

# Predicción de la respuesta al tratamiento neuroléptico en la Esquizofrenia

F. Fuentenebro\*, J. I. Escobar\*\*, J. Keller\*\*,  
E. F. López de Ochoa\*\*\* y C. Vázquez\*\*\*

## Resumen

El estudio de la predicción de la respuesta al tratamiento neuroléptico en la esquizofrenia ha estado, tradicionalmente, basado en la observación de ciertas variables: edad, sexo, estado civil y clase social. En los últimos diez años varios autores han señalado que la valoración de la respuesta subjetiva —sintónica o disfórica— ante los fármacos antipsicóticos puede ser un predictor del pronóstico.

Se evaluaron 50 enfermos esquizofrénicos (DSM-III) que fueron tratados con molindone o haloperidol. El estudio fue a doble ciego para comprobar el efecto, sobre el control de los síntomas psicóticos, de dos neurolépticos con un perfil bioquímico diferente.

Los enfermos que recibieron molindone presentaron una mejor respuesta subjetiva y menos efectos extrapiramidales. La diferencia entre la respuesta clínica al tratamiento de los dos grupos —sintónicos y disfóricos— no fue significativa.

Estos hallazgos sugieren la necesidad de interpretar con cautela la relación entre respuesta subjetiva al tratamiento neuroléptico y pronóstico clínico. Probablemente la reacción disfórica esté en función de la afinidad de los neurolépticos por ciertos receptores dopaminérgicos y sea correlato de la elaboración subjetiva de los efectos secundarios de la medicación.

\* Departamento de Psicología Médica y Psiquiatría. Universidad Complutense de Madrid.

\*\* Departamento de Psiquiatría. Universidad de California en Los Angeles.

\*\*\* Departamento de Psicología Médica y Psiquiatría y Departamento de Psicología. Universidad Complutense de Madrid.

## Abstract

Prediction of response to neuroleptic drug therapy in schizophrenia has traditionally been based on variables such as age, sex, marital status and social class. Within the last ten years, several authors have reported that the patient's subjective response —syntonic or dysphoric— to antipsychotic agents may be a predictor of treatment outcome.

Fifty acutely ill DSM-III schizophrenic patients were treated with molindone or haloperidol. A double-blind procedure was utilized to assess the effect of these, two rather distinct (at least in terms of their biochemical profile) neuroleptics, in controlling acute psychotic symptoms.

Patients who received molindone reported better subjective responses and showed a lower prevalence of extrapyramidal side effects. The difference between clinical response in the two groups: syntonic and dysphoric responders was not significant. Both differed in terms of the subjective response but not in the therapeutic response patterns.

These findings suggest that we must be cautious when we attempt to relate subjective response to neuroleptics and clinical outcome. Dysphoric reactions may be a function of affinity of neuroleptics for dopamine receptors and the subjective elaboration of side effects.

## Introducción

La eficacia probada de los neurolépticos en el tratamiento y prevención de recidivas en la esquizofrenia, tras treinta años de utilización, ha generado una serie de trabajos que tratan de identificar el tipo de antipsicótico adecuado para un determinado enfermo.

Una revisión de la literatura al respecto, sin embargo, no permite identificar un claro marcador clínico, biológico o psicosocial específico para correlacionar con una determinada respuesta al tratamiento y, por ende, para predecir la evolución ulterior del cuadro clínico.

Los factores que pueden ser investigados como predictores potenciales y pueden explicar la pluralidad de respuestas ante los neurolépticos pueden agruparse en dos categorías: psicosociales y farmacológicos.

Entre los factores psicosociales estudiados están las características demográficas: sexo, clase social, estado civil, ajuste premórbido, historia familiar de enfermedad psiquiátrica y forma de comienzo de la enfermedad.

El valor pronóstico a estos factores está poco establecido. Así, por ejemplo, la diferencia existente en la variable sexo no ha recibido una atención adecuada a pesar de los datos aportados por Seeman (1983) (1, 2) en el sentido de que pacientes femeninos parecen requerir menores dosis de neurolépticos. Esto ha sido interpretado en el sentido de que la acción antidopaminérgica de los estrógenos potenciaría los efectos de los fármacos antipsicóticos.

Entre los factores farmacológicos y fisiológicos examinados como predictores de la respuesta al tratamiento figuran la medición de los índices de bloqueo de los receptores dopaminérgicos, de niveles plasmáticos y neurorradiológicos.

Se acepta que los neurolépticos producen su acción antipsicótica bloqueando los receptores dopaminérgicos. Los tres índices de este bloqueo que han sido examinados en la esquizofrenia incluyen: a) Estudio del (HVA) (ácido homovanílico), metabolito de la dopamina, en l.c.r., con la prueba del probenecid como reflejo del turnover de la dopamina, b) Aumento de los niveles de prolactina como índice de la disminución de los factores inhibidores del control de su secreción, c) Aparición de síntomas extrapiramidales, tras el tratamiento, como reflejo del déficit funcional en el sistema dopaminérgico nigroestriado.

Desde esta perspectiva de la hipótesis de la dopamina, el estudio de la predicción relacionaría una respuesta terapéutica favorable a los neurolépticos con un incremento de las cifras de HVA en l.c.r., tras el test del probenecid; mayores niveles plasmáticos de prolactina y síntomas extrapiramidales más pronunciados tras el inicio del tratamiento.

Desgraciadamente los resultados obtenidos hasta ahora, en este sentido, son inconsistentes y están muy condicionados por problemas técnicos y de diseño.

Respecto a los niveles plasmáticos de neurolépticos sabemos que existen variaciones considerables en su absorción y metabolismo. A esto se añade la dificultad que entraña la medición de la sustancia original y

de sus metabolitos activos y la expresión de una correlación con la eficacia clínica. Ciertos estudios utilizan enfermos crónicos con dosis flexibles lo que lleva a un ajuste continuo de las dosis. Así los buenos respondedores están en el rango de niveles terapéuticos, mientras que los no respondedores terminan recibiendo dosis más elevadas y tienen mayores niveles plasmáticos. Esto conduce a no poder establecer una adecuada correlación entre niveles plasmáticos y respuesta terapéutica.

Una aproximación, desde la neurofisiología, ha sido establecida con el uso del EEG computarizado (Itil, 1975) (3). Este autor en un estudio a doble ciego determinó que los enfermos esquizofrénicos con una frecuencia mayor de actividad rápida y un menor grado de ondas alfa y lentas antes del tratamiento, tenían una mejor respuesta al tratamiento, la extensión de este tipo de estudios podría considerarse como un área muy prometedor de investigación en el futuro.

Diversos autores: May, Van Putten, Awad, Hogan, Singh y Bartko (4-12) apuntan a que en los estudios de predicción de respuesta, en la esquizofrenia, se han estado observando variables irrelevantes y sugieren el estudio de la respuesta subjetiva del enfermo tras el tratamiento.

Así, en 1976, Singh reportó que enfermos esquizofrénicos, que tenían una respuesta terapéutica desfavorable al haloperidol, presentaban un cambio subjetivo caracterizado por una respuesta disfórica: ansiedad, preocupaciones somáticas y síntomas depresivos. Esta respuesta se observaba ya en un estadio temprano en el curso del tratamiento farmacológico.

En cuanto a las implicaciones pronósticas que tal respuesta sugiere, Singh señala que la ocurrencia de una respuesta disfórica inicial está asociada con una menor respuesta terapéutica y peor pronóstico a largo plazo. Sugiere este autor que los respondedores disfóricos — mucho de ellos pertenecientes a la categoría de Lang Feldt de esquizofrenia nuclear o de pobre pronóstico — difieren fundamentalmente del grupo de no disfóricos en cuanto a sus pronósticos.

Van Putten y colaboradores evaluaron la respuesta subjetiva, tras una dosis test de clorpromazina, en un continuo euforia-disforia. Estudiaron esta respuesta a las 4, 24 y 48 horas y observaron la evolución ulterior del cuadro clínico. Una respuesta disfórica temprana al neuroléptico parecía augurar un pobre pronóstico ante ese tratamiento. En otro estudio posterior utilizando tiotixeno este mismo autor, amplió los objetivos del estudio preliminar. Así observó que una respuesta inicial disfórica fue un potente predictor de incumplimiento y rechazo de la medicación. Antes del tratamiento los respondedores disfóricos tenían menos síntomas y sus resultados en el CP (Continuous Performance Test) eran

mejores. A su vez este grupo experimentaba más síntomas extrapiramidales tras la dosis test. Algunos de ellos tenían un mejor pronóstico cuando recibían dosis bajas y una de las conclusiones es la sugerencia de que los enfermos con historia previa personal de respuesta disfórica reciban, al inicio del tratamiento, dosis pequeñas.

Este mismo autor pone énfasis especial en el estudio de:

- a) Las implicaciones que comporta una respuesta disfórica.
- b) La predicción o el valor pronóstico de este tipo de respuesta.
- c) Los mecanismos posibles de esta respuesta.
- d) La prevención de la respuesta disfórica.

En el primer caso la respuesta disfórica ante una dosis de tiotixeno fue un buen predictor de un pronto no cumplimiento de la prescripción terapéutica. Así de 14 enfermos que tuvieron este tipo de respuesta 6 se negaron a tomar una segunda dosis de éste o de cualquier antipsicótico. Esto es tanto más interesante si tenemos en cuenta que en el ítem de la escala BPRS que puntúa la falta de cooperación no tenían puntuaje más alto que los demás.

En cuanto a la respuesta disfórica y el pronóstico, indica Van Putten que algunos enfermos mejoraron parcialmente pero al mes dejaron el tratamiento. Sólo 2, de los 14 disfóricos, (14 %) estaban clínicamente estables al ser dados de alta. Los respondedores sintónicos, sin embargo, tuvieron un mejor pronóstico. Así de los 27 sintónicos que siguieron la medicación prescrita 21 (78 %) presentaron una inequívoca mejoría y ninguno empeoró: De los 4 sintónicos no seguidores de la medicación uno continuó con un neuroléptico diferente y evolucionó bien. En síntesis 23 de 31 (74 %) de este grupo fueron dados de alta mejorados clínicamente. Respecto a la predicción de la respuesta disfórica este autor se pregunta si los disfóricos presentaban alguna diferencia antes de comenzar el tratamiento. Señala que en 5 ítems psicopatológicos puntuaban con menor intensidad psicopatológica que los sintónicos: GAS (Global Assessment Scale), contenido extraño del pensamiento, aplanamiento afectivo, desorientación y puntaje total del BPRS. No existían diferencias significativas en cuanto a la edad, duración de la sintomatología psicótica y otras variables clínicas consideradas.

Por último, y respecto a los mecanismos que medían en la respuesta disfórica, Van Putten indica que los disfóricos experimentaban unos síntomas extrapiramidales —sobre todo acatisia a las 24 horas tras la primera dosis: un 64 % de los disfóricos por un 17 % de los sintónicos. Además los disfóricos se quejaban de estar más somnolientos a las 4 horas de la dosis test. Esto

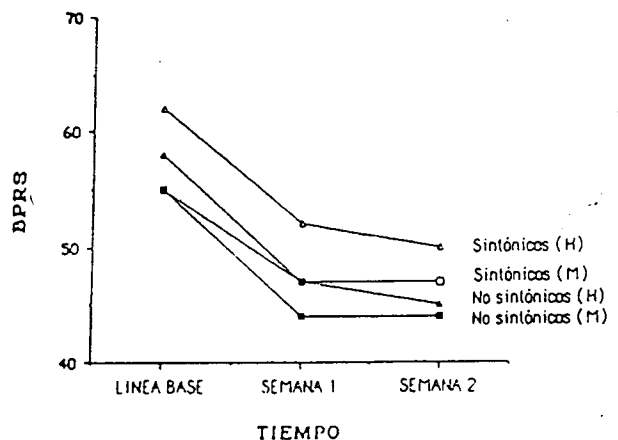
sería compatible con la hipótesis de que los disfóricos podrían tener los niveles plasmáticos más altos de neurolépticos. Con una perspectiva más psicológica también admite Van Putten que en el disfórico el efecto de la medicación interfiere con un equilibrio psicótico precario.

Sobre el significado o vivencia de los síntomas extrapiramidales cabe mencionar el hecho de que algunos respondedores sintónicos también los experimentaron, pero tuvieron un halo emocional diferente. Es este sentido Sarwer-Foner (3) proporciona una interpretación psicodinámica en el sentido del significado emocional y la vivencia que los efectos secundarios de los neurolépticos tienen para un determinado enfermo. Así los 6 respondedores sintónicos, con síntomas extrapiramidales, de la serie de Van Putten vivían como algo enojoso o molesto. Por el contrario los pacientes disfóricos los encontraban intolerables y como un auténtico asalto a su personalidad.

## Material y métodos

Cincuenta enfermos esquizofrénicos agudos (DSM-III) fueron tratados con molindone inyectable (2 mgr.) o con haloperidol (5mgr.), cambiando a dosis orales tras las primeras 24-48 horas. Se utilizó un estudio a doble ciego para verificar el efecto de estos dos neurolépticos tan diferentes —al menos en su perfil bioquímico— en el control de los síntomas psicóticos agudos y en la aparición de efectos secundarios. Las evaluaciones, tras la dosis test, se llevaron a cabo una hora después de la inyección inicial de molindone o haloperidol.

El diagnóstico fue realizado siguiendo los criterios del DSM-III y con estrictos criterios de inclusión y exclusión. La respuesta subjetiva —que dado el grado de se-



Gráfica 1.

F. Fuentenebro y cols.

TABLA I

Molindone	(n = 22)	BPRS		
		Línea base	Semana 1	Semana 2
Respuesta subjetiva				
6-11	12	55	47	47
0-5	9	55	44	44
< 0	1	59	52	48

TABLA III

	RESPUESTA SUBJETIVA (n = 40)	
	HALOPERIDOL	MOLINDONE
Sintónicos	3	12
No sintónicos	15	10
TOTAL	18	22

«chi» cuadrado = 5,43 p < 0,025.

Ø = 0,37

verdad psicopatológica fue posible estudiar en 40 enfermos — fue evaluada con una escala, modificación de la de Van Putten, que obtiene información sobre los efectos de la medicación y su elaboración subjetiva. Esta escala ofrece un puntaje que es una continuación de -11 a +11. Puntuaciones entre 6 y 11 fueron consideradas como respuestas sintónicas, entre 0 y 5 como neutras, y menos de 5 como disfórica. Se realizaron, en una escala de 0 a 4 observaciones adicionales sobre los efectos extrapiramidales y acatisia. La evaluación diacrónica psicopatológica se realizó utilizando el BPRS (Brief Psychiatric Rating Scales) y el CGI (Clinical Global Impression) en forma basal y a las 24 horas, y los días 7 y 14.

Resultados

En la tabla I se observa que existe una mejoría en todos los grupos — sintónicos y disfóricos — a lo largo del tratamiento con molindone. El mismo fenómeno se observa en aquellos enfermos que fueron tratados con haloperidol (tabla II). La comparación entre ambos neurolépticos no ofrece diferencias (gráfica 1); ambos producen una reducción en las puntuaciones de los ítems del BPRS de modo similar.

En el grupo de los 40 enfermos en los que se evaluó la respuesta subjetiva (tabla III) se observa que ésta varía según el tipo de tratamiento («chi» cuadrado = 5,43,

p > 0.025). En efecto, el coeficiente de contingencia correspondiente indicaba la existencia de una relación moderada entre ambas variables (Ø = 0,37).

Mientras que en el grupo tratado con molindone la prevalencia de respuesta sintónica es semejante a las que no lo son, en el grupo tratado con haloperidol se observó la predominancia de las respuestas no sintónicas.

Respecto a la acatisia a las 24 horas y primera semana (tablas IV y V) no se aprecia una relación, estadísticamente significativa entre la intensidad de aquella y el tipo de fármaco administrado. Se observa una predominancia de síntomas de intensidad ligera tras la administración de ambos en comparación a los de intensidad severa.

Analizados los efectos extrapiramidales (temblores, rigidez y distimia) a las 24 horas se puede observar que el molindone parece provocar síntomas de menor intensidad (tabla VI) en comparación con el haloperidol. Asimismo, el molindone tiende a producir menos casos donde la intensidad es grave en comparación con los que es moderada («chi cuadrado = 3,12, p > 0,07).

Tras una semana de tratamiento no parece observarse, sin embargo, una relación de dependencia entre el tipo de psicofármaco y la intensidad de los síntomas extrapiramidales (tabla VII). Con ambos psicofármacos se observa una mayor prevalencia de respuestas de intensidad moderada versus las respuestas de intensidad grave. Efecto este que, en las primeras 24 horas, se observó sólo en el grupo de los enfermos que recibieron molindone.

TABLA II

Haloperidol	(n = 18)	BPRS		
		Línea base	Semana 1	Semana 2
Respuesta subjetiva				
6-11	3	62	52	50
0-5	14	58	47	45
< 0	1	50	40	31

TABLA IV

	ACATISIA a las 24 horas (n = 50)		
	3	2 o menos	Total
Molindone	8	17	25
Haloperidol	4	21	25

«chi» cuadrado = 1,75 n.s.

## Predicción de la respuesta al tratamiento neuroléptico en la Esquizofrenia

TABLA V

	ACATISIA en Semana 1 (n = 42)		
	3+	2 o menos	Total
Molindone	9	14	23
Haloperidol	5	14	19

«chi» cuadrado = 0,44 n.s.

TABLA VII

	Temblor/Rigidez/Distonia en Semana 1 (n = 42)		
	3+	2 o menos	Total
Molindone	6	17	23
Haloperidol	2	17	19

«chi» cuadrado = 2,48 n.s.

## Conclusiones

Aunque diversos trabajos mencionados sugieren una correlación positiva entre respuesta subjetiva sintónica y mejoría clínica, en nuestro trabajo no puede apreciarse dicha relación. En efecto véanse tabla III y figura 1), a pesar de existir marcadas diferencias en las respuestas subjetivas producidas por ambos fármacos, la respuesta clínica, al cabo de dos semanas, es semejante en todos los grupos. En este sentido el tipo de respuesta subjetiva: sintónica o disfórica, no parece afectar a la evolución clínica objetiva en los ítems del BPRS. Ambos neurolépticos, en todos los grupos, producen una mejoría clínica, si bien esta mejoría tiende a estabilizarse entre la primera y segunda semana. En este sentido nuestro trabajo está de acuerdo con el realizado por Ayers et al. (1986) (14). Estos autores no pudieron replicar los hallazgos de Van Putten y May acerca de la predicción pronóstica con relación a la respuesta subjetiva tras una dosis —test de neurolépticos. Sugiere Ayers que deben de tenerse presente, en este tipo de estudios otra serie de factores adicionales como son: elección de subtipos de pacientes, atmósfera terapéutica y tratamientos psicosociales y psicofamiliares complementarias al tratamiento psicofarmacológico.

Respecto a los efectos extrapiramidales (tablas VI y VII) a las 24 horas y primera semana, nos parece destacable el hecho de que mientras los efectos secundarios del molindone parecen bastante estables, los observados con el haloperidol tienen una tendencia marcada a remitir al cabo de una semana, llegando incluso (aunque esta tendencia no es significativa) a ser menos frecuentes que los observados con el molindone.

TABLA VI

	Temblor/Rigidez/Distonia a las 24 h. (n = 50)		
	3+	2 o menos	Total
Molindone	6	19	25
Haloperidol	12	13	25

«chi» cuadrado = 3,12 p &lt; 0,07

Estos datos parecen sugerir que la mayor adherencia o cumplimiento de la prescripción farmacológica en los enfermos tratados con molindone podría deberse a los menores efectos iniciales extrapiramidales experimentados en relación con los que recibieron haloperidol. En este sentido cabe hablar de la vivencia subjetiva de estos síntomas colaterales o su transducción en disforia como la responsable del seguimiento o no del tratamiento.

Todo lo hasta aquí mencionado sugiere la necesidad de interpretar con cautela los datos relacionados con la vinculación entre respuesta subjetiva y pronóstico clínico. La reacción disfórica puede estar en función de la mayor afinidad de un neuroléptico por ciertos receptores —concretamente los dopaminérgicos. Hasta ahora el trabajo en este área ha estado centrado en el estudio de la respuesta subjetiva ante un neuroléptico o dos similares en su acción neuroquímica. Un estudio, como el presente, utilizando dos neurolépticos con perfiles bioquímicos diferentes no ha generado resultados consistentes para extrapolar conclusiones definitivas acerca de la respuesta subjetiva inicial y el pronóstico. Es, pues, necesario continuar con este tipo de investigaciones antes de establecer una definitiva relación causal entre la respuesta al neuroléptico y la evolución clínica ulterior.

## Bibliografía

- SEEMAN, M. V. et al.: *Schizophrenic men and women require different treatment programmes*; *J. Psychiat. Treat. Evaluation* 5:143-148, 1983.
- SEEMAN, M. V. et al.: *Interaction of sex, age and neuroleptic dose*. *Compr. Psychiatry* 24: 125-128, 1983.
- ITIL, T. M. et al.: *Computerized EEG: predictor of outcome in schizophrenia*, *J. Nerv. Ment. Dis.* 160: 188-203, 1975.
- MAY, P. R. A. et al.: *Prediction of schizophrenic patient's response to pharmacotherapy*. In Lipton MA, Di Mascio A, Killan KF (eds.): *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. New York, Raven Press, 1139-1153, 1978.

F. Fuentenebro y cols.

---

5. **MAY, P. R. A. et al.:** *Predicting individual responses to drug treatment in schizophrenia: A test dose model.* J. Nerv. Ment. Dis. 162: 177-183, 1976.
6. **MAY, P. R. A. et al.:** *Predicting outcome of antipsychotic drug treatment from early response.* Am. J. Psychiatry 137: 1088-1089, 1980.
7. **VAN PUTTEN, T. et al.:** *Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy.* Arch. Gen. Psychiatry 35:477-480, 1978.
8. **VAN PUTTEN, T. et al.:** *Subjective response to antipsychotic drugs.* Arch. Gen. Psychiatry 38: 187-190, 1981.
9. **AWAD, G. A. et al.:** *Early treatment events and prediction of response to neuroleptics in schizophrenia.* Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 9: 585-588, 1985.
10. **HOGAN, T. P. et al.:** *Early subjective response and prediction of outcome to neuroleptic drug therapy in schizophrenia.* Can. J. Psychiatry 30: 246-248, 1985.
11. **SINGH, M. M.:** *Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia and its prognostic significance.* Dis. Nerv. Syst. 37: 191, 1976.
12. **BARTKO, G. et al.:** *Predicting outcome of neuroleptic treatment on the basis of subjective response and early clinical improvement.* J. Clin. Psychiatry, 48: 363-367, 1987.
13. **SARWER-FORNER, G. J.:** *On the mechanisms of action of neuroleptic drugs: A theoretical psychodynamic explanation.* Rec. Adv. Biol. Psychiatry, 6:217-232, 1963.
14. **AYERS, T. et al.:** *Subjective response to antipsychotic drugs: Failure to replicate predictions of outcome.* J. Clin. Psychopharmacol. 4: 89-93, 1984.