

L. Beato Fernández<sup>1</sup>  
T. Rodríguez Cano<sup>2</sup>

# Uso de antipsicóticos en el tratamiento de pacientes con trastorno de la conducta alimentaria: estudio con risperidona

<sup>1</sup> Unidad de Trastornos Alimentarios  
Servicio de Psiquiatría  
Complejo Hospitalario de Ciudad Real  
Ciudad Real

<sup>2</sup> Servicio de Psiquiatría  
Complejo Hospitalario de Ciudad Real  
Ciudad Real

**Introducción.** El uso de antipsicóticos en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) es un aspecto controvertido. Pocos estudios avalan su empleo sistemático, pero es frecuente su utilización, sobre todo en pacientes graves con otras alteraciones psicopatológicas asociadas.

**Métodos.** Veintisiete pacientes diagnosticadas de TCA según criterios DSM-IV fueron incluidas en el estudio, siete abandonaron prematuramente o no cumplieron la pauta farmacológica. Todas las pacientes fueron entrevistadas según la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I) y el diagnóstico de personalidad se realizó con la versión española del *International Personality Disorders Examination* (IPDE). La evaluación clínica se realizó con la escala de Impresión Clínica Global (ICG) y con la valoración del cambio de la gravedad (EC) al inicio y 3 meses después de haber iniciado el tratamiento con risperidona.

**Resultados.** Una proporción significativa de pacientes presentaron mejoría clínica evidente, así como de su estado general, en áreas como situación física, conducta alimentaria, relaciones sociofamiliares y capacidad laboral.

**Conclusiones.** El uso de risperidona en pacientes con un TCA grave, con comorbilidad asociada y donde otros tratamientos farmacológicos no han sido eficaces, podría ser una opción útil asociada a otros regímenes terapéuticos.

**Palabras clave:**  
Trastornos alimentarios. Anorexia nerviosa. Bulimia. Antipsicóticos. Tratamiento. Risperidona.

*Actas Esp Psiquiatr* 2005;33(1):33-40

## Antipsychotics in treatment of eating disorders patient: a study with risperidone

**Introduction.** The use of antipsychotic drugs in the treatment of eating disorders (ED) patients is a controversial issue. Although a few studies support the systematic use of antipsychotics, they are frequently used,

mainly in severe disorders with other associated psychopathological symptoms.

**Methods.** 27 ED patients were included in the study, 7 dropped-out prematurely or did not complete the pharmacological treatment. All the patients were interviewed and diagnosed according to the Structured Clinical Interview for the DSM-IV (SCID-I) and the personality diagnosis was carried out with the Spanish version of the International Personality Disorders Examination (IPDE). The clinical assessment was performed with the Clinical Global Impression (CGI) scale and the Change Severity Assessment (CSA) at baseline and three months after the beginning of the treatment with risperidone.

**Results.** A significant proportion of patients showed clear clinical and general state improvement in areas like physical state, eating behavior, family and social relationships and work ability.

**Conclusions.** Risperidone associated to the previous therapeutic treatment in patient with a severe ED, with comorbid disorders and where other pharmacological treatments have not been effective, could be a useful option.

**Key words:**  
Eating disorders. Anorexia nervosa. Bulimia nervosa. Antipsychotic drugs. Treatment. Risperidone.

## INTRODUCCIÓN

El uso de antipsicóticos en el tratamiento de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA) es un aspecto terapéutico controvertido. Aunque pocos estudios avalan adecuadamente su empleo, en la práctica clínica de muchos profesionales llega a ser algo habitual. Desgraciadamente, los fármacos disponibles en la actualidad logran alivios muy parciales de la clínica asociada a estos cuadros y generalmente de síntomas poco específicos, como ansiedad o depresión, los cuales con frecuencia revierten también con el tratamiento nutricional. Esta carencia se hace aún más evidente cuando consideramos que son trastornos con una morbimortalidad asociada importante<sup>1</sup>.

Correspondencia:  
Luis Beato Fernández  
Carretera de Valdepeñas, 5, 3, 4-B  
13004 Ciudad Real  
Correo electrónico: LBEATO@terra.es

## ¿Qué podría justificar el uso de antipsicóticos en el tratamiento de los TCA?

Los factores genéticos o biológicos tienen relevancia en la aparición de los TCA y esto puede sugerir disfunciones neurofisiológicas subyacentes (su prevalencia es de 7 a 12 veces mayor en familiares de pacientes que en controles). Al menos 200 genes diferentes se han identificado como implicados en procesos que incluyen la alimentación, saciedad, propensión a la actividad física, gasto energético y otros aspectos relacionados. La heredabilidad estimada indica que aproximadamente del 55 al 80% de la varianza en la aparición de un TCA puede ser atribuida a factores genéticos<sup>2</sup>.

Los primeros estudios llevados a cabo usando medicación antipsicótica en los TCA están basados desde el punto de vista teórico en la evidencia de que la alimentación es al menos, en parte, mediada por neuronas dopaminérgicas<sup>3</sup>; de hecho, los fármacos que bloquean los receptores D<sub>2</sub> hacen aumentar el apetito y llevan a una ganancia de peso significativa<sup>4</sup>, mientras que los que hacen aumentar la concentración de dopamina cerebral son anorexígenos<sup>5</sup>. Una serie de estudios iniciales señalaron cómo la clorpromazina, a veces asociada con insulina (esta última para provocar hambre), producía una rápida ganancia de peso y altas hospitalarias más rápidas<sup>6</sup>. Sin embargo, los efectos indeseables que aparecieron (convulsiones y atracones), así como el seguimiento posterior no mostraron que fueran beneficiosos<sup>7</sup>. Estudios posteriores de antipsicóticos en anorexia nerviosa se han apoyado en la hipótesis de que algunas características de la anorexia nerviosa podían reflejar un aumento de la actividad dopaminérgica del sistema nervioso central<sup>8</sup>. Ensayos controlados con placebo usando antipsicóticos de alta potencia, pimozida<sup>9</sup> y sulpirida<sup>10</sup>, mostraron poca evidencia de eficacia clínica. Conviene tener en cuenta que, junto a los efectos secundarios propios de este grupo de fármacos, los pacientes con un TCA son especialmente sensibles a la sedación, insomnio y vértigo, incluso a dosis bajas<sup>11</sup>. Por supuesto, al igual que en otras patologías, el uso de antipsicóticos puede seguirse de la aparición de discinesia tardía.

A pesar de las consideraciones anteriores, el uso de antipsicóticos en los TCA se podría justificar por sus efectos en cinco aspectos.

### *Antipsicóticos como ansiolíticos*

En el último protocolo publicado por el Insalud para el tratamiento de los TCA, el uso de antipsicóticos se fundamenta en su efecto sedante y ansiolítico y se advierte que el uso de benzodiazepinas conlleva el riesgo de dependencia<sup>12</sup>. El tratamiento con ansiolíticos puede estar indicado en situaciones clínicas específicas, pero entendemos que el uso generalizado de antipsicóticos como ansiolíticos no estaría plenamente justificado<sup>13</sup>. Sin embargo, cuando el efecto buscado es disminuir la agitación o la hiperactivación muscular, fenómeno con frecuencia asociado a los estados de

desnutrición severa y posiblemente explicado por la mediación de activación dopaminérgica, sí podría estar justificado el uso de bloqueantes dopaminérgicos.

### *Antipsicóticos para el control de alteraciones conductuales graves, impulsividad y riesgo de lesiones*

Diversas observaciones confirman la utilidad de fármacos antipsicóticos en el tratamiento de alteraciones conductuales derivadas de trastornos orgánicos o secundarias a un trastorno de personalidad. De hecho está aumentando la apreciación de que, subyacentes a los trastornos de personalidad, existen alteraciones neurobiológicas sensibles a tratamientos psicofarmacológicos. En un ensayo controlado con placebo el flupentixol se asoció a una reducción significativa de la conducta suicida en pacientes con historial de dicha conducta y características de personalidad límite<sup>14</sup>. Se ha propuesto que las alteraciones en el control de impulsos, tales como la drogadicción, ludopatía y la obesidad, pueden revelar un «síndrome de déficit en la recompensa» que puede ser debido en parte a una disminución de receptores D<sub>2</sub> dopaminérgicos<sup>15</sup>. Otros hallazgos correlacionan niveles bajos de metabolitos derivados de la serotonina y la dopamina en líquido cefalorraquídeo de pacientes bulímicos con atracones frecuentes<sup>16</sup>. En 1986, Condon<sup>17</sup> refiere un caso de respuesta beneficiosa en una paciente con anorexia nerviosa con episodios depresivos e intentos de suicidio asociados de 25 años de evolución. Tratamientos previos con antidepresivos no fueron eficaces en cuanto a la disminución en la intensidad de sus síntomas. Una vez instauradas altas dosis de neurolépticos la paciente presentaba sensación de bienestar emocional, buen nivel de funcionamiento y se mantuvo en peso saludable.

Los nuevos antipsicóticos ya han sido ensayados en pacientes con alteraciones de conducta y desnutrición. En concreto, la risperidona ha resultado eficaz en un paciente con anorexia y rápida pérdida de peso secundaria a demencia tipo Alzheimer<sup>18</sup>. Sin embargo, esta respuesta se explica más por la eficacia de la risperidona en las alteraciones conductuales de estos pacientes que por su actividad sobre la psicopatología de base. En nuestro país también se han hecho estudios sobre la eficacia de los nuevos antipsicóticos en el tratamiento del trastorno límite de la personalidad con resultados prometedores<sup>19</sup>.

### *Antipsicóticos como potenciadores de fármacos antiobsesivos*

Diversas publicaciones avalan la efectividad de la asociación de antipsicóticos a la pauta habitual de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) usados en el tratamiento de pacientes con un trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) resistente<sup>20</sup>. Ensayos previos habían apuntado hacia la efectividad de agregar antagonistas de alta potencia al tratamiento habitual de estos pacientes<sup>21,22</sup>. Posteriormente se han incorporado los nuevos antipsicóticos a

estos ensayos<sup>23,24</sup>. El mecanismo de acción podría relacionarse con el antagonismo compartido de receptores 5-HT<sub>2a</sub>/D<sub>2</sub>. Algunos autores han teorizado que la anorexia nerviosa por sí misma podría considerarse como una variante de un trastorno obsesivo-compulsivo o como una fobia<sup>25</sup>. También han sido numerosos los estudios que señalan la comorbilidad de los TCA con los TOC tanto en la anorexia nerviosa<sup>26,27</sup> como en la bulimia<sup>28,29</sup>. En base a ello se podría teorizar que los antipsicóticos podrían tener algún papel en pacientes con sintomatología obsesiva grave que no responden adecuadamente a las pautas farmacológicas habituales.

#### *Actuando sobre el efecto que la dopamina tiene en los efectos hedónicos de la ingesta*

El sistema dopaminérgico tiene un papel clave en la regulación de las conductas dirigidas hacia los autocuidados y puede ser fundamental en el papel que tiene la alimentación como refuerzo<sup>30</sup> a través de vías mesolímbicas<sup>31</sup>. La alimentación es una conducta altamente reforzadora que no sólo proporciona nutrientes para la supervivencia, sino que también incluye sentimientos de gratificación y placer<sup>32</sup>. La alimentación aumenta la concentración de dopamina extracelular en el núcleo *accumbens*<sup>33</sup>; esto es un fenómeno similar al que producen las drogas de abuso y podría justificar la capacidad de refuerzo positivo de la comida<sup>34</sup>. Bajas dosis de agonistas de dopamina estimulan la alimentación, así como altas dosis la inhiben<sup>35</sup>. La administración de glucosa suprime la activación de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra, y existen evidencias de un aumento del recambio hipotalámico dopaminérgico durante la alimentación<sup>36</sup>. Mecanismos dopaminérgicos centrales modulan los efectos de recompensa de la comida, así como mediatizan los efectos de la autoestimulación o autoadministración de fármacos psicoactivos. Algunos autores<sup>37</sup> asocian obesidad a disminución de receptores D<sub>2</sub> en núcleo estriado; esta disminución era inversamente proporcional al índice de masa corporal (IMC). La disminución de la dopamina en obesos podría perpetuar la ingesta patológica como un medio de compensar la hipoestimulación de estos circuitos. Los mismos autores concluyen que las estrategias orientadas a mejorar la función dopaminérgica podrían ser beneficiosas en el tratamiento de pacientes obesos. Teniendo en cuenta lo anterior se podría postular que, en parte, el cuadro de anorexia nerviosa puede estar mediado por un aumento de dopamina extracelular y este efecto podría ser bloqueado por antagonistas de receptores dopaminérgicos. Bloqueantes dopaminérgicos, tales como la pimozida, pueden disminuir la autoestimulación o la alimentación<sup>38</sup>. La conducta de autoestimulación es estimulada tanto por péptidos opioides y no opioides (neurotensina), los cuales activan neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (VTA), y estas células proyectan vías a áreas mesocorticales y límbicas incluido el núcleo *accumbens*<sup>39</sup>. La respuesta hedónica anormal presente tanto en la anorexia nerviosa como en la bulimia podría estar relacionada con la función dopaminérgica. Hal-

mi et al.<sup>40</sup> demostraron que los pacientes con anorexia nerviosa presentaban una disminución a la respuesta de hormona de crecimiento ante la estimulación de levodopa, tanto durante las fases de emaciación como en la de recuperación. Ellos también demostraron que los pacientes con anorexia tenían una disminución de la respuesta a la prolactina, también en los períodos de emaciación y en los de recuperación. Esto sugiere que los pacientes anoréxicos tenían un deterioro en los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Los pacientes con bulimia sin historia de anorexia nerviosa parecen tener menores niveles en líquido cefalorraquídeo de ácido homovanilmandílico y una respuesta menor a la clonidina que en controles normales<sup>41,42</sup>. Estos hallazgos pueden sugerir que las alteraciones en las vías dopaminérgicas pueden conducir a una disminución en la satisfacción tras la ingesta y a la larga puede facilitar la conducta de atracón-vómito. Anorexígenos clásicos como anfetaminas, dietilpropión, fentermina y otros actúan liberando dopamina e indirectamente estimulando los receptores D<sub>2</sub><sup>43,44</sup>.

#### *Antipsicóticos en el tratamiento de la alteración de la imagen corporal*

La alteración de la imagen corporal es un síntoma cardinal de los TCA. Se refiere no tanto a una alteración perceptiva, sino a una «sobreevaluación de las medidas corporales y de la importancia del aspecto físico». Las drogas psicodélicas, tales como el ácido dietilaminolisérgico (LSD) estructuralmente se asemejan a la 5-HT y actúa a través de receptores de la serotonina para producir alteraciones profundas en la percepción de uno mismo y de su cuerpo, incluyendo cambios en el tamaño corporal. Es interesante señalar que estas alteraciones perceptivas no son neutras, sino que se asocian a un componente emocional<sup>45,46</sup>. Este modelo de neurotransmisión se puede asemejar en cierto modo a la alteración sensorio-perceptiva y «emocional» de las pacientes con un trastorno del comportamiento alimentario. Disfunciones en el receptor de la 5-HT podrían estar relacionadas con la autopercepción de la imagen corporal tanto de los pacientes con anorexia como con bulimia. La ciproheptadina (antagonista 5-HT) se señaló como un agente capaz de disminuir el «miedo a volverse gordo» en pacientes con anorexia nerviosa al compararlo con placebo<sup>47</sup>. Posteriormente, también se ha observado mejoría respecto a la insatisfacción corporal y al perfeccionismo de pacientes bulímicos tratados con fluoxetina en un ensayo doble ciego<sup>48</sup>.

Desde el punto de vista psicopatológico puede ser también de interés considerar la dismorfofobia y el trastorno delirante somático. La pimozida ha mostrado cierta eficacia en cuanto a disminuir la intensidad del delirio, pero también este fármaco, que bloquea los receptores D<sub>2</sub>, ha sido parcialmente eficaz en los que no aparece sintomatología delirante. Por último, los ISRS han mostrado mayor eficacia que los antipsicóticos en tratar estos cuadros, incluso cuando alcanzan proporciones delirantes, pero en casos refractarios estaría indicada la asociación de ISRS con antipsicóticos atí-

picos<sup>49</sup>. Lo anterior podría en parte justificar la asociación de estos fármacos en el tratamiento de la alteración de la imagen corporal de los pacientes con un TCA.

### ¿Qué perfil pueden aportar los nuevos antipsicóticos?

Los nuevos antipsicóticos atípicos, a diferencia de los neurolépticos convencionales, antagonizan simultáneamente los receptores dopaminérgicos  $D_2$  y, de manera especialmente potente, los receptores 5-HT<sub>2</sub> de serotonina<sup>50</sup>. Existen casos en la literatura de tratamientos con los nuevos antipsicóticos de pacientes con un TCA, la mayoría de los cuales hacen referencia a la olanzapina. Sin embargo, la mejoría referida pudo deberse al efecto sobre la ganancia de peso que tiene este fármaco más que a un efecto específico *per se*. Los efectos de la olanzapina sobre el peso y el apetito podían estar relacionados con el bloqueo de los receptores 5-HT<sub>2</sub>. Los tratamientos que aumentan la serotonina intrasináptica o activa los receptores 5-HT tienden a reducir el consumo de alimentos<sup>51</sup>. Asimismo, las intervenciones que disminuyen la neurotransmisión de 5-HT aumentan el consumo de comida y favorecen la ganancia de peso<sup>52</sup>. Teóricamente la restricción alimentaria podría estar relacionada con el aumento de la actividad de 5-HT, tal sería el caso de un aumento de receptores de 5-HT<sub>2</sub>. Las alteraciones de la actividad de 5-HT ha sido también involucrada en otros síntomas que son frecuentes en la anorexia nerviosa como la obsesividad, la ansiedad y la depresión<sup>53</sup>. En otros estudios se ha señalado como mecanismo de acción de algunos antipsicóticos atípicos, tales como la olanzapina y la clozapina, el aumento de los niveles de leptina plasmática. Este aumento era independiente de la modificación de la dieta y no se producía en pacientes en tratamiento con haloperidol. Estos fármacos pueden reducir la sensibilidad de la retroalimentación de la leptina sobre el sistema nervioso central, llevando a una reacción en cadena de aumento de apetito, secreción de leptina y ganancia de peso<sup>54</sup>.

### Objetivo

El presente estudio preliminar pretende determinar la efectividad de un antipsicótico atípico, la risperidona, en una muestra de pacientes con TCA que no han respondido a otros abordajes terapéuticos farmacológicos.

### MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra inicial estaba constituida por 27 pacientes diagnosticadas de un TCA, según criterios DSM-IV<sup>55</sup>, que ya estaban realizando tratamiento en la Unidad de Trastornos de la Conducta Alimentaria de Ciudad Real. Se incluyeron aquellas pacientes a las que asociamos risperidona, teniendo en cuenta fundamentalmente que eran pacientes que habían presentado una mala evolución con otras pautas farmacológicas y la gravedad del cuadro clínico. Ninguna de

ellas había recibido previamente a su inclusión en el estudio tratamiento con ningún otro antipsicótico. De este grupo inicial fueron excluidas siete pacientes (tres por no tolerar el tratamiento prescrito, otras tres no continuaron el seguimiento y una no cumplió la pauta farmacológica).

### Instrumentos y procedimiento

Se trata de un estudio observacional prospectivo. La evaluación clínica inicial y transcurridos 3 meses fue realizada por un psiquiatra experimentado. Para el diagnóstico de TCA y comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos se siguieron los criterios del DSM-IV. Todas las pacientes incluidas en el estudio fueron entrevistadas según la entrevista clínica estructurada para el DSM-IV (SCID-I)<sup>56</sup>. Para la evaluación de personalidad se utilizó la versión española del *Internacional Personality Disorders Examination* (IPDE)<sup>57</sup>. Tanto al inicio como en el seguimiento se registraron los tratamientos previos, pauta farmacológica y duración del tratamiento. Como parámetro de evaluación clínica se empleó la escala de Impresión Clínica Global (ICG)<sup>58</sup>, una escala descriptiva heteroaplicada que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro clínico (GE), así como de la valoración del cambio en la gravedad (EC) de la enfermedad en relación a evaluaciones anteriores. El examinador realiza una valoración de la gravedad de la enfermedad (GE) después de una entrevista con el paciente, considerándose el estado del mismo a lo largo de las últimas 24 h, pudiendo extenderse hasta las 72 h previas. El instrumento consta de un único ítem que valora la gravedad utilizando una escala Likert con los siguientes valores: 0 (no evaluado), 1 (normal, ningún trastorno), 2 (al límite de la enfermedad), 3 (levemente enfermo), 4 (moderadamente enfermo), 5 (marcadamente enfermo), 6 (gravemente enfermo) y 7 (extremadamente enfermo). La valoración del cambio en la gravedad de la enfermedad (EC) se realizó con la subescala de cambio que va también desde: 0 (no evaluado), 1 (mucho mejor) a 7 (mucho peor). Puesto que las pacientes ya estaban realizando tratamiento con anterioridad y un criterio de inclusión en el estudio era la mala evolución o la falta de respuesta a los tratamientos farmacológicos previos, esta última subescala se aplicó al inicio del estudio con referencia al estado que presentaban las pacientes con respecto a 3 meses antes. También se aplicó 3 meses después de la evaluación basal tomando como punto de referencia el inicio del tratamiento con risperidona.

Para el análisis de los datos se utilizó la estadística descriptiva y no paramétrica mediante el paquete SPSS para Windows versión 10<sup>59</sup>.

### RESULTADOS

Todas las pacientes eran mujeres con una edad media de 20,6 años (desviación estándar [DE]: 5,225). El IMC medio al

inicio era 20,71 (DE: 5,07). Trece estaban solteras (65%), 4 tenían pareja (20%) y 3 estaban casadas (15%). La mayoría, 11 pacientes (55%), habían completado o estaban realizando estudios secundarios, 4 (20%) tenían estudios primarios y 5 (25%) titulación media o universitaria.

En cuanto a los subtipos diagnósticos, 3 pacientes reunían criterios de anorexia restrictiva (15%), 3 de anorexia purgativa (15%), 7 de bulimia purgativa (35%), 1 de bulimia no purgativa (5%) y 6 de trastorno de la conducta alimentaria no especificado (30%). Las pacientes presentaban la siguiente comorbilidad asociada en el eje I: 5 pacientes fueron diagnosticadas de trastorno depresivo no especificado (25%), 1 de distimia (5%) y 2 de TOC (10%). Doce pacientes (60%) no recibieron otro diagnóstico del eje I. Los diagnósticos de personalidad en la muestra se realizaron tras entrevistarlas con el IPDE y fueron los siguientes: trastorno límite de personalidad: 9 pacientes (45%); trastorno de personalidad obsesiva: 2 pacientes (10%); trastorno de personalidad evitativa, 1 paciente (45%), y trastorno de per-

sonalidad no especificado: 4 pacientes (20%). Cuatro pacientes (20%) no presentaban un trastorno de personalidad asociado.

El tiempo medio de evolución del trastorno era de 5,85 años (DE: 5,01). La mayoría, 11 pacientes (55%), estaban en tratamiento con ISRS, 5 (25%) con venlafaxina y 4 (20%) con benzodiazepinas. La dosis media de risperidona fue de 1,57 mg (DE 1,13). La tabla 1 muestra datos relativos a los cambios experimentados en cuanto a la gravedad de la enfermedad (GE). De las 6 pacientes que inicialmente estaban «extremadamente enfermas», un 33,3% continuaban estándolo 3 meses después, pero otro 33,3% pasa a estar «marcadamente enferma», un 16,6% a «moderadamente enferma» y otro 16,7% a «levemente enferma». De las 8 pacientes que inicialmente fueron valoradas como «gravemente enferma», el 62,5% pasó a estar sólo «moderadamente enferma» tras 3 meses de tratamiento con risperidona y de las 6 pacientes que estaban «marcadamente enferma» el 50% pasó a «moderadamente enferma». Por otra parte, nin-

Tabla 1	Evolución en la escala de impresión clínica global (ICG) del trastorno			
	GE inicial			Total
	Marcadamente enfermo FR (% de la GE inicial)	Gravemente enfermo FR (% de la GE inicial)	Extremadamente enfermo FR (% de la GE inicial)	
<b>GE final</b>				
Muy levemente enfermo	1 (16,7%)	2 (25%)	0 (0%)	3 (15%)
Levemente enfermo	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	1 (5%)
Moderadamente enfermo	3 (50%)	5 (62,5%)	1 (16,7%)	9 (45%)
Marcadamente enfermo	2 (33,3%)	0 (0%)	2 (33,3%)	4 (20%)
Gravemente enfermo	0 (0%)	1 (12,5%)	0 (0%)	1 (5%)
Extremadamente enfermo	0 (0%)	0 (0%)	2 (33,3%)	2 (10%)
Total	6 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	20 (100%)
	EC inicial		Total	
	Mucho peor Fr (% de la EC inicial)	Peor Fr (% de la EC inicial)		
<b>EC final</b>				
Mucho peor	3 (20%)	0 (0%)	3 (15%)	
Peor	5 (33,3%)	2 (40%)	7 (35%)	
Igual	3 (20%)	2 (40%)	5 (25%)	
Mejor	4 (26,7%)	0 (0%)	4 (20%)	
Mucho mejor	0 (0%)	1 (20%)	1 (5%)	
Total	15 (100%)	5 (100%)	20 (100%)	

GE inicial: gravedad del trastorno al inicio del tratamiento; GE final: gravedad del trastorno a los 3 meses del tratamiento; EC inicial: subescala de cambio referida a los 3 meses previos al inicio de tratamiento con risperidona; EC final: subescala de cambio referida a los 3 meses de tratamiento con risperidona.

guna paciente empeoró clínicamente. Los cambios fueron estadísticamente significativos (prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas: GE:  $z = -3.559$ ;  $p = 0,000$ ).

También se exponen en la tabla 1 los cambios observados en la gravedad de la enfermedad (EC) con respecto a los 3 meses antes del inicio del estudio. Como se ha expuesto, las pacientes incluidas en el estudio habían tenido una evolución desfavorable pese a abordajes terapéuticos anteriores. Cabe destacar que de las 15 pacientes cuyo estado los 3 meses anteriores a instaurar el tratamiento antipsicótico fue valorado como «mucho peor», sólo un 20% seguía «mucho peor» 3 meses después y un 26,7% había mejorado. El cambio fue estadísticamente significativo (EC:  $z = -3.581$ ;  $p = 0,000$ ).

En la tabla 2 se muestra la valoración de las pacientes a los 3 meses de tratamiento con risperidona, comparándola con el estado previo, en cuanto al estado físico, la conducta alimentaria, relaciones familiares, sociales, capacidad de trabajo y otros intereses. Se obtuvo una mejoría estadísticamente significativa en todas ellas (estado físico:  $z = -3.559$ ;  $p = 0,003$ ; conducta alimentaria:  $z = -3.219$ ;  $p = 0,001$ ; relaciones familiares:  $z = -2.979$ ;  $p = 0,003$ ; relaciones sociales:  $z = -3.228$ ,  $p = 0,001$ ; capacidad de trabajo:  $z = -3.223$ ;  $p = 0,001$ ; otros intereses:  $z = -3.110$ ;  $p = 0,009$ ).

Tabla 2	Valoración del estado actual comparándola con el estado previo al tratamiento				
	Mucho peor	Peor	Igual	Mejor	Mucho mejor
<b>Conducta alimentaria</b>					
Antes del tratamiento	12 (60%)	8 (40%)	0	0	0
A los 3 meses	2 (10%)	6 (30%)	4 (20%)	7 (35%)	1 (5%)
<b>Estado físico</b>					
Antes del tratamiento	8 (40%)	11 (55%)	1 (5%)	0	0
A los 3 meses	2 (10%)	8 (40%)	3 (15%)	6 (30%)	1 (5%)
<b>Relaciones familiares</b>					
Antes del tratamiento	8 (40%)	12 (60%)	0	0	0
A los 3 meses	2 (10%)	9 (45%)	4 (20%)	4 (20%)	1 (5%)
<b>Relaciones sociales</b>					
Antes del tratamiento	8 (40%)	12 (60%)	0	0	0
A los 3 meses	3 (15%)	6 (30%)	1 (5%)	9 (45%)	1 (5%)
<b>Capacidad de trabajo</b>					
Antes del tratamiento	9 (45%)	10 (50%)	1	0	0
A los 3 meses	3 (15%)	6 (30%)	2 (10%)	9 (45%)	0
<b>Otros intereses</b>					
Antes del tratamiento	8 (40%)	12 (60%)	0	0	0
A los 3 meses	3 (15%)	6 (30%)	2 (10%)	9 (45%)	0

## DISCUSIÓN

El planteamiento del presente trabajo se basa en la idea de que los abordajes farmacológicos podrán tener un papel mayor en el futuro de patologías como los TCA. Los mecanismos biológicos que intervienen en la conducta alimentaria, el hambre y la saciedad también influyen sobre el ánimo, el nivel de actividad y los estados cognitivos, los cuales también están alterados en la anorexia y en la bulimia nerviosa<sup>60</sup>. Por tanto, parece razonable asumir que profundizar en las bases biológicas de la conducta alimentaria proporcionaría cierto conocimiento sobre los patrones alimentarios aberrantes que aparecen en la anorexia o en la bulimia nerviosa y analizar la respuesta a los tratamientos farmacológicos instaurados aportaría información útil a dicho conocimiento. En nuestro estudio, el tratamiento antipsicótico consiguió una disminución de la severidad global del trastorno y una mejoría en el estado general a los 3 meses de instaurarlo en un porcentaje significativo de pacientes resistentes a otros tratamientos. Esta mejoría se observó tanto en la conducta alimentaria y estado físico como en el ámbito de las relaciones sociofamiliares y capacidad laboral.

Diversas limitaciones hacen que nuestros resultados sean tenidos en cuenta con cautela y no sean generalizables: el tamaño muestral es pequeño y la muestra heterogénea en cuanto a subtipos diagnósticos y comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos y de personalidad. Por este motivo no se ha podido considerar en el análisis las diferencias según diagnósticos o los cambios registrados en las variables clínicas, como IMC, número de atracones o vómitos. Los criterios estrictos de inclusión, pacientes graves en los que han fracasado otros tratamientos, son la principal causa de que el número de participantes fuera reducido. Por otra parte, el psiquiatra evaluador no era ciego a los tratamientos y no se emplearon instrumentos estandarizados para evaluar los resultados. El presente trabajo es uno de los escasos estudios publicados sobre el tema y los que conocemos emplean también tamaños muestrales pequeños. A pesar de los inconvenientes referidos, el interés estriba en que se ha sistematizado de alguna manera la observación empírica de que los antipsicóticos pueden tener cierto papel en los TCA severos. Futuros estudios multicéntricos permitirían incluir un número mayor de participantes. De esta forma se podría analizar, mediante instrumentos estandarizados, el subgrupo de pacientes con TCA y el perfil sintomatológico y conductual subsidiario de beneficiarse con dichos tratamientos. Igualmente es preciso un seguimiento longitudinal a más largo plazo.

El tratamiento de los TCA no se agota tomándolo desde una sola perspectiva, y cualquier abordaje terapéutico debe tener en cuenta la participación de factores biológicos, familiares, culturales, psicológicos o biográficos. Tanto la anorexia nerviosa como la bulimia o los TCA no especificados son cuadros sindrómicos en los que van a concurrir factores etiológicos o mecanismos etiopatogénicos diferentes para cada paciente. Esto puede justificar, en cierto modo, la diferente

efectividad de los tratamientos farmacológicos, no sólo entre los pacientes con el mismo cuadro clínico, sino también en el mismo paciente en diferentes momentos de su evolución clínica. Querer establecer pautas farmacológicas eficaces para todos los pacientes con anorexia o bulimia no sería un objetivo apropiado a la complejidad del fenómeno. En nuestra opinión, entendemos que habría que definir las alteraciones presentes en un momento evolutivo del paciente y aplicar el tratamiento farmacológico que hubiera mostrado cierta eficacia en su remisión. Encontrar marcadores de respuesta para diferentes principios activos se vislumbra como un campo de próximo desarrollo. El objetivo no sería, por tanto, tratar a todos los pacientes de anorexia nerviosa o de bulimia con una determinada pauta farmacológica, sino definir previamente los síntomas que pueden ser sensibles a un fármaco para aplicarlo de forma correcta y contrastada.

Podemos concluir que el uso de antipsicóticos atípicos en pacientes con un TCA grave, con comorbilidad asociada y donde otros tratamientos farmacológicos no han sido eficaces, podría ser una opción útil asociada a los regímenes terapéuticos previos, aunque serían necesarios nuevos estudios para confirmar la efectividad de asociar fármacos antipsicóticos en el tratamiento de estos pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Trastornos del comportamiento alimentario. Criterios de ordenación de recursos y actividades. Madrid: Publicaciones del Insalud, 2000; p. 1.
- Kaye WH, Strober M. Serotonin: implications for the etiology & treatment of eating disorders. *Eat Dis Rev* 1999;10 (3):1-3.
- Barry VC, Klawans HL. On the role of dopamine in the pathophysiology of anorexia nervosa. *J Neural Transm* 1976;38: 107-22.
- Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand* 1999;100:3-16.
- Towell A, Muscat R, Willner P. Behavioural microanalysis of the role of dopamine in amphetamine anorexia. *Pharmacol Biochem Behav* 1988;30:641-8.
- Crisp JH. A treatment regime for anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 1996;112:505-12.
- Dally P, Sargant W. Treatment and outcome of anorexia nervosa. *Br Med J* 1966;2:793-5.
- Walsh T, Devlin M. The pharmacologic treatment of eating disorders. *Psychiat Clin North Am* 1992;15:1.
- Vandereycken W, Pierloot R. Pimozide combined with behavior therapy in the short-term treatment of anorexia nervosa. *Acta Psychiatr Scand* 1982;66:445-50.
- Vandereycken W. Neuroleptics in the short-term treatment of anorexia nervosa: a double-blind placebo-controlled study with sulpiride. *Br J Psychiatry* 1984;144:288-92.
- Hoffman L, Halmi D. Psychopharmacology in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am* 1993;16(4):767-78.
- Trastornos del Comportamiento Alimentario. Criterios de ordenación de recursos y actividades. Madrid: Publicaciones del Insalud, 2000; p. 44.
- Antipsychotic drugs. En: *Manual of clinical psychopharmacology*, 3.<sup>a</sup> ed., 1999.
- Montgomery SA, Montgomery D. Pharmacological prevention of suicidal behavior. *J Affective Dis* 1982;28:325-38.
- Blum K, Cull JG, Braverman ER. Reward deficiency syndrome. *American Scientist* 1996;84:132-45.
- Jimerson D, Lesem M, Kaye W, Brewerton T. Low serotonin and dopamine metabolite concentrations in cerebrospinal fluid from bulimic patients with frequent binge episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:132-8.
- Condon JT. Long-term neuroleptic therapy in chronic anorexia nervosa complicated by tardive dyskinesia. A case report. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73(2):203-6.
- Rohrbaugh RM, Siegal AP. Reversible anorexia and rapid weight loss associated with neuroleptic administration in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1989;2(1):45-7.
- Rubio Larrosa V, Pérez Urdániz A, Granada López JM. Risperidona y trastorno límite de personalidad. Póster presentado en el I Congreso Nacional de Trastornos de Personalidad. Zaragoza, 1998.
- McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH. A Double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:794-801.
- McDougle CJ, Goodman WK, Price LH. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:652-4.
- McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302-8.
- Ravizza L, Barzega G, Bellin S. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 1996;32:677-82.
- Stein DJ, Bouwer MB, Hawkrigde S. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry* 1997;58:119-22.
- Crisp AH. The possible significance of some behavioral correlates of weight and carbohydrate intake. *J Psychosom Res* 1967;11:117.
- Rastan Nm, Gillberg C. Anorexia nervosa 6 years after onset: II. Comorbid psychiatric problems. *Compr Psychiatry* 1995;36:70.
- Halmi KA, Eckert E, Marchi P. Comorbidity of psychiatric diagnoses in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:712.
- Mitchell JE, Specker SM. Comorbidity and medical complications of bulimia nervosa. *J Clin Psychiatry* 1991;52:13.
- Braun DL, Sunday SR, Halmi KA. Psychiatric comorbidity with eating disorders. *Psychol Med* 1994;24:859.
- Balcioglu A, Wurtman RJ. Effects of phentermine on striatal dopamine and serotonin release in conscious rats: in vivo microdialysis study. *Int J Obes Relat Metab Disor* 1998;22:325-8.
- Martel P, Fantino M. Mesolimbic dopaminergic system activity as a function for food reward: a microdialysis study. *Pharmacol Biochem Behav* 1996;53:221-6.
- Hoebel BG. Brain neurotransmitters in food and drug award. *Am J Clin Nutr* 1985;42(Suppl. 5):S1133-50.
- Bassareo V, Di Chiara G. Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience* 1999;89:637-41.

34. Pontieri FE, Tanda G, Orzi G, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996;382:255-77.
35. Lebowitz SF. Opioids and food selection. En: Morgan PG, Pankse PP, editores. *Handbook of the Hypothalamus*. New York: Marcel Dekker, 1982;3:299-437.
36. Heffner TG, Hartman JA, Seiden LS. Dopamine turnover in feeding. *Science* 1986;208:1168-70.
37. Wang GJ, Volkow N, Logan J, Pappas NR. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001;357:354-7.
38. Wise RA, Spindler J, DWit H, Gerber GJ. Sub-stimulation behaviors. *Science* 1978;201:262-4.
39. Glimcher P, Margolin D. Dopamine pathways. *Brain Res* 1986;266:348-52.
40. Halmi KA, Owen WP, Lasley E, Stokes P. Dopaminergic regulation in anorexia nervosa. *Int J Eating Disord* 1983;21:192-233.
41. Jimerson DC, Lessem Md, Kaye WH. Low serotonin and dopamine metabolite concentrations in cerebral spinal fluid from bulimic patients with frequent binge episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:132-8.
42. Kaplan AS, Garfinkel PE, Walsh FC. Clonidine challenge test in bulimia nervosa. *Int J Eating Disord* 1989;8:425-35.
43. Stahl SM. Neuropharmacology of obesity: my receptors made me do it. *J Clin Psychiatry* 1998;59:447-8.
44. Curzon G, Gibson EL. Appetite suppression by commonly used drugs depends on 5-HT receptors but not on 5-HT availability. *Trends Pharmacol Sci* 1998;18:21-5.
45. Grof S. Critical variables in LSD therapy. En: *LSD Psychotherapy*. Pomona: Hunter House, 1980; p. 47.
46. Masters REL, Houston J. Experiencing the body and body image. En: Masters REL, Houston J, editores. *The Varieties of Psychodelic Experience*. New York: Dell Publishing, 1966; p. 67.
47. Goldberg SC, Eckert ED, Halmi DA, Casper RC. Effects of cyproheptadine on symptoms and attitudes in anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1083.
48. Goldbloom DS, Olmsted MP. Pharmacotherapy of bulimia nervosa with fluoxetine: assessment of clinically significant attitudinal change. *Am J Psychiatry* 1993;50:770-4.
49. Allen A, Hollander E. Body dysmorphic disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23(3):617-28.
50. Schotte A, Janssen PMF, Megens AAHP, Leysen JE. Occupancy of Central neurotransmitter receptors by risperidone, clozapine and haloperidol measured *ex vivo* by quantitative autoradiography. *Brain Res* 1993;631:191-202.
51. Blundell JE, Hill AJ. Dexfenfluramine and appetite in humans. *Int J Obesity* 1992;16:S51-9.
52. Liebowitz SF. The role of serotonin in eating disorders. *Drugs* 1990; 39:895-903.
53. La Via M, Gray N, Kaye W. Case reports of olanzapine treatment of anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2000;27:363-6.
54. Kraus T, Haack M, Schuld A. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 1999; 156:312-4.
55. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
56. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV (SCID-I). American Psychiatric Press, Inc. Versión española publicada por Editorial Masson, 1999.
57. Loranger A, Sartorius N, Andreoli A, Berger P, et al. The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration International pilot study of personality disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(3):215-24.
58. Guy W. *Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) assessment manual*. Rockville: National Institute Mental Health, 1976.
59. Norusis M.J. *SPSS for windows: release 10.0*. Chicago: SPSS Inc, 1999.
60. Grossman SP. Eating behavior, the biology of motivation. *Ann Rev Psychol* 1979;30:209-42.