

El concepto de «índice precoz de respuesta terapéutica»

J. L. González de Rivera

Psiquis 1981; 2: 158-160

El estudio de las variaciones conductuales y sintomáticas relacionadas con la administración de un fármaco psicotropo es la vía más lógica y directa para la valoración de su eficacia terapéutica. Las modificaciones biológicas inducidas por un psicofármaco no son, en principio, de interés fundamental para el clínico, que trata personas y no datos fisiológicos. De hecho, la normalización forzada de algunos parámetros biológicos puede resultar anti-terapéutica, como sucede en el mecanismo paradójico descrito por Landolt con respecto al EEG del epiléptico. Más aún, y continuando con este ejemplo, la persistencia de ligeras anomalías electroencefalográficas puede corresponderse con un estado clínico general mejor que el logrado con la abolición de las mismas (1).

Sin embargo, dos son las circunstancias en las que parámetros biológicos tienen importancia para la valoración de una respuesta terapéutica: la primera de ellas es cuando tales parámetros, alterados por el psicofármaco, pueden constituir el sustrato de una reacción adversa. Aún cuando la respuesta terapéutica psiquiátrica fuera satisfactoria, el efecto iatrógeno podría atenuar o invalidar la resultante global del tratamiento. Piénsese en las leucopenias asociadas a los neurolepticos y en las hiperprolactinemias, con sus riesgos carcinogénicos a largo pla-

zo, que acompañan no sólo a los potentes antipsicóticos, sino también a fármacos administrados como simples ansiolíticos. En el concepto de «respuesta terapéutica» debe incluirse un factor con signo negativo, el de los efectos secundarios adversos, que debe ser también valorado.

El segundo aspecto de los estudios biológicos en la valoración de eficacias terapéuticas viene dado por la precocidad de la respuesta biológica con respecto a la conductual y sintomática. Antes de que la observación clínica y la autoevaluación del paciente permitan decidir sobre la magnitud de una respuesta terapéutica, aparecen ya signos biológicos, objetivos que nos permiten predecir cuál será esta respuesta. El parámetro biológico se convierte en estos casos no ya en un dato objetivo más de los efectos psicofarmacológicos, sino, sobre todo, en un índice precoz de valoración terapéutica. El desarrollo y empleo de estos índices biológicos sobrepasa las fronteras del mero interés científico, para constituir un tema clínico prioritario, susceptible de importantes repercusiones asistenciales y – dato a no olvidar en una sanidad socializada– económicas.

La capacidad de un parámetro biológico para constituir un índice precoz de respuesta terapéutica depende de la correlación que guarde con esta respuesta, valorada con la metodología conductual y clínica apropiada. Esta correlación puede ser coincidente, es decir, repetida y consistentemente ob-

Departamento de Psiquiatría. Universidad de La Laguna. Tenerife.

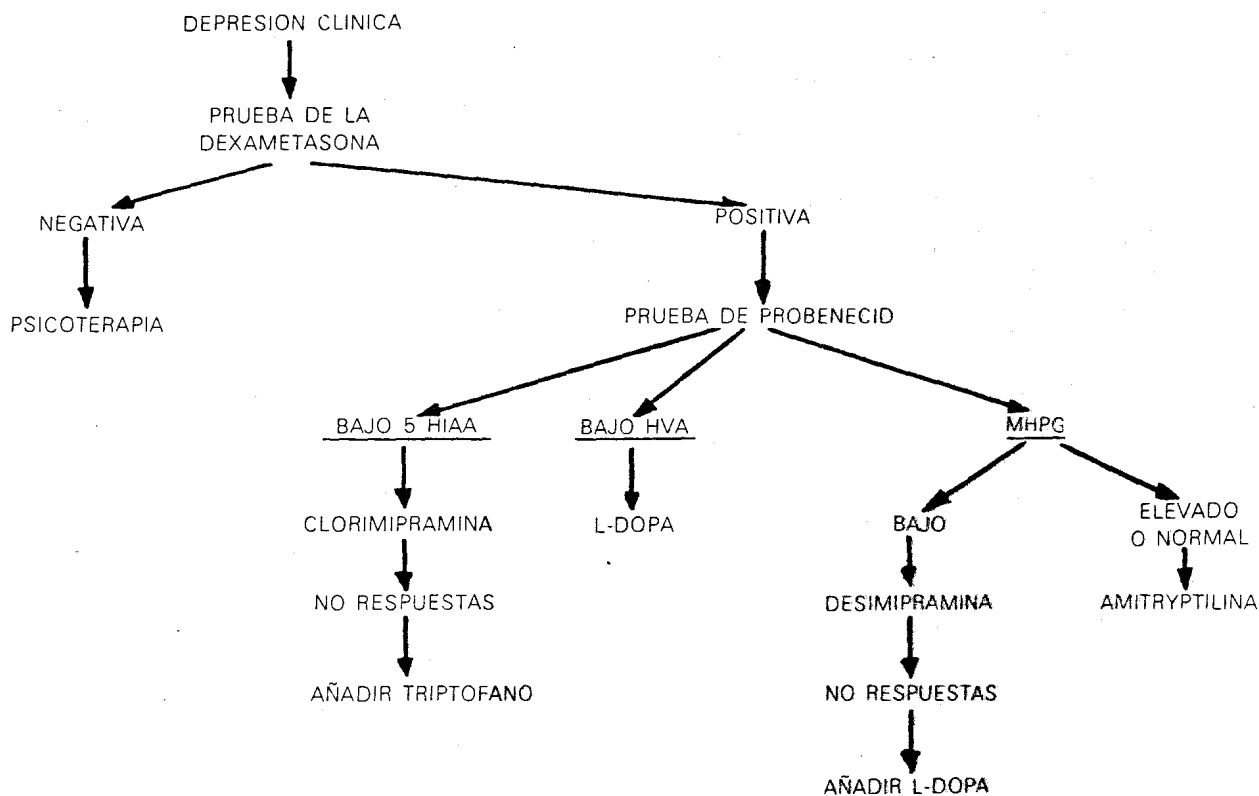


Figura 1.- Esquema de decisiones terapéuticas basado en pruebas funcionales en la depresión. (G. de Rivera, 1980).

servada, pero teóricamente inexplicable. O puede ser, por el contrario, consecuente, esto es, explicable desde una teoría biológica que relacione el substrato fisiopatológico del síntoma psiquiátrico y el mecanismo de acción del psicofármaco. Un buen ejemplo de índices biológicos precoces viene contenido en el adjunto diagrama de decisiones terapéuticas en la depresión, basado en los resultados de pruebas funcionales endocrinas. (2). (Ver figura).

La respuesta a la prueba de la dexametasona constituye un índice precoz de respuesta terapéutica, ya que su normalización correlaciona positivamente con mejoría clínica ante el tratamiento antidepressivo. Tiene también, por lo tanto, valor predictivo, facilitador de decisiones terapéuticas, ya que, como se indica en el esquema, los síndromes depresivos con respuesta normal a la supresión por dexametasona no parecen responder bien a los antidepressivos y sí a la psicoterapia. Es, sin embargo, un índice coincidente, puesto que no hay relación fisiopatológica directa entre el escape temprano a la supresión corticosuprarrenal con dexametasona y la psicopatología depresiva. En cambio, las respuestas a la prueba del probenecid constituyen ya índices precoces consecuentes, puesto que conceptualmente los niveles de catabolitos de los diversos

neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo guardan una relación directa con los procesos fisiopatológicos postulados para la depresión. Ni que decir tiene que lo importante de un índice precoz de valoración terapéutica es que valga, esto es, que se correlacione con cambios positivos en las esferas de la conducta y el psiquismo, y no el que sea coincidente o consecuente. El concepto de la relación de consecuencia es lo que permite, sin embargo, los primeros pasos metodológicos para la búsqueda de índices cada vez más precoces y exactos.

Sin ser por sí sólo suficiente para valorar la eficacia terapéutica, la medición de los niveles plasmáticos de un psicofármaco es quizá el dato biológico más obviamente correlacionable con una eventual respuesta terapéutica.

Sorprendentemente, un fármaco puede ser ineficaz no solamente por que sus niveles circulantes sean demasiado bajos, sino también porque éstos sobrepasan cierto dintel máximo. Este fenómeno, conocido como el efecto de la «ventana terapéutica» ha sido demostrado tanto para antidepressivos como para neurolepticos (3).

Metodológicamente, las diferencias individuales en la absorción y degradación enzimática de los psicofármacos aconsejan que la uniformidad de dosis sea sustituida por la uniformidad de niveles plas-

máticos como punto de partida para los estudios de valoración de respuestas terapéuticas. Por otra parte, el establecimiento de los límites óptimos o dinteles de la ventana terapéutica para los diversos psicofármacos constituye todo un terreno de investigación por derecho propio. El perfeccionamiento continuo de las técnicas analíticas y la razonable correlación entre los niveles plasmáticos y los salivares, más accesibles, auguran un fácil desarrollo para esta innovación metodológica (4).

La medición de la respuesta endocrina a los psicofármacos, singularmente explotada con respecto a la hiperprolactinemia inducida por los neurolépticos, obedece a un principio metodológico análogo, puesto que la eficacia terapéutica se correlaciona netamente con la potencia prolactinogénica. Sin embargo, y a pesar de la importancia dada a este principio en la década de los setenta, su valor como índice precoz de respuesta terapéutica ocupa un lugar secundario a la medición directa de los catabolitos de los neurotransmisores, cada vez más exacta y simplificada. Así, la engorrosa «prueba del probenecid» (5), puede quedar pronto obsoleta ante la posibilidad de medir en plasma sanguíneo el 3,4 dihidroxifenilglicol (DOPEG). Se trata de un catabolito de las catecolaminas que se encuentra elevado en ciertas depresiones, y cuya disminución tras la administración de psicofármacos antidepressivos constituye un buen índice precoz de la respuesta terapéutica (6).

La actividad de la monoaminoxidasa y de la dopamina-beta-hidroxilasa constituyen otros índices relativamente directos del estado de la neurotransmisión noradrenérgica, y su inhibición tiende a correlacionarse con efecto ansiolítico (7).

Aparte de estos parámetros bioquímicos, es oportuno mencionar algunas variables psicofisiológicas cuyo estudio puede ser de interés para la valoración de respuestas terapéuticas.

La conductividad epitelial (GSR), guarda una relación, no totalmente clarificada desde el punto de vista teórico, con la actividad nerviosa central, pero demuestra ser, experimentalmente, un buen índice de la actividad neurovegetativa. Las variaciones de la conductividad epitelial durante una tarea de concentración mental son más exageradas en pacientes psiquiátricos que en sujetos normales, particularmente (pero no exclusivamente) cuando la angustia es uno de los síntomas predominantes. La respuesta terapéutica eficaz, no sólo a tratamientos farmacológicos, sino también a los psicoterapéuticos, se acompaña de reducción o normalización de esta variable (8).

La pletismonografía o medida del volumen del pulso, así como la reducción de la frecuencia car-

díaca en una situación de relajación son también considerados por Butter como índices psicofisiológicos de respuesta terapéutica positiva, aunque no tan fiables, (y ciertamente más engorrosos de medir) que la respuesta galvánica epitelial (GSR). Otros índices, como la reacción evocada espontánea (SER) y las variaciones en el porcentaje basal de ritmo alfa cerebral, no parecen tener tanto valor para el tema que nos ocupa.

Por último, no hemos de olvidar los índices precoces de tipo psicométrico conductual y sintomático. Aunque son los más interesantes clínicamente, su fiabilidad es escasa. En el tratamiento de la esquizofrenia, por ejemplo, no hay relación entre modificaciones de la atención y somnolencia en las primeras 48 horas y la respuesta terapéutica posterior, y sólo una débil correlación entre mejoría clínica evidenciada por la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) en las primeras 48 horas y respuesta terapéutica a largo plazo (4).

En el tratamiento de la depresión la opinión de los familiares y la normalización del sueño constituyen índices precoces previos a la mejoría subjetiva del afecto depresivo, pero poco más se ha avanzado en la identificación de variables conductuales que permitan valorar tempranamente los efectos de un tratamiento. El interés de la mayoría de los investigadores en este campo se centra, preponderantemente, en la identificación de factores pretratamiento que permitan seleccionar el psicofármaco más adecuado (9). Estos estudios deben complementarse con la búsqueda de Índices Precoces de Respuesta Terapéutica, que permitan evaluar tempranamente los resultados a esperar de un tratamiento dado.

BIBLIOGRAFIA

1. GONZALEZ DE RIVERA, J.L.: *Psicopatología de la epilepsia*. *Psiquis*, 2. 65-78, 1981.
2. GONZALEZ DE RIVERA, J.L.: *Introducción a la neuroendocrinología de la depresión*. En: *Aspectos neuroendocrinos y psicofarmacológicos de las depresiones*. *Progresos en Psicofarmacología*. Tomo 11. pp. 9-14. CEPYP. Barcelona, 1980.
3. GONZALEZ DE RIVERA, J.L.: *Aspectos endocrinos de las enfermedades mentales*. *Psiquis*, 1. 94-97, 1980.
4. MAGLIOZZI, JR., HOLLISTER, L.E., ARNOLD, K. V. Y EARLE, G.M.: *Relationship of Serum Haloperidol Levels to Clinical Response in Schizophrenic Patients*. *Am. J. Psychiatry* 1.38: (3) 365-367. 1981.
5. MAY, P.R.A., VANPUTTEN, T., JENDEN, D.J., YALE, C., DIXON, W.J. Y GOLDSTEIN, M.J.: *Prognosis in Schizophrenia Individual Differences in Psychological Response to a Test Dose of Antipsychotic - Drug and*

- Their Relationship to Blood and Saliva Levels and Treatment Outcome. Comprehensive Psychiatry. 22: (2) 147-152, 1981.*
6. GONZALEZ DE RIVERA, J.L.: *Diagnóstico psiconeuro-endocrino. En. Exploraciones Funcionales Endocrino-Metabólicas. A. Charro. Ed. Toray Masson, Barcelona, 1980. Capítulo 20: 189-200*
 7. ROBINSON, D. S.: *Comunicación Personal. Departamento de Farmacología, Marshall University, West Virginia (USA).*
 8. MATHEW. R.J., HO. G. T., KRALIK, P., WEINMAN, M. Y CLAGHORN, J. L.: *Anxiety and Platelet MAO Levels Relaxation Training. Am. J. Psychiatry, 138: (3) 371-373. 1981.*
 9. BUTTER, H.J.: *Some Physiological and Behavioral Predictive Characteristics of Psychiatric Patients. Journal of Clinical Psychology. 37: (1) 52-60. 1981.*
 10. AYUSO, J. L.: *Predicción de la respuesta terapéutica a los fármacos antidepressivos. Psiquis. 1: 208-211, 1980.*