica</b>	<b>57</b>
<b>Una revisión sobre el <i>delirium</i></b>	<b>58</b>
<b>Dosis de equivalencia y de res-puesta de los antipsicóticos</b>	<b>59</b>

tener una predisposición constitucional para evitar situaciones estresantes basada en el temperamento innato que es elaborado secundariamente en su estilo de personalidad. Algunas investigaciones sugieren que el rasgo de timidez es de origen genético constitucional, pero que requiere una experiencia ambiental específica para convertirse en un rasgo completo. La timidez o la evitación preservan de la humillación, la vergüenza como experiencia afectiva central, la vergüenza que la psicoterapia a menudo descubre como experiencia afectiva central. En el TP evitativa se eluden las situaciones sociales porque éstas permiten que las insuficiencias del que la padece se exhiban ante todos. Se calcula que una tercera parte de los niños con rasgos importantes de inhibición conductual se curan, mientras que las otras dos terceras partes llegan con dichos rasgos a la adolescencia, rasgos que pueden luego convertirse en trastornos de ansiedad y en TP del grupo C. Kagan observó que los que mejoran son aquéllos a los que sus padres les obligaban a enfrentarse a las situaciones sociales; pero si los padres los sobreprotegen o dan ejemplo de evitación, persistirá la ansiedad. La psicoterapia de naturaleza expresiva o de apoyo puede ser muy eficaz en estos pacientes. Los elementos de apoyo implican una apreciación empática de la vergüenza y humillación asociadas con la exposición; los elementos expresivos de la psicoterapia implican explorar las causas subyacentes de vergüenza y su asociación a experiencias pasadas. Millon dice que la intervención terapéutica en estos pacientes tiene por meta reestablecer el equilibrio entre las polaridades placer-dolor y actividad-pasividad, potenciando “que los pacientes se centren de forma activa en los estímulos agradables y disminuyan la evitación activa de los estímulos potencialmente dolorosos”. Existe cierta evidencia de que el abordaje conductual en este tipo de pacientes también resulta útil. El enfoque psicoterapéutico que suele dar mejores resultados en estos pacientes es el cognitivo conductista, junto con técnicas de relajación y de fomento de competencia en habilidades sociales. Son útiles tanto la terapia individual como la de grupo; esta última es especialmente válida para el desarrollo de habilidades sociales.

### **Trastorno de la personalidad dependiente**

La psicoterapia de estos pacientes presenta un inmediato dilema terapéutico, puesto que primero deben desarrollar dependencia de su terapeuta. Este dilema a menudo llega a elaborarse en una forma específica de resistencia en la que el paciente ve la dependencia al terapeuta como un fin en sí mismo más que como un medio para el fin. Los pacientes intentarán que su terapeuta les diga qué hacer y al final evitarán la toma de decisiones o el reafirmarse en sus propios deseos. El terapeuta debe ser capaz de frustrar estos deseos y de promover el pensamiento independiente y la acción en el paciente. La psicoterapia dinámica limitada en el tiempo ha sido útil con algunos de ellos. Saber desde el principio que la relación paciente-terapeuta terminará después de un número determinado de sesiones les fuerza a confrontar sus ansiedades más profundas sobre

la pérdida y la independencia. Pero también hay un subgrupo de dependientes que son incapaces de hacerlo o bien que no desean que se aplique el trabajo de la psicoterapia breve. Estos pacientes necesitan desarrollar una transferencia positiva dependiente con el terapeuta por mucho tiempo; sin embargo, según la investigación de Wallerstein, con esta estrategia de apoyo es posible obtener importantes ganancias terapéuticas.

(Mónica Patricia del Río Cabrero)

### **Bibliografía**

RUBIO GI, PEREZ U, SANTOS GJM y cols.: Psicoterapia de los trastornos de la personalidad. *Actas Españolas Psiquiátricas*, 32(1):37-52, 2004.

## **Trastorno obsesivo compulsivo en pacientes con síndrome velocardiofacial**

■ El síndrome velocardiofacial (SVCF) es causado por una microdelección del brazo largo del cromosoma 22. Su prevalencia es de 1/4 000 nacimientos y la mayoría de los casos son mutaciones *de novo*. Los pacientes con este síndrome presentan facies típica, cardiopatía congénita, anomalías de los grandes vasos y paladar hendido o incompetencia velofaríngea que produce una voz nasal, aunque existe gran variabilidad fenotípica. El coeficiente intelectual (CI) promedio está en el rango límite. Algunos estudios indican que el SVCF predispone a los pacientes a un amplio rango de padecimientos psiquiátricos, que incluyen esquizofrenia, trastornos afectivos y ansiosos, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y trastornos de conducta. Otros autores han encontrado síntomas obsesivo-compulsivos y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) entre 8 y 14% de los pacientes con SVCF. El trabajo que se reseña tuvo como objetivo principal evaluar la psicopatología del SVCF y determinar la prevalencia y las características del TOC y de los síntomas obsesivos-compulsivos (SOC) en estos pacientes, por medio de un estudio de tipo observacional y descriptivo.

Se incluyeron 43 pacientes de ambos sexos, con un rango de edad entre 6-40 años, con SD22q11, confirmado por hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). Todos los pacientes y sus padres fueron entrevistados por un psiquiatra quien les realizó una historia clínica y psiquiátrica. Además se obtuvieron datos sobre los síntomas psiquiátricos y las discapacidades en el aprendizaje de al menos 2 parientes en primer grado. Todos los niños fueron entrevistados por un psicólogo clínico usando el instrumento: *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Aged Children, Present and*

*Lifetime* (K-SADS-PL). A los pacientes adultos y a sus padres (cuando fue posible) se les entrevistó con el SCID-I. Además, a todos los sujetos se les aplicó la escala de síntomas obsesivos y compulsivos Yale-Brown (Y-Bocs), mientras que a los maestros o supervisores se les aplicó un instrumento clinimétrico sobre rasgos de la personalidad y la conducta de los pacientes. La inteligencia se evaluó con la escala de inteligencia de Wechsler. Se compararon los porcentajes de prevalencia de los trastornos comórbidos entre los pacientes con SVCF con y sin TOC y con sus familiares usando chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher. Los puntajes de la Y-Bocs se compararon mediante análisis de varianza. Se realizó una correlación de Pearson entre los puntajes de la Y-Bocs y los puntajes de CI. La significancia se fijó en  $p \leq 0.05$ .

Los autores documentaron los siguientes resultados: en cuanto a diagnósticos psiquiátricos, su número en promedio fue de  $2.6 \pm 1.7$  diagnósticos por paciente: 7 (16.3%) con trastorno psicótico, 9 (20.9%) con distimia, 16 (37.2%) con TDAH y ninguno con trastorno bipolar. Se diagnosticaron seis casos entre los familiares. Con respecto al TOC 14 pacientes (32.6%) reunieron los criterios diagnósticos del DSM-IV para esta entidad. La frecuencia y severidad de las compulsiones fue alta en toda la muestra. En 35 pacientes (83.4%) hubo al menos un síntoma de obsesión o compulsión. Los síntomas más comunes en los pacientes con TOC fueron: Obsesiones de contaminación y agresivas, preocupaciones somáticas y compulsiones de atesoramiento, preguntas repetitivas y limpieza. El promedio de edad de inicio del TOC fue de  $10.7 \pm 9.0$  y de los SOC  $13.1 \pm 9.1$  años. Los pacientes con TOC eran similares en edad ( $17.6 \pm 8.9$  vs.  $18.6 \pm 11.5$ ) y CI ( $73.3 \pm 12.2$  vs.  $75.4 \pm 15.9$ ) a los pacientes sin TOC. El número de diagnósticos psiquiátricos distintos del TOC fue significativamente más alto en los pacientes que tenían TOC ( $3.2 \pm 1.5$ ) que en los que no tenían ( $1.8 \pm 1.2$ ,  $t = -3.5$ ,  $gl = 41$ ,  $p = 0.01$ ). No hubo diferencia entre los casos de los familiares y los que no lo eran, en relación con la psicopatología; sólo en un caso se presentó el TOC. Para el tratamiento de los síntomas del TOC se utilizaron medicamentos en 5 pacientes. El promedio de Y-Bocs disminuyó de 24.5 puntos basales a 16 después de 12 semanas de tratamiento; el promedio de mejoría fue de 34.7%.

Este síndrome, si bien con una frecuencia baja en la población, representa una interesante alteración genética con repercusiones sintomáticas en la esfera de los trastornos psiquiátricos. La relación entre este cuadro y el desarrollo de manifestaciones psicopatológicas aún no es posible esclarecerla con toda precisión. Sin embargo abre una vía de estudio para evaluar algunas enfermedades mentales como el TOC para las cuales todavía no tenemos explicaciones definitivas.

(Daniela Díaz-Jaimes)

## Bibliografía

GOTHELF D, PRESBURGER G, ZOHAR AH y cols: Obsessive-

compulsive disorder in patients with velocardiofacial (22q11 deletion) syndrome. *Am J Med Genet*, (126B): 99-105, 2004.

# Los trastornos de somatización desde una perspectiva psiconeuroinmunológica

■ Los síntomas somáticos ocurren en la mayoría de las enfermedades y de hecho la mayor parte de las veces son la causa que lleva a los enfermos a buscar atención médica para recibir un diagnóstico certero y un tratamiento adecuado. Por su parte, los síntomas somatoformes se presentan de manera similar a los síntomas somáticos pero sin causa orgánica o fisiológica identificada, por lo que se engloban dentro de los fenómenos psicopatológicos. Los trastornos de somatización corresponden a la tendencia de expresar los problemas emocionales o bien otras alteraciones mentales por medio de síntomas físicos. Se ha intentado entenderlos a través de diversos enfoques, entre ellos el estudio de los factores de riesgo y de los elementos de predisposición, incluyendo los elementos de tipo cultural. El papel de los rasgos de la personalidad también se ha tomado en cuenta en estos intentos, considerando que hay rasgos caracterológicos que impiden o limitan la expresión de las manifestaciones emocionales por medio de los canales adecuados. De manera reciente, se han buscado nuevas explicaciones mediante la aplicación de los conocimientos adquiridos sobre cómo el cerebro percibe y representa lo que sucede en el cuerpo. Una de estas explicaciones es la que se describe y discute en el presente artículo, en donde se postula que los trastornos de somatización pueden corresponder a la manifestación externa de un sistema inmunológico cerebral sensibilizado, que en condiciones normales es el responsable de mediar los componentes subjetivos, conductuales y fisiológicos de las enfermedades.

Los mecanismos básicos que explican por qué el enfermo tiene malestares y se comporta por lo tanto de modo particular, han empezado a dilucidarse recientemente. Parece ser que el sistema inmunológico es el responsable de algunos de estos mecanismos. La activación de las células inmunes por medio de los patrones moleculares asociados a los elementos patógenos, induce la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias. Esto se lleva a cabo debido a que dichas células tienen receptores de membrana que reconocen estos patrones moleculares. Los receptores están asociados a las regiones de dominio de las interleucinas-1 que funcionan como adaptadores de proteínas, y que permiten la activación de proteinquinas. Las vías de señalización que se desencadenan a través de la activación de estos receptores inducen la expresión de citocinas proinflamatorias como las interleucinas-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ). También inducen la expresión de muchas otras citocinas

algunas de las cuales actúan como promotoras de la inflamación, pero también hay otras que actúan atenuando la reacción inflamatoria. Las citocinas proinflamatorias que se producen en las células inmunes periféricas regulan la conformación de la respuesta inmune adaptativa que incluye a los linfocitos B y T. Hay evidencia de que la interleucina-1 y otras citocinas proinflamatorias actúan en el cerebro. Se ha documentado la presencia de receptores cerebrales para ellas y se ha establecido que el proceso sigue mecanismos similares a los que se presentan en las células inmunes periféricas. Esto ha generado la idea de que existen vías de comunicación que permiten el envío de mensajes del cerebro a la periferia del organismo. Sin embargo, la función detallada sobre los mecanismos moleculares involucrados en la actividad cerebral de las citocinas aún no se conoce con suficiente claridad.

Hay también evidencia de que tanto el sistema inmune periférico como el sistema cerebral de citocinas pueden ser disparados por señales de peligro originadas por la presencia de agentes patógenos en el organismo. Lo interesante al respecto, es que diversos investigadores consideran que hay muchas posibilidades de que la activación de este sistema se pueda generar también por la presencia de estresores no inmunológicos, tales como situaciones de amenaza psicológica proveniente de una percepción externa o bien por la interpretación mental de una determinada condición. Los cambios en el comportamiento que se desarrollan durante las fases de enfermedad (es decir, la conducta de estar enfermo), no son sólo el resultado de la condición de enfermo que tiene el sujeto. Las citocinas funcionan como una señal de motivación que induce al cerebro a cambiar las prioridades del organismo ante la presencia de una amenaza, bien sea representada por patógenos o por señales subjetivas u objetivas de peligro. Esta reorganización de prioridades da por resultado cambios a nivel conductual, subjetivo y fisiológico. La presencia de una condición patológica orgánica genera una serie de modificaciones tendientes a disminuir el gasto de energía y a reordenar los patrones metabólicos con la finalidad de dar una respuesta coordinada que ayude a luchar contra el elemento patógeno.

Está claro que no hay nada malo en sentirse enfermo cuando, por ejemplo, hay una infección de igual manera que es normal sentir temor ante una amenaza. La conducta de enfermedad se vuelve anormal cuando su intensidad es desproporcionada en relación con el estímulo, o bien cuando se presenta en ausencia de cualquier estímulo inmunológico. En condiciones normales la producción y actividad de las citocinas proinflamatorias están fuertemente reguladas por una amplia variedad de factores moleculares opuestos tales como las citocinas antiinflamatorias, los glucocorticoides y los neuropéptidos como la vasopresina. En las enfermedades crónicas estos factores pueden llegar a ser insuficientes y entonces se mantiene una actividad prolongada del sistema de citocinas. Esto puede tener repercusión en los estados anímicos. Un ejemplo de ello es la evidencia de que 20 a 30% de los pacientes a quienes se administra terapéuticamente interleucina-2 o interferon- $\alpha$ , presentan

episodios depresivos. De igual manera, esto se ejemplifica en el caso de las enfermedades crónicas como la aterosclerosis y las enfermedades coronarias en las que también es frecuente encontrar depresiones asociadas. Si bien esta asociación sucede sólo en individuos genéticamente susceptibles al desarrollo de trastornos afectivos, hay evidencia de que las citocinas tienen un efecto activador de la enzima indolamina 2-3 dioxigenasa, que es clave en la generación de metabolitos del triptófano, aminoácido del que se sintetiza la serotonina.

En conclusión, los sistemas moleculares y celulares del cerebro que se encargan de monitorear los peligros que ocurren en diversas partes del organismo están coordinados en parte por el sistema inmunológico. El descubrimiento del sistema de citocinas cerebrales abre entonces nuevas vías para comprender los mecanismos de percepción y de representación de los síntomas corporales. Este sistema organiza a los componentes subjetivos, conductuales y metabólicos del cuerpo que ocurren como respuesta ante el peligro. Normalmente estos fenómenos tienen un proceso reversible en el que, una vez superada la enfermedad, se modifican para dar cabida a las condiciones de recuperación y bienestar. Se ha postulado por lo tanto que el sistema de citocinas cerebrales está sujeto a sensibilizarse en respuesta a su estimulación en etapas tempranas del desarrollo, a su activación repetida o a la exposición recurrente a estresores ambientales. Un sistema sensibilizado es menos propenso a apagarse cuando pasa el peligro y es más factible que se dispare con la presencia de factores extrínsecos no inmunológicos. Todos estos aspectos son propuestos por el autor para considerar un nuevo enfoque biopsicológico en los trastornos de somatización, enfoque que deberá ser sometido a prueba por medio del desarrollo de estudios clínicos apropiados.

(Abigail Ortiz Domínguez)

### **Bibliografía**

DANTZER R: Somatization: A psychoneuroimmune perspective. *Psychoneuroendocrinology*, 30:947-952, 2005.

## **Una revisión sobre el *delirium***

■ Las características clínicas del *delirium* se pueden describir bajo los siguientes encabezados: alteración del estado de conciencia, del pensamiento, de la memoria, del comportamiento psicomotor, de la percepción y de la emoción. El inicio es habitualmente rápido y el curso por lo general fluctuante, con una duración menor de seis meses. El cuadro clínico es muy característico y el diagnóstico se puede realizar aunque no se haya establecido la causa. En algunos casos de duda diagnóstica se puede realizar un electroencefalograma, cuyos resultados generalmente se interpretan como una actividad lenta de fondo.

La alteración del estado de conciencia fluctúa habitualmente, con un deterioro en horario vespertino, cuando la estimulación ambiental es menor. Pueden ocurrir varios grados menores de alteración de la conciencia; además, los pacientes pueden presentar déficit en la atención. Al interrogatorio resulta evidente una alteración en la concentración y distractibilidad. Casi siempre hay una modificación del ciclo sueño-vigilia, con periodos marcados de somnolencia, sueño durante el día e insomnio casi todas las noches. Además, el pensamiento se va alterando de manera progresiva, por lo que resulta evidente el deterioro del juicio y de la comprensión de conceptos abstractos conforme avanza la enfermedad. Posteriormente se agregan los pensamientos desorganizados e incoherentes. Otra característica cardinal del *delirium* es la alteración de la memoria a corto plazo, inmediata o de trabajo; la memoria anterógrada a largo plazo y la memoria remota. Cuando el paciente manifiesta alteraciones psicomotoras, éstas suelen corresponder a poca actividad de manera espontánea, sin embargo, cuando se presentan alucinaciones o delirios puede tener reacciones rápidas, como en el *delirium tremens*.

Lipowski describió los síndromes hipoactivos e hiperactivos y también una forma mixta. Las anomalías en la percepción son habituales y pueden favorecer el diagnóstico de una forma hiperactiva de *delirium*. Las alteraciones en la percepción que se pueden presentar son despersonalización, derrealización, ilusiones y alucinaciones (más comúnmente visuales) e ideas delirantes.

En la población hospitalizada, la prevalencia varía entre 10% y 20%; la incidencia entre 5% y 10%. Tanto la prevalencia como la incidencia son particularmente altas en pacientes quirúrgicos, sobre todo en los pacientes a los que se les practica procedimientos cardiorráquicos y ortopédicos de emergencia.

Los factores de riesgo se pueden categorizar en predisponentes o precipitantes. Entre los primeros se encuentran mayor edad, sexo masculino, presencia de demencia, depresión, dependencia funcional, inmovilidad, fractura de cadera, deshidratación, alcoholismo y enfermedad física severa, entre otros. Dentro de los factores precipitantes se pueden mencionar: uso de narcóticos, enfermedad aguda grave, infección de vías urinarias, hiponatremia, choque, anemia, dolor, cirugía cardíaca y ortopédica, admisión en unidad de cuidados intensivos, etc.

Existe una alteración de las funciones corticales superiores en los pacientes con *delirium*, con evidencia de un mal funcionamiento en las estructuras subcorticales, el tálamo, el lóbulo parietal no dominante y la corteza prefrontal. También se ha documentado una deficiencia colinérgica en estos pacientes.

Para el manejo del *delirium* primero hay que identificar la causa subyacente. Se tiene que controlar el comportamiento, prevenir complicaciones y dar apoyo a las necesidades funcionales del paciente. Muchos medicamentos causan *delirium*. Pero es más común que éste se de con el uso de agentes psicotrópicos y con anticolinérgicos. Se debe analizar cuidadosamente el historial farma-

cológico del paciente. El tratamiento farmacológico de elección para el *delirium* es con antipsicóticos, excepto en casos en los que es secundario a abstinencia de hipnóticos, sedantes o alcohol. El haloperidol a dosis de 0.5 a 10 mg al día (IM o IV) ayuda a mejorar los síntomas y es efectivo en el control de los pacientes agresivos. Inicialmente se debe comenzar con dosis bajas de antipsicótico, por ejemplo 0.5 mg/día de haloperidol o de risperidona o de 2.5 mg/día de olanzapina. Cuando se trata de un *delirium* secundario a la abstinencia de alcohol o sedantes, las benzodiazepinas resultan ser bastante útiles, y se prefieren las que tienen vida media corta.

El *delirium* es una causa común de mortalidad y morbilidad en pacientes geriátricos hospitalizados. La identificación de los factores de riesgo, la educación a los profesionales de la salud y un abordaje sistemático pueden mejorar la evolución del síndrome.

(David Silva Pérez)

### Bibliografía

BURNS A, GALLAGLEY A, BYRNE J: Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(3):362-367, 2004.

## Dosis de equivalencia y de respuesta de los antipsicóticos

■ Aunque los antipsicóticos reducen significativamente los síntomas de la esquizofrenia, en la mayoría de los casos se presentan síntomas residuales que varían de un paciente a otro. Por medio de ensayos clínicos y del concepto de dosis equivalentes, se han elaborado diversas guías de dosificación de antipsicóticos, cuyas indicaciones difieren unas de otras debido a que no emplean el concepto de "dosis-respuesta". Para obtener los niveles de respuesta de un medicamento, las curvas de dosis-respuesta comparan la respuesta clínica (eje y) contra la dosis del medicamento (eje x), donde la meseta de la curva es considerada como la región en que se alcanza la dosis máxima efectiva entre 85% y 95% ( $ED_{85}$  y  $ED_{95}$ ). Una vez que se ha alcanzado esta región de meseta, la respuesta clínica tiende a reducirse cuando se incrementa la dosis del medicamento. Se ha considerado que la dosis efectiva media ( $ED_{50}$ ) es aquella con que la mayoría de los fármacos alivia parcialmente la enfermedad y a partir de la cual se deben obtener las dosis efectivas que alcancen el mayor efecto terapéutico posible sin producir efectos adversos innecesarios. La hipótesis de la ventana terapéutica sugiere que una dosis excesiva de antipsicóticos produce una menor eficacia.

En una revisión de este tema, los autores se propusieron estimar las curvas de dosis-respuesta para los antipsicóticos de primera generación (haloperidol, trifluoperazina, perfenazina, etc.), así como para los de segunda generación (olanzapina, ziprasidona, risperidona, clozapina, aripiprazol, etc.), y recalcular las dosis equivalentes. De igual manera, se propusieron probar la hipótesis de la ventana terapéutica. Con tales objetivos llevaron a cabo un metaanálisis en que utilizaron todas las pruebas clínicas de asignación aleatoria, con un control doble ciego de pacientes con

esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo que estuvieran tomando al menos dos dosis diferentes de antipsicóticos de primera o segunda generación. Tampoco debían presentar una restricción respecto de la fecha de publicación, el idioma o el tamaño de la muestra. Se utilizaron diferentes bases de datos para la búsqueda de artículos relevantes. Como principal variable de pronóstico se utilizó la Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS) o, en su defecto, la Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS). En algunos casos se utilizaron los datos provenientes de la Escala de Impresión Clínica Global (ICG), en caso de que ninguna de las dos anteriores estuviera presente. Para los estudios de mantenimiento se incluyeron las variables de tiempo de recaída y número de recaídas totales. El tamaño del efecto se obtuvo a partir de las variables dividiendo la puntuación de mejoría obtenida con la dosis más alta, menos la mejoría obtenida con la dosis más baja. Se extrajeron los datos de las medias, número de muestras y desviaciones estándar de todos los estudios por dos evaluadores independientes.

Para la realización del meta-análisis se empleó el método de acarreo de la última observación (LOCF), que copia el resultado de la última observación en las evaluaciones faltantes, o el análisis de intento de tratamiento (ITT), el cual incluye a todos los pacientes que cuenten al menos con una evaluación posterior a la evaluación basal. Realizaron análisis de sensibilidad y se exploraron los efectos de diferentes dosificaciones, agrupaciones por dosis, calidad del estudio, diseño, índices de terminación, tipo de variable pronóstica y tipo de publicación. Las curvas de dosis-respuesta se construyeron a partir de ciego con asignación aleatoria para las diferentes dosis fijas y estudios controlados con placebo. La síntesis cuantitativa de los datos se llevó a cabo utilizando el programa Comprehensive Meta-Analysis y el MetWin. Se utilizaron los modelos de efectos fijos o efectos aleatorios para evaluar las hipótesis de la ventana terapéutica y para calcular las barras de error de las curvas de dosis-respuesta.

Se determinó la dosis efectiva máxima para cada fármaco. Para los antipsicóticos de primera generación, la  $ED_{85}$  y la  $ED_{95}$  se obtuvieron con un rango de dosis de 3.3 – 10 mg por día para el haloperidol o sus equivalentes. No hubo evidencia de que dosis mayores de antipsicóticos de primera generación fueran menos efectivas que las dosis medias. Para los de segunda generación, la  $ED_{85}$  y la  $ED_{95}$  fueron de 10 mg por día para aripiprazol, superior a 400 mg por día para clozapina, superior a 16 mg por día para olanzapina, 4 mg por día para risperidona, y 120 mg por día para ziprasidona. Las dosis diarias de 2 mg de risperidona fueron 50% menos efectivas que dosis mayores. En el caso de la olanzapina, la dosis de 6 mg por día fue 33% menos efectiva que dosis mayores. Tanto para los antipsicóticos de primera como para los de segunda generación no hubo evidencia de que las dosis mayores fueran menos eficaces que las dosis medias, lo cual se opone a la hipótesis de la ventana terapéutica.

Los resultados de este trabajo llevan a los autores a generar una serie de aseveraciones y preguntas que aún no se contestan por completo. Es claro que, en todo tipo de tratamiento farmacológico, las dosis incorrectas generarán una mejoría insuficiente pero también podrían llevar a un exceso de efectos colaterales. Al parecer, demuestran que las guías de tratamiento para el uso de antipsicóticos no tienen un fundamento suficientemente claro. En

la práctica, los clínicos tienden a utilizar dosis mayores a las realmente útiles. Debido a que los pacientes esquizofrénicos se recuperan de manera paulatina en el curso de entre cuatro a seis semanas después de haberse iniciado un tratamiento, esto da la falsa impresión de que la mejoría se obtiene al ir escalando las dosis del medicamento. Los autores no encuentran ninguna evidencia de que el uso de dosis altas de antipsicóticos de primera generación sea algo más efectivo. Con los antipsicóticos de segunda generación se sabe un poco más al respecto, debido a que en la actualidad la FDA solicita que se hagan estudios de rangos de dosis en muestras suficientemente amplias de pacientes. Sin embargo, el problema con estos estudios es que las diferencias entre los distintos rangos son muy pequeñas y por tanto, no generan información de manera clara. Una preconcepción clínica persistente es considerar que los pacientes con antecedentes de resistencia a tratamientos previos requieren forzosamente dosis elevadas de estos fármacos. Los autores tampoco encuentran evidencias para sustentar este concepto. Otro dilema terapéutico corresponde al manejo del tratamiento agudo de urgencia. Tampoco en este punto los datos obtenidos pueden afirmar que las dosis mayores sean más efectivas o bien que ejerzan un control más rápido. El tratamiento en las fases de mantenimiento también ha dado lugar a conceptos divergentes. Por los datos obtenidos, se concluye que no hay suficientes estudios hasta este momento que puedan indicar si es mejor mantener la dosis de inicio o bien hacer reducciones paulatinas hasta encontrar la dosis mínima suficiente. Estas incógnitas tendrán que resolverse con estudios específicos encaminados a mejorar el conocimiento del manejo de pacientes en estas condiciones.

(Omar Minaya Hernández)

### Bibliografía

DAVIS JM, CHEN N: Dose response and dose equivalent of antipsychotics. *J Clin Psychopharmacol*, 24:192-208, 2004.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Director Emérito  
Dr. Ramón de la Fuente.

Editor de la publicación  
Dr. Gerardo Heinze.

Jefe del Departamento de Publicaciones  
Dr. Héctor Pérez-Rincón.

Dirección: Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco  
Deleg. Tlalpan, 14370 México, D.F.

Departamento de Publicaciones:

Norma Vollrath, Mario Aranda Marqués, Laura de los Angeles  
Díaz y Elizabeth Cisneros.

