



RIVOTRIL®

Clonazepam
Regs. Nums. 81988 SSA y 82115 SSA

LUNES MARTES MIÉRCOLES JUEVES VIERNES SÁBADO DOMINGO



EL ANSIOLÍTICO QUE **N** GENERA ANSIEDAD



Le ofrece a su paciente:

- Menor riesgo de ansiedad entre dosis¹
- Una de las benzodicepinas más seguras²
- Una mejor opción que alprazolam por su menor riesgo de generar dependencia, rebote y síntomas de abstinencia^{2,3}
- Versatilidad de presentaciones para adecuar mejor la dosis a cada paciente⁴



REFERENCIAS:
1. Crevoisier G, Delisle MC, Joseph I. Comparative Single-Dose Pharmacokinetics of Clonazepam following Intravenous, Intramuscular and Oral Administration to Healthy Volunteers. Department of Clinical Pharmacology, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Clinical Pharmacology Services, Dornach and Institution of Lavigny, Neurological and Educational Center, Lavigny, Switzerland. • 2. Guy Chouinard, M.D., M.Sc. Issues in the Clinical Use of Benzodiazepines: Potency, Withdrawal, and Rebound. J Clin Psychiatry 2004; 65 (suppl 5): 7-12. • 3. Charles P. O'Brien, M.D., Ph.D. Benzodiazepine Use, Abuse, and Dependence. J Clin Psychiatry 2005; 66 (suppl 2):26-33. • 4. Información para prescribir.

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

SELECCIÓN DE ARTÍCULOS - EDICIÓN MEXICANA



Resultados de un Estudio Multicéntrico Controlado con Asignación Aleatoria de la Efectividad Clínica de la Terapia de Esquemas para Trastornos de la Personalidad
Lotte L.M. Bamelis, Ph.D. *et al.* 6

Desregulación Emocional en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad
Philip Shaw, M.B.B.Ch., Ph.D. *et al.* 23

Mayo 2014
Volumen 2 • Número 7

Official Journal of the
AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

ajp.psychiatryonline.org

Lexotan[®]
bromazepam
Reg. No. 80663 SSA



VIVIR es
EMOCIONANTE

Con **Lexotan[®]** vivir es emocionante por su **EFFECTO ANSIOLÍTICO** con menor sedación¹

CONTROL de las alteraciones somáticas por ansiedad como:^{2,3}

- Cansancio
- Fatiga
- Dificultad para la concentración
- Irritabilidad
- Tensión Muscular
- Trastornos gastrointestinales



REFERENCIAS:

1. Abstract de: Busto UE, Kaplan HL, Wright CE, et al. A comparative pharmacokinetic and dynamic evaluation of alprazolam sustained-release, bromazepam, and lorazepam. J Clin Psychopharmacol. 2000; 20: 628-35. • 2. Hoen-Saric R. Treatment of somatic symptoms in generalized anxiety disorder. Phych Time 2007, 24; 1-4. • 3. Información para prescribir vigente.

© Primera publicación en los Estados Unidos de América por la American Psychiatric Association, Arlington, Virginia.

Derechos de Autor 2013. Todos los derechos reservados. Usado con permiso de APA. APA no es responsable por cualquier error, omisión o cualquier otro posible defecto en la reproducción. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna manera ni por ningún medio sin el permiso escrito del Editor, American Psychiatric Association (www.appi.org)

Esta edición es una licencia para distribuir como un obsequio farmacéutico, su venta está prohibida en el mercado lucrativo. Prohibida su reventa.

Los productos o servicios anunciados en esta publicación de Selección de Artículos de la American Journal of Psychiatry, Edición Mexicana, no cuentan con el aval o la garantía de la American Psychiatric Association o APP sobre las afirmaciones del anunciante.

Content Ed Net, S.A. de C.V. mantendrá seguros a APA, sus directores, representantes, agentes y empleados, de cualquier daño, muerte, pérdida, perjuicio, responsabilidad, reclamaciones o causas que generaran una acción de y contra cualquier tipo resultado de los actos, traducciones, errores u omisiones de la Edición Mexicana, de sus directores, representantes, agentes y empleados relacionados o involucrados de cualquier manera con la traducción o distribución de la Edición Mexicana.

Correo electrónico: adminmexico@contentednet.com

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios del autor del presente documento. En esta publicación podrían citarse medicamentos en indicaciones y esquemas posológicos distintos a los indicados en la información para prescribir.

Alguna de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o prescripción de los fármacos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las autoridades sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta.

La responsabilidad final del uso y dosis de los medicamentos mencionados en este documento así como la interpretación del material publicado recae en los médicos; ni los autores ni los editores de la publicación pueden aceptar responsabilidad alguna por demandas generadas por mal uso o una mala interpretación.

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

Editorial

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez

Director Médico - CAIYRAD

Representante Regional - AMESAD

- 23 **Desregulación Emocional en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.**
Emotion Dysregulation in Attention Deficit Hyperactivity Disorder.
Philip Shaw, Argyris Stringaris, Joel Nigg, Ellen Leibenluft.

Artículos

- 6 **Resultados de un Estudio Multicéntrico Controlado con Asignación Aleatoria de la Efectividad Clínica de la Terapia de Esquemas para Trastornos de la Personalidad.**
Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial of the Clinical Effectiveness of Schema Therapy for Personality Disorders.
Lotte L.M. Bamelis, Silvia M.A.A. Evers, Philip Spinhoven, Arnoud Arntz.
-

Lexotan®

Reg. No. 80663 SSA bromazepam

1. NOMBRE COMERCIAL

Lexotan®

2. NOMBRE GENÉRICO

Bromazepam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:
Bromazepam 3 y 6 mg
Excipiente cbp 1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Ansiedad, tensión y otras alteraciones somáticas o psiquiátricas asociadas con el síndrome de ansiedad.
Adivante en el tratamiento de la ansiedad o excitación asociados con las alteraciones psicológicas, tales como alteraciones en el estado de ánimo o la esquizofrenia.

Las benzodiazepinas únicamente están indicadas cuando una alteración es severa, incapacitante o que someta al individuo a una ansiedad extrema.

5. CONTRAINDICACIONES

Lexotan® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria severa, insuficiencia hepática severa (las benzodiazepinas no están indicadas en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática severa ya que pueden producir encefalopatía) o síndrome de apnea durante el sueño.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Amnesia
Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. La amnesia anterógrada puede presentarse utilizando dosis terapéuticas elevadas (documentadas de 6 mg), incrementándose el riesgo con dosis más elevadas.

Duración del Tratamiento
Puede ser útil el informar al paciente, cuando se inicia el tratamiento, que éste será de duración limitada y debe explicársele en forma precisa la forma en que la dosis se disminuirá progresivamente. Es importante que el paciente esté consciente de la posibilidad de que pueda presentarse el fenómeno de rebote mientras se está suspendiendo el fármaco.

Precauciones Generales
Uso concomitante de alcohol/Depresivos SNC: Se debe evitar el uso concomitante de Lexotan® con alcohol y/o Depresivos del SNC. El uso concomitante de esos medicamentos tiene el potencial de incrementar los efectos clínicos de Lexotan que podrían incluir sedación aguda, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (Ver interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones)
Historia Médica de abuso de alcohol o drogas:

Se debe extremar precauciones con el uso de Lexotan en pacientes con historia médica de abuso de alcohol o drogas. El paciente debe ser revisado en forma regular al inicio del tratamiento con el objeto de minimizar la dosis y/o la frecuencia de la administración y para prevenir la sobredosis debido a la acumulación. Cuando se utilizan benzodiazepinas, pueden desarrollarse los síntomas de abstinencia al cambiar a las benzodiazepinas con una vida media de eliminación considerablemente más corta (ver abuso y dependencia).

Tolerancia:
Se puede desarrollar alguna pérdida de respuesta a los efectos de Lexotan® después de su uso continuo por periodos prolongados. Las benzodiazepinas no deben utilizarse solas para tratar la depresión o la ansiedad asociada con la depresión (en tales pacientes puede precipitarse el suicidio).
No se recomienda la administración de benzodiazepinas para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica. Los pacientes con una sospecha o conocida dependencia al alcohol, a medicamentos o a drogas no deben tomar benzodiazepinas, excepto en raras situaciones bajo supervisión médica.
No se deberán utilizar benzodiazepinas como único tratamiento de la depresión o ansiedad asociada con depresión (se podría precipitar un suicidio en esos pacientes)
No es recomendable el uso de benzodiazepinas para el tratamiento primario de enfermedad psicótica.

Grupos de Pacientes específicos
En los pacientes con miastenia gravis a quienes se les prescribe Lexotan®, se debe tener cuidado debido a la debilidad muscular pre-existente. Se requiere de atención particular a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica debido al riesgo de que presenten depresión respiratoria. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento ya que contiene lactosa.

Dependencia
El uso de benzodiazepinas y de agentes similares a las benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física o psíquica a estos productos (ver Efectos Indeseables). El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en los pacientes con historia médica de alcoholismo y/o abuso de drogas.

Abstinencia
Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación del tratamiento se acompañará de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en cefalea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos severos, se pueden presentar los siguientes síntomas: alejamiento de la realidad, despersonalización, hiperacusias, adormecimiento/hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas (Ver Efectos Indeseables). Puede presentarse un efecto de rebote de la ansiedad, consistente en un síndrome transitorio en el que los síntomas que requirieron del tratamiento con Lexotan® recuren en forma intensa, y pueden presentarse al suspender el tratamiento. Se puede acompañar por otras reacciones, incluyendo cambios en el estado de ánimo, ansiedad o alteraciones del sueño e inquietud. En vista de que el fenómeno de abstinencia y el fenómeno de rebote es mayor después de la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda que la dosis se disminuya en forma gradual.

Efectos sobre la capacidad para manejar o el uso de maquinaria
La sedación, la amnesia, y las alteraciones en la función muscular pueden afectar en forma adversa la capacidad para manejar o utilizar maquinaria. Este efecto se incrementa si el paciente ha ingerido alcohol.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

No se ha establecido la seguridad de bromazepam en el embarazo humano. Una revisión de los eventos adversos producidos por fármacos, reportados espontáneamente, no muestra una incidencia mayor que la que podría anticiparse en una población similar no tratada. En varios estudios se ha sugerido un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de tranquilizantes menores (diazepam, meprobamato y clordiazepóxido), durante el primer trimestre del embarazo. Debe evitarse la administración de bromazepam durante el embarazo, a menos que no exista otra alternativa más segura.

Si el producto se prescribe a una mujer con potencial para concebir, se le debe advertir que debe contactar a su médico con respecto a la suspensión del medicamento si intenta embarazarse o si se sospecha que está embarazada.

Se permite la administración de bromazepam durante los últimos tres meses del embarazo o durante el trabajo de parto, únicamente en caso de una estricta indicación médica, ya que en el neonato pueden presentarse, debido a la acción farmacológica del medicamento, efectos tales como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Asimismo, los infantes nacidos de madres quienes tomaron benzodiazepinas en forma crónica durante las últimas etapas del embarazo, pueden desarrollar una dependencia física y pueden estar en cierto riesgo de desarrollar los síntomas de abstinencia en el periodo postnatal.
Las madres que están amamantando no deben tomar Lexotan®, ya que las benzodiazepinas pasan a la leche materna.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Lexotan® es bien tolerado en dosis terapéuticas. Se pueden presentar los siguientes efectos no deseados:
Disórdenes Psiquiátricos: Estado de Confusión, desorden emocional. Estos fenómenos se presentan principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparecen con la administración prolongada. Se han reportado ocasionalmente cambios en la libido.
Depresión: Se podría desmascarar una depresión pre existente durante el uso de benzodiazepinas

Reacciones paroxísicas tales como agitación, irritabilidad, agresividad, falsas percepciones, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos sobre el comportamiento se pueden presentar con el uso de benzodiazepinas o agentes similares a las benzodiazepinas (Ver Abuso de drogas y dependencia). En caso de presentarse, se deberá discontinuar el uso del fármaco. La probabilidad de que se presenten en niños y pacientes ancianos es mayor que en otros pacientes.

Dependencia el uso crónico (aún a dosis terapéuticas) puede llevar al desarrollo de dependencia física y psíquica. La suspensión de la terapia puede producir en fenómeno de abstinencia o rebote (Ver Precauciones y Abuso de droga y dependencia). Se ha reportado el abuso de benzodiazepinas.

Alteraciones del Sistema Nervioso: se ha reportado que estos fenómenos pueden presentarse generalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparecen con la administración continua; somnolencia, mareo, dolor de cabeza, disminución del estado de alerta y ataxia. La amnesia anterógrada puede presentarse utilizando dosis terapéuticas, incrementándose el riesgo con dosis más elevadas. Los efectos de amnesia pueden asociarse con una conducta impropia.

Alteraciones visuales: visión doble, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.
Alteraciones Gastrointestinales: ocasionalmente se han reportado alteraciones gastrointestinales.
Alteraciones Piel y Tejido subcutáneo: ocasionalmente se han reportado alteraciones en piel y tejido subcutáneo.
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Debilidad muscular, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.
Alteraciones generales y condiciones del sitio de administración: Fatiga, este fenómeno se presenta principalmente al inicio de la terapia y generalmente desaparece con la administración continua.
Heridas, Ervenenamiento y procedimientos para complicaciones: Se ha reportado un incremento en caídas y fracturas en los ancianos que utilizan benzodiazepinas.
Alteraciones respiratorias: Depresión respiratoria
Alteraciones cardíacas: Falla cardíaca incluyendo paro cardíaco

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Interacción Farmacocinética medicamentosa (FM)
Existe la posibilidad de que los compuestos que inhiben algunas enzimas hepáticas, pueden tener influencia en la actividad de aquellas benzodiazepinas que son metabolizadas por estas enzimas. La administración concomitante de cimetidina puede prolongar la vida-media de eliminación de Bromazepam.

Interacciones farmacodinámicas medicamentosas (IFM)
Si Lexotan® se administra de manera concomitante con otros fármacos que actúan a nivel central, incluyendo alcohol, su efecto sedante, respiratorio y hemodinámico puede intensificarse. Los pacientes que estén recibiendo Lexotan deberán evitar el uso de alcohol (Ver precauciones Generales)
Consultar la sección de sobredosis sobre precauciones con otros fármacos del sistema nervioso central incluyendo alcohol.

En el caso de los analgésicos narcóticos, también se puede presentar una intensificación de la euforia, conduciendo a un incremento en la dependencia del medicamento psiquiátrico.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTÁGENÉISIS, TERATOGÉNEISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En estudios de carcinogenicidad en ratas no se encontró ninguna evidencia del potencial carcinogénico del bromazepam.
Bromazepam no fue genotóxico en pruebas in vitro e in vivo.
La administración oral diaria de bromazepam en ratas no tuvo ningún efecto en la fertilidad y el funcionamiento reproductivo general.

Se observaron incrementos de mortalidad fetal, incremento en la tasa de mortalidad y reducción en la sobrevivencia de crías cuando se administró bromazepam a ratas embarazadas. En estudios de embriotoxicidad/teratogenicidad no se detectó efecto teratogénico en dosis superiores a los 125 mg/kg/día. Después de la administración de dosis superiores a los 50 mg/kg/día a conejas embarazadas se observó reducción en el aumento del peso de la madre, reducción en el peso del feto e incremento en la incidencia de resorción.

Toxicidad crónica
No se observaron desviaciones de lo normal en estudios de toxicidad a largo plazo excepto por un incremento en el peso del hígado. Una observación histopatológica mostró hipertrofia centrolobulillar hepatocelular, lo cual fue considerado como indicativo de inducción enzimática por el bromazepam. Los efectos adversos observados con dosis elevadas y considerados como leves a moderados fueron: sedación, ataxia, ataques convulsivos breves aislados, elevación de la fosfatasa alcalina sérica e incremento limfotrofe en el SGT.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de Administración:

Dosis Estándar

Dosis promedio para la terapia ambulatoria: 1.5-3 mg hasta tres veces al día.
Casos severos, especialmente en el hospital: 6-12 mg dos o tres veces al día.

Estas cantidades son recomendaciones generales y la dosis debe ser determinada individualmente. El tratamiento de los pacientes externos debe comenzar con dosis bajas, e incrementarse gradualmente hasta un nivel óptimo. La duración del tratamiento debe ser lo más corto posible. El paciente debe ser re-evaluado en forma regular y debe considerarse la necesidad de un tratamiento continuado, especialmente en el caso de que el paciente no tenga síntomas. El tratamiento en términos generales, no debe ser mayor de 8-12 semanas, incluyendo un período de disminución de dosis. En ciertos casos puede ser necesario extender el tratamiento más allá del período máximo, si es el caso, no debe realizarse sin la re-evaluación del estado del paciente con procedimientos especializados.

Instrucciones Especiales de Dosificación

Lexotan® generalmente no está indicado en niños, pero si el médico considera que el tratamiento con Lexotan® es apropiado, entonces la dosis debe ajustarse de acuerdo a su bajo peso corporal (aproximadamente 0.1- 0.3 mg/kg peso corporal).

Los pacientes ancianos (ver Farmacocinética en Poblaciones Especiales) y aquellos con insuficiencia hepática requieren dosis bajas debido a variaciones individuales en la sensibilidad y la farmacocinética.

12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

Síntomas
Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis con Lexotan® rara vez pone en riesgo la vida si se toma solo pero podría favorecer areflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorespiratoria y coma. En caso de presentarse un Coma, generalmente dura unas cuantas horas pero puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios son más serios en pacientes con enfermedad respiratoria. Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

Tratamiento
Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes que necesiten tratamiento sintomático por efectos cardiorespiratorios o efectos del SNC. La absorción posterior debe previnirse usando un método adecuado p. ej, tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes somnolientos es obligatoria la protección de las vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo no como una medida rutinaria. Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil (Lexexta®), un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (como una hora), por lo tanto a los pacientes a los que se les administre flumazenil requerirán monitoreo después de que los efectos desaparezcan. El flumazenil deberá ser utilizado con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej, antidepressivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lexexta®).

13. PRESENTACIONES

Caja con 30 y 100 tabletas de 3 ó 6 mg en envase de burbuja.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo
Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.
Su uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.
No se deje al alcance de los niños.
No se use en el primer trimestre del embarazo y la lactancia

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:
Productos Roche, S.A. de C.V.
Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B
Col. Parque Industrial
C.P. 50030, Toluca, México

Según fórmula de:
F. Hoffmann-La Roche, S.A.

Para información adicional sobre este medicamento comuníquese a nuestro Centro de Información Médica, Tel. (01) (55) 52585099 y 01-800-0076243, 6 mexico.info@roche.com

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Número de Registro
80663 SSA II

®Marca Registrada



VIVIR es EMOCIONANTE

La investigación que en el campo de la psiquiatría se ha desarrollado en las tres últimas décadas no sólo es muy amplia si se compara con épocas anteriores, sino que también ha permitido una mayor interacción entre los profesionales de salud mental.

En la presente selección de artículos de la revista *American Journal of Psychiatry* llama poderosamente la atención, no sólo por su amplia extensión, el artículo de Bamelis *et al.*, sobre una propuesta psicoterapéutica denominada “Terapia de Esquemas”. Una de las patologías que obligan a los especialistas en salud mental (psiquiatras y psicólogos) a trabajar en forma de co-terapia es la relacionada con los trastornos de personalidad, ya que en ellos se combinan, con mucha frecuencia, alteraciones de base orgánica cerebral con disfunciones en el desarrollo psicosocial de los pacientes. Múltiples y muy variadas resultan entonces las propuestas terapéuticas a ofrecer; así, Bamelis y asociados efectuaron este estudio acerca de la efectividad clínica de la “Terapia de Esquemas” comparándola con la psicoterapia orientada a la clarificación y con otros tratamientos habituales. Los resultados obtenidos en 12 instituciones de los Países Bajos, durante los años 2006 a 2011 aplicando sesiones de terapia de esquemas permiten aclarar que con este proceso psicoterapéutico se encontraron mejores resultados.

Otro artículo de gran importancia es el metanálisis de Shaw sobre la desregulación emocional en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Se encontró que la desregulación emocional puede generar un proceso altamente incapacitante y que esta alteración se llega a presentar hasta en un 25 a 45% en niños y en un 30 a 70% en adultos. Se demostró que la desregulación emocional en el TDAH puede regular deficiencias en los niños, incluyendo procesos cognitivos que contribuirían por sí mismos a la desregulación. Este autor concluye también que algunas de las técnicas de tratamiento serían la utilización de psicoestimulantes o inhibidores de la recaptura de serotonina combinada con la terapia cognitivo conductual.

ATTE.

Dr. Salvador Gonzalez Gutiérrez
Director Médico - CAIYRAD
Representante Regional - AMESAD

THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY

EDITOR RESPONSABLE
Robert Freedman, M.D.

COEDITORES

David A. Lewis, M.D.

Robert Michels, M.D.

Daniel S. Pine, M.D.

Susan K. Schultz, M.D.

Carol A. Tamminga, M.D.

REDACCION

Editor Ejecutivo

Michael D. Roy

Editora Principal/ Articulista

Jane Weaver, E.L.S.

Editor Principal

John J. Guardiano, Ph.D.

Gerente de Producción

Susan Westrate

Editores Auxiliares

Katie Duffy
Angela Moore

Gerente de Servicios de Apoyo Editorial

Nicole Gray

Asistente Editorial

Linda LaCour

Asistente Editorial/ Coordinadora de Permisos

Heidi Koch

Asistentes de los Editores

Lois Lilienthal
Laura English
Rachel Hogg
Russell A. Scholl

CONSEJO EDITORIAL

Alan Brown, M.D., M.P.H.

Linda Brzustowicz, M.D.

Tyrone Cannon, Ph.D.

Benjamin G. Druss, M.D., M.P.H.

Graham J. Emslie, M.D.

Daniel C. Javitt, M.D.

Bankole Johnson, M.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Douglas F. Levinson, M.D.

Constantine G. Lyketsos,
M.D., M.H.S.

Barbara Milrod, M.D.

Jerrold F. Rosenbaum, M.D.

A. John Rush, M.D.

Patricia Suppes, M.D., Ph.D.

Anita Thapar, M.B.B.Ch.,
F.R.C.Psych., Ph.D., F.Med.Sci.

Mauricio Tohen, M.D.,
Dr.PH., M.B.A.

Eduard Vieta, M.D., Ph.D.

EDITORA EMÉRITA

Nancy C. Andreasen, M.D., Ph.D.

EXDIRECTORES

Amariah Brigham, M.D.
1844-1849

T. Romeyn Beck, M.D.
1849-1854

John P. Gray, M.D.
1854-1886

G. Alder Blumer, M.D.
1886-1894

Richard Dewey, M.D.
1894-1897

Henry M. Hurd, M.D.
1897-1904

Edward N. Brush, M.D.
1904-1931

Clarence B. Farrar, M.D.
1931-1965

Francis J. Braceland, M.D.
1965-1978

John C. Nemiah, M.D.
1978-1993

THE AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

1000 Wilson Blvd., Suite 1825, Arlington, VA 22209-3901
(888) 357-7924 (llamada sin costo desde el interior de EUA y Canadá) / (703) 907-7300
Sitio Internet: www.psychiatry.org • correo electrónico: apa@psych.org



MESA DIRECTIVA 2014 - 2015 OFFICERS

Presidente	Paul Summergrad, M.D.
Presidente Electo	Renée L. Binder, M.D.
Tesorero	Frank W. Brown, M.D.
Secretario	Maria A. Oquendo, M.D.

ASAMBLEA

Vocal	Jenny L. Boyer, M.D., Ph.D., J.D.
Vocal Electo	Glenn A. Martin, M.D.
Secretario	Daniel J. Anzia, M.D.

OFICINA DEL DIRECTOR GENERAL Y DIRECTOR MÉDICO

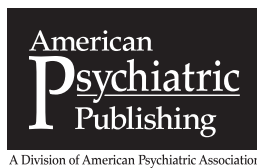
Director General y Director Médico Saul Levin, M.D., M.P.A.

CONSEJO DE ADMINISTRACIÓN

Jeffrey Akaka, M.D.	Jeffrey L. Geller, M.D., M.P.H.	John M. Oldham, M.D.
R. Scott Benson, M.D.	Dilip V. Jeste, M.D.	Vivian B. Pender, M.D.
Lara J. Cox, M.D., M.S.	Judith F. Kashtan, M.D.	Gail E. Robinson, M.D.
Brian Crowley, M.D.	Jeffrey A. Lieberman, M.D.	Ravi N. Shah, M.D.
Anita S. Everett, M.D.	Molly K. McVoy, M.D.	Melinda Young, M.D.

EDITORA

Rebecca D. Rinehart



La Revista Americana de Psiquiatría se encuentra en internet en: ajp.psychiatryonline.org

Resultados de un Estudio Multicéntrico Controlado con Asignación Aleatoria de la Efectividad Clínica de la Terapia de Esquemas para Trastornos de la Personalidad

Lotte L.M. Bamelis, Ph.D.

Silvia M.A.A. Evers, Ph.D.

Philip Spinhoven, Ph.D.

Arnoud Arntz, Ph.D.

Objetivo: Los autores compararon la efectividad de 50 sesiones de terapia de esquemas con la psicoterapia orientada a la clarificación y con el tratamiento habitual entre pacientes con trastornos de la personalidad del grupo C o con trastorno paranoide, histriónico o narcisista de la personalidad.

Método: Entre 2006 y 2011 se llevó a cabo un estudio multicéntrico controlado, con asignación aleatoria y con un diseño simple ciego paralelo en 12 instituciones holandesas de salud mental. Un total de 323 pacientes con trastornos de la personalidad fueron distribuidos aleatoriamente (terapia de esquemas, $N = 147$; tratamiento habitual, $N = 135$; psicoterapia orientada a la clarificación, $N = 41$). Para la terapia de esquemas se formaron dos cohortes de terapeutas, de las cuales la primera fue capacitada principalmente con charlas y la segunda principalmente con ejercicios. El criterio principal de valoración fue la recuperación del trastorno de la personalidad a tres años del inicio del tratamiento (evaluada por entrevistadores cegados). Los criterios de valoración secundarios fueron las tasas de abandono y evaluaciones de los rasgos de trastorno de la personalidad, trastornos depresivos y de ansiedad, problemas psicológicos generales, funcionamiento general y social, discrepancia respecto al Yo ideal y calidad de vida.

Resultados: Una proporción significativamente superior de pacientes se recuperó con la terapia de esquemas en comparación con el tratamiento habitual y la psicoterapia orientada a la clarificación. Los terapeutas de esquemas de la segunda cohorte obtuvieron mejores resultados que los terapeutas de la primera cohorte. La psicoterapia orientada a la clarificación y el tratamiento habitual no mostraron diferencias. Los hallazgos no variaron con diagnósticos específicos de trastornos de la personalidad. Los índices de abandono fueron menores bajo las condiciones de la terapia de esquemas y la psicoterapia orientada a la clarificación. Todos los tratamientos mostraron mejoras en los criterios de valoración secundarios. En el seguimiento, los pacientes con terapia de esquemas presentaron índices más bajos de trastorno depresivo y un mejor funcionamiento general y social. En tanto que las determinaciones basadas en entrevistas demostraron diferencias significativas entre los tratamientos, no se encontraron diferencias en las evaluaciones autorreportadas.

Conclusiones: La terapia de esquemas resultó superior al tratamiento habitual en la recuperación, en otros criterios de valoración basados en entrevistas y en los índices de abandonos. La capacitación para la terapia de esquemas con base en ejercicios resultó superior a la capacitación basada en charlas.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:305-322)

Los trastornos de la personalidad son problemas complejos de salud mental asociados a una disfunción crónica en varios ámbitos de la vida (social, laboral, cuidado personal) (1,2), a un decremento en la calidad de vida (3), altos costos sociales (4) y a una tasa elevada de prevalencia (3% - 15% en la población general) (5). Si bien el tratamiento psicológico se considera el tratamiento de elección para los trastornos de la personalidad (6,7), la investigación sobre su efectividad aún se encuentra en la infancia, abrumada por problemas metodológicos y está muy concentrada en el trastorno límite de la personalidad. El estudio de la efectividad del tratamiento en trastornos de la personalidad poco estudiados es una recomendación de alta prioridad en varias revisiones (8-10).

La terapia de esquemas es una forma de psicoterapia que ha demostrado ser eficaz para el trastorno límite de la personalidad. Un estudio controlado con asignación aleatoria que comparó la terapia de esquemas contra la psicoterapia centrada en la transferencia encontró una superioridad de la terapia de esquemas sobre la psicoterapia centrada en la transferencia en todos los criterios de valoración y una tasa significativamente inferior de abandonos con

la terapia de esquemas (11). La terapia de esquemas también demostró ser un tratamiento más rentable (12). Un estudio subsecuente encontró que la terapia de esquemas puede implementarse exitosamente en la atención ordinaria de la salud mental (13). Otro estudio reportó superioridad de la terapia de esquemas sobre el tratamiento habitual para el trastorno límite de la personalidad (14). Sin embargo, aún queda por evaluar la efectividad de la terapia de esquemas sobre el tratamiento habitual para trastornos distintos al trastorno límite de la personalidad.

El objetivo principal del presente estudio controlado con asignación aleatoria consistió en examinar la efectividad clínica de la terapia de esquemas en un grupo de seis trastornos de la personalidad: trastornos de la personalidad del grupo C (por evitación, por dependencia y obsesivo-compulsivo), así como trastornos histriónico, narcisista y paranoico de la personalidad. Se excluyeron otros trastornos de la personalidad porque se consideró que requerían protocolos de tratamiento altamente especializados y más prolongados. Se comparó un protocolo de tratamiento de 50 sesiones de terapia de esquemas contra el tratamiento habitual, el cual en los

Países Bajos consiste principalmente en un tratamiento psicológico que varía desde contactos de apoyo poco frecuentes hasta psicoterapia avanzada. Debido a que cualquier psicoterapia especializada novedosa podría resultar más efectiva que el tratamiento habitual, también quisimos comparar el tratamiento habitual contra una psicoterapia especializada distinta a la terapia de esquemas. Por lo tanto, agregamos la psicoterapia orientada a la clarificación, una forma de terapia centrada en el cliente, desarrollada para trastornos de la personalidad (15). Planteamos la hipótesis de que la terapia de esquemas sería superior al tratamiento habitual en la prevención del abandono del tratamiento y en los criterios principales y secundarios de valoración. Exploramos si se encontrarían efectos similares con la psicoterapia orientada a la clarificación. Si ambas condiciones experimentales pudieran ser superiores al tratamiento habitual, las pruebas de seguimiento podrían comparar la terapia de esquemas y la psicoterapia orientada a la clarificación. Los terapeutas que administraron la terapia de esquemas fueron capacitados en dos cohortes con diferentes formatos didácticos, uno basado principalmente en charlas y el otro en una capacitación vivencial estructurada para el aprendizaje de técnicas. Se requirió que la capacitación de terapeutas se efectuara en dos cohortes y en puntos temporales distintos por la necesidad de contar con terapeutas adicionales durante la realización del estudio (puesto que un centro se excusó de participar antes de iniciar el estudio). La investigación de los efectos de la capacitación del terapeuta en el desenlace terapéutico es un tema importante, aunque poco atendido (16,17). En consecuencia, aunque inicialmente no fue una pregunta de la investigación, examinamos las diferencias por cohorte en la terapia de esquemas y ajustamos los efectos de la condición del tratamiento por cohorte.

Método

En este estudio multicéntrico, pragmático, con asignación aleatoria y controlado (diseño de grupos paralelos), se incorporaron pacientes de 12 instituciones holandesas de salud mental (18) y tres de los 12 centros contaron con suficientes terapeutas centrados en el cliente para agregar psicoterapia orientada a la clarificación como un tercer brazo (por lo tanto, en las comparaciones que involucraron psicoterapia orientada a la clarificación el tamaño de la muestra fue más pequeño). Los participantes presentaban al menos uno de los diagnósticos de trastorno de la personalidad atrás mencionados, con base en la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos de la Personalidad del Eje II del DSM-IV (SCID II – *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders* [19]), como el diagnóstico principal (diagnóstico por el cual el paciente busca ayuda). Los criterios de inclusión adicionales fueron la disponibilidad para participar en el estudio y una edad de 18 a 65 años. Los criterios de exclusión fueron la presencia (también subclínica) de trastorno antisocial, esquizotípico, esquizoide o límite de la personalidad; prevalencia de psicosis o trastorno bipolar en algún momento en la vida; CI < 80; y riesgo inmediato de suicidio o abuso de sustancias con necesidad de desintoxicación clínica. Con 125 participantes por brazo, el estudio contó con una potencia del 90% para detectar una diferencia en la recuperación con una terapia de esquemas frente al tratamiento habitual con una razón de momios de 2.70 a un alfa de 0.05 (potencia del 80% para la detección con la psicoterapia orientada a la clarificación [$N = 50$] frente al tratamiento habitual) (18). Un estadístico independiente generó listas de computadora por medio de asignación aleatoria con un modelo de urnas con sesgo adaptativo para estratos pequeños (20). Después de verificar los criterios de inclusión y exclusión, un investigador asistente independiente distribuyó aleatoriamente a los pacientes en dos grupos (terapia de esquemas en comparación con el tratamiento habitual con tasas previas equivalentes) por centro en nueve centros participantes y en tres grupos (terapia de esquemas en comparación con tratamiento habitual en comparación con psicoterapia orientada a la clarificación con tasas previas equivalentes) por centro en tres

centros participantes. El emparejamiento del paciente con el terapeuta se realizó a través de grupos locales de supervisión recíproca de terapia de esquemas y psicoterapia orientada a la clarificación o por personal local en el caso del tratamiento habitual. Se administró una serie de pruebas que incluyó el uso de instrumentos basados en evaluadores y autorreportes a seis, 12, 18, 24 y 36 meses. A los 36 meses (seguimiento a tres años), se repitieron las entrevistas de diagnóstico. Las evaluaciones fueron efectuadas por asistentes de investigación independientes en los centros locales, excepto por las entrevistas de diagnóstico a tres años de seguimiento que fueron efectuadas por entrevistadores centrales cegados. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado por escrito antes de participar en el estudio y éste fue aprobado por el comité de ética médica de la Universidad de Maastricht.

El criterio principal de valoración fue la recuperación de todos los trastornos de la personalidad (definida como no satisfacer criterios de ningún trastorno de la personalidad), evaluada con la SCID II por entrevistadores independientes cegados en el seguimiento a tres años. Los datos de 42 entrevistas audiogradas calificadas dos veces demostraron una confiabilidad adecuada entre los observadores, con una media del coeficiente de correlación intraclassa ente entrevistadores de 0.84 (de 0.50 a 0.97 a lo largo de las subescalas). Las evaluaciones de la SCID II faltantes se reemplazaron por diagnósticos de trastornos de la personalidad obtenidos de los puntajes más recientes en el Cuestionario de Evaluación de Trastornos de la Personalidad del DSM-IV (21), utilizando los algoritmos categóricos de calificación (22). Las determinaciones secundarias basadas en el evaluador fueron los trastornos del estado de ánimo y ansiedad del eje I (evaluados con la SCID I [23] por entrevistadores de la SCID II) y los puntajes en la Escala de Evaluación del Funcionamiento Global (24) y en la Escala de Evaluación del Funcionamiento Social y Ocupacional (24), evaluadas a intervalos regulares por asistentes de investigación, quienes también vigilaron el uso de medicación. Las determinaciones secundarias autorreportadas incluyeron subescalas dimensionales del Cuestionario para Evaluación de Trastornos de la Personalidad del DSM-IV, la Lista de Verificación de Síntomas-90 (25) para síntomas generales, la Escala de Ajuste Laboral y Social (26) para el funcionamiento social, la Escala MSGO de Miskimins (*Miskimins Self-Goal-Other Discrepancy Scale* – Escala de Discrepancia Yo-Yo Ideal-los Demás) (27) para la discrepancia entre el Yo ideal y el real, y la Evaluación de la Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud modificada (28).

Tratamiento, Terapeutas y Verificación de la Integridad del Tratamiento

En la Figura 1 y en la Tabla 1 se presentan descripciones y comparaciones de la terapia de esquemas y la psicoterapia orientada a la clarificación; nuestro diseño de las características específicas de las condiciones de tratamiento ha sido descrito en otras fuentes (18). Tanto la terapia de esquemas como la psicoterapia orientada a la clarificación fueron psicoterapias ambulatorias individuales (inicialmente) administradas semanalmente e incluyeron un protocolo terapéutico homologado (15,29). La terapia de esquemas consistió en 40 sesiones en el primer año y 10 sesiones de refuerzo en el segundo año, en tanto que la psicoterapia orientada a la clarificación fue abierta. Los terapeutas de ambas modalidades asistieron a una sesión de capacitación de cuatro días al inicio del estudio, se sometieron a una supervisión anual a nivel nacional y a supervisión semanal por parte de colegas locales. Los psicoterapeutas que aplicaron la técnica orientada a la clarificación debieron ser terapeutas centrados en el cliente, certificados o en proceso de capacitación, en tanto que entre los terapeutas de esquemas se permitió cualquier orientación teórica. Los terapeutas finalmente incluidos en el brazo con terapia de esquemas se reclutaron con base en el interés expresado por ellos mismos en aprender dicha técnica. Todos los demás terapeutas pudieron ser especialistas que emplean tratamientos convencionales. En el tratamiento habitual, personal de extracción local eligió un método y una modalidad terapéutica específicos para cada paciente en lo particular, dependiendo de la capacidad, las necesidades y las circunstancias del sujeto. De este modo, el tratamiento habitual se optimizó y reprodujo la práctica habitual. El tratamiento habitual no incluyó un protocolo de estudio estandarizado ni capacitación/supervisión de los terapeutas. Los terapeutas que administraron la terapia habitual fueron sometidos a la supervisión local ordinaria por parte de colegas. Los terapeutas en estas condiciones debieron seguir los lineamientos clínicos

FIGURA 1. Descripciones de la Terapia de Esquemas y la Psicoterapia Orientada a la Clarificación

Tanto la terapia de esquemas como la psicoterapia orientada a la clarificación están basadas en conceptualizaciones por esquemas y en la idea de que las características patológicas rígidas de los trastornos de la personalidad son resultado de un ambiente infantil negativo en el cual no fueron satisfechas necesidades centrales fundamentales. Aunque ambas comparten conceptos teóricos subyacentes similares, existen diferencias importantes.

Aspectos Centrales de la Terapia de Esquemas:

- Psicoterapia integradora; combina técnicas cognitivas, vivenciales, conductuales e interpersonales
- Modelo de modos (cf. "estados del ego": los modos se refieren a series particulares de esquemas y estilos de afrontamiento que son activos en un momento dado y que pueden ser adaptativos o desadaptativos) y técnicas terapéuticas específicas para cada modo
- Énfasis en la relación terapéutica como una forma limitada de satisfacer necesidades y más directiva y personal que la mayoría de las demás estrategias
- Procesamiento intensivo de experiencias infantiles negativas (traumas incluidos) con técnicas específicas (v.gr., reconstrucción de imágenes)
- Trabajo vivencial para evocar emociones y facilitar el cambio emocional, además de terapia cognitivo-conductual y técnicas relacionales

Aspectos Centrales de la Psicoterapia Orientada a la Clarificación:

- Se origina en la psicoterapia centrada en el cliente
- Un modelo conceptual que enfatiza la conducta de interacción disfuncional como estrategia para hacer que se cubran las necesidades insatisfechas
- El canal principal del cambio es a través de la introspección
- Los terapeutas ayudan a los pacientes a descubrir patrones disfuncionales y maneras funcionales para hacer que las necesidades se satisfagan adecuadamente, en una forma no directiva
- Una técnica importante consiste en responder a la conducta disfuncional en formas no complementarias y posteriormente invitar al paciente a expresar sus necesidades de una manera funcional

para los trastornos de la personalidad de los Países Bajos. Todo el tratamiento convencional primario fue psicológico (psicoterapia orientada a la introspección, 42%; terapia de apoyo, 32%; terapia cognitivo-conductual, 19%; desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares, 1.5%). Con las tres modalidades terapéuticas, cuando los pacientes interrumpieron el tratamiento o fueron referidos nuevamente para tratamiento tras la conclusión de la terapia, se les ofreció otro tratamiento con un terapeuta distinto cuando se consideró necesario o útil. Debido al flujo terapéutico naturalista de este estudio, fue posible que los pacientes siguieran bajo tratamiento en el seguimiento a tres años. En la Tabla 2 se presentan las características demográficas y clínicas basales de los pacientes y los tratamientos recibidos.

Sesenta y cuatro pacientes fueron tratados por un terapeuta (terapia de esquemas, $N = 13$; tratamiento habitual, $N = 50$; psicoterapia orientada a la clarificación, $N = 1$), dos trataron a 55 (terapia de esquemas, $N = 32$; tratamiento habitual, $N = 15$; psicoterapia orientada a la clarificación, $N = 8$), tres trataron a 32 (terapia de esquemas, $N = 17$; tratamiento habitual, $N = 11$; psicoterapia orientada a la clarificación, $N = 4$), cuatro trataron a nueve (terapia de esquemas, $N = 4$; tratamiento habitual, $N = 2$; psicoterapia orientada a la clarificación, $N = 3$) y uno trató a cinco (tratamiento habitual). La capacitación de los terapeutas para la terapia de esquemas ocurrió en dos oleadas (referidas como cohortes) (18). La cohorte 1 asistió principalmente a charlas y demostraciones en video, en tanto que la cohorte 2 fue capacitada por otro instructor, participó activamente en representaciones de papeles obligatorias y recibió retroalimentación individual (ver el suplemento de datos que acompaña a la versión en Internet del presente artículo). En los análisis se incorporaron los efectos de las cohortes. Todos los terapeutas contaban con

experiencia previa en el tratamiento psicológico (media de años: terapia de esquemas, 16.05 años [DE = 7.72]; tratamiento habitual, 16.10 años [DE = 9.82]; psicoterapia orientada a la clarificación, 20.38 años [DE = 8.58]), sin diferencias intergrupales. Se solicitó a los terapeutas que calificaran su experiencia con el tratamiento administrado en una escala de 0 (ninguna) a 5 (nivel profesional). Como estaba previsto, los terapeutas que emplearon el tratamiento habitual (4.12 [DE = 1.43]) contaban con más experiencia que los terapeutas que utilizaron terapia de esquemas (2.20 [DE = 1.81] y psicoterapia orientada a la clarificación (1.82 [DE = 2.24]), $p < 0.001$) en cuanto a los tratamientos administrados a los pacientes del estudio.

La integridad del tratamiento (adherencia al protocolo) se monitoreó por medio de supervisión (ver referencia 18). Evaluadores independientes cegados calificaron cintas de audio seleccionadas aleatoriamente en una serie de escalas de Likert de 7 puntos, indicando la cantidad de tiempo que se escucharon intervenciones terapéuticas específicas. Además de las técnicas específicas de la terapia de esquemas y la psicoterapia orientada a la clarificación, evaluamos dos estilos terapéuticos generales, tomados de la Escala de Calificación del Estudio Colaborativo en Psicoterapia, versión 6 (30): condiciones facilitadoras (v.gr., estímulos de apoyo, compromiso) y directividad explícita (v.gr., nivel de actividad verbal, orientación explícita). Si bien el 16.87% de las cintas de audio faltaban o se habían perdido por la mala calidad del sonido, las cintas restantes fueron calificadas por nueve evaluadores independientes cegados a la asignación. La media del coeficiente de correlación intraclase a través de las subescalas en 78 cintas evaluadas dos veces fue de 0.52, con un rango de 0.33 (directividad explícita) a 0.85 (elementos de la terapia de esquemas). En la Tabla 2 se presentan los resultados de 631 cintas de audio. Las técnicas específicas de las condiciones de tratamiento fueron superiores con la terapia de esquemas y la psicoterapia orientada a la clarificación ($p < 0.001$), respectivamente, aunque la terapia de esquemas también difirió significativamente del tratamiento habitual en las técnicas de psicoterapia orientada a la clarificación. Los terapeutas en el grupo con terapia de esquemas de la segunda cohorte obtuvieron calificaciones significativamente superiores en las técnicas específicas a la terapia de esquemas ($p < 0.05$). Los dos estilos terapéuticos generales fueron más sobresalientes con la terapia de esquemas.

Análisis Estadísticos

En el suplemento de datos en internet se presenta una descripción detallada de los procedimientos estadísticos. Los resultados se analizaron conforme al principio de intención de tratamiento utilizando el programa informático SPSS, versión 19.0 (SPSS, Inc., Chicago), para la regresión logística y lineal mixta, con el centro como efecto aleatorio. Para las mediciones repetidas, se utilizó una covarianza no estructurada. La cohorte y la severidad en la basal se emplearon como covariables (la segunda en los análisis de los resultados diagnósticos, a no ser que se indique lo contrario). El índice de severidad basal fue un parámetro compuesto por los valores basales estandarizados del número de trastornos de los ejes I y II, por los puntajes de rasgos y sufrimiento del Cuestionario de Evaluación de Trastornos de la Personalidad del DSM-IV, el puntaje de la Lista de Verificación de Síntomas-90, el puntaje de la Escala de Evaluación de Funcionamiento Global, el puntaje de la Escala de Evaluación del Funcionamiento Social y Ocupacional y la incapacidad (consistencia interna, 0.77). Para el criterio principal de valoración, se llevó a cabo una serie de análisis de sensibilidad. Los índices de abandono se examinaron con análisis de supervivencia, con ajustes por severidad y cohorte, así como con regresión logística mixta, utilizando el mismo modelo empleado en el análisis del criterio principal de valoración. Debido a que la estimación falló en los análisis mixtos de la presencia de trastorno depresivo y ansiedad en el seguimiento a tres años (como resultado de datos faltantes), se utilizó una imputación múltiple seguida por una regresión logística. Para los desenlaces diagnósticos, reportamos comparaciones de los efectos de todas las condiciones de tratamiento, de la terapia de esquemas por cohorte y por covariables de severidad y sensibilidad cuando procedió. En el caso de las mediciones repetidas, reportamos los efectos del tiempo, comparaciones de los efectos del tiempo en todas las condiciones de tratamiento y (terapia de esquemas en comparación con el tratamiento habitual) por cohorte por tiempo como pertinentes a las preguntas de la investigación.

TABLA 1. Comparación entre la Terapia de Esquemas y la Psicoterapia Orientada a la Clarificación

Terapia de Esquemas	Psicoterapia Orientada a la Clarificación
Relación terapéutica	
Directiva (con respecto tanto al contenido como al proceso).	No directiva en cuanto al contenido, directiva con respecto al proceso (el terapeuta propone procesos que promueven la clarificación, la confrontación con procesos interferentes)
Reparentalización limitada. El terapeuta cubre parcialmente necesidades insatisfechas de la niñez dentro de límites terapéuticos sanos (v.gr., ofrece un vínculo emocional sano, elogia al paciente, estimula el sentido lúdico y establece límites).	Ningún enfoque en la cobertura de necesidades insatisfechas de la infancia en la relación terapéutica sino en ayudar al paciente a cobrar conciencia de las maneras disfuncionales en que se expresan las necesidades y motivos básicos. Cuando el paciente despliega una conducta disfuncional carente de autenticidad, el terapeuta responde en formas imprevistas para el paciente ("respuesta no complementaria")
El terapeuta presenta una actitud abierta frente a las respuestas personales evocadas por el paciente, con frecuentes revelaciones personales si se considera útil.	Son necesarias condiciones de terapia rogeriana (aceptación incondicional, empatía y autenticidad), pero no son suficientes para el cambio.
Psicoeducación: El terapeuta instruye al paciente acerca de las necesidades esenciales, así como de las conductas funcionales y disfuncionales y vincula los problemas del presente con experiencias de la infancia.	Sin psicoeducación.
Modelo conceptual del trastorno de la personalidad	
Los problemas del paciente se encuadran a través de modos de esquemas: diferentes "facetas" de ellos mismos que se activan por estímulos desencadenantes relacionados con experiencias de la infancia. Estos modos rigen las emociones, las funciones cognitivas y las conductas del paciente.	Los problemas del paciente se encuadran como estrategias interpersonales disfuncionales para lograr la satisfacción de motivos/necesidades básicas. Dichas estrategias carentes de autenticidad y manipuladoras son moldeadas por esquemas cognitivo-afectivos acerca del Yo, problemas personales y las relaciones con los demás que evolucionan durante el desarrollo.
Importancia de determinar los orígenes de los esquemas/modos de esquema en la infancia	
Esencial al modelo y al tratamiento. Una crianza disfuncional y los traumas de la infancia se consideran los orígenes de los esquemas/modos disfuncionales. El terapeuta frecuentemente vincula el presente con el pasado. Se logra un procesamiento amplio de las experiencias infantiles (traumas incluidos) y una corrección de los mensajes internalizados.	Los orígenes en la infancia son importantes para comprender el desarrollo de los esquemas cognitivo-afectivos, pero no son los objetivos de técnicas específicas de cambio.
Principales mecanismos de cambio	
Experiencias emocionales correctivas, cambio cognitivo y cambio en las conductas. El terapeuta es internalizado como el "adulto sano".	Introspección: Los pacientes deben cobrar conciencia de sus motivos/necesidades auténticos y los esquemas cognitivo-afectivos disfuncionales que interfieren con conductas interpersonales funcionales.
Objetivos de las intervenciones	
Relación terapéutica (reparentalización limitada).	Proceso: Promover la clarificación (v.gr., proponiendo atender una necesidad/motivo básico) y combatir los intentos por evitar la clarificación.
Los recuerdos de la infancia están vinculados con problemas del presente. Problemas del presente fuera de la terapia.	Cambio de esquema: Interiorizar la idea de que los esquemas disfuncionales son incorrectos
Técnicas principales	
Las técnicas vivenciales, cognitivas y conductuales están engranadas con modos específicos.	El terapeuta responde al problema conductual durante la sesión en formas imprevistas (no complementarias) a fin de crear conciencia.
El terapeuta asume el liderazgo inicialmente (v.gr., cuestiona el modo punitivo parental en una silla vacía, interviene en la reconstrucción de imágenes, confronta empáticamente al paciente con conductas disfuncionales y propone y estimula conductas funcionales).	El terapeuta responde a la conducta funcional en formas de aceptación ("complementarias") a fin de fortalecer la conducta.
Gradualmente, los pacientes aplican las técnicas por sí mismos.	El terapeuta propone procesos de clarificación constructiva y combate la evitación. El terapeuta facilita que los pacientes cobren conciencia de la incorrección de los esquemas cognitivo-afectivos (v.gr., mediante la representación del papel de una persona).
Fase de tratamiento	
Año 1	
Sesión 1–6: introducción a la terapia de esquemas, vinculación afectiva y conceptualización del caso en términos de modelo de modo.	Fase 1: Vinculación afectiva, comprensión del paciente y actitud complementaria a la expresión auténtica de necesidades básicas y no complementaria a la expresión carente de autenticidad.
Sesión 7–24: enfoque en la reducción de modos de afrontamiento y en el trabajo histórico y vivencial (v.gr., reconstrucción de imágenes, técnica de la silla vacía)	Fase 2: Vinculación afectiva; confrontación de estrategias disfuncionales interpersonales y definición de objetivos terapéuticos.
Sesión 25–40: enfoque mayoritariamente en el presente (v.gr., ruptura de patrones de conducta).	Fase 3: Vinculación afectiva, clarificación de esquemas y confrontación de tendencias de evasión.
Año 2	
Sesión 41–50: sesiones mensuales de refuerzo a fin de mantener y profundizar los cambios.	Fase 4: Facilitación a los pacientes de la toma de conciencia de la incorrección de esquemas cognitivo-afectivos (v.gr., con la representación del papel de una persona). Fase 5: Transferencia a la conducta: facilitar a los pacientes el cambio de sus conductas.

TABLA 2. Características Demográficas y Clínicas Basales de los Pacientes con Trastornos de Personalidad por Tratamiento Recibido

Característica	Tratamiento						Análisis
	Terapia de Esquemas (N = 145)		Psicoterapia Orientada a la Clarificación (N = 41)		Tratamiento Habitual (N = 134)		
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	37.57	9.69	39.20	9.37	38.06	9.63	0.63
	N	%	N	%	N	%	p ^b
Masculino	66	45.5	18	43.9	55	41	0.75
Escolaridad							
Educación primaria	6	4.1	3	7.3	3	2.2	0.85 ^c
Formación técnica básica	6	4.1	4	9.8	15	11.2	
Secundaria	22	15.2	3	7.3	8	6	
Educación media superior	11	7.6	2	4.9	15	11.2	
Formación técnica intermedia	46	31.7	15	36.6	45	33.6	
Propedéutico preuniversitario	11	7.6	2	4.9	10	7.5	
Formación técnica avanzada	29	20	12	29.3	25	18.7	
Educación superior	14	9.7	0	0	13	9.7	
Estado laboral							
Ama de casa	7	4.8	1	2.4	5	3.7	0.96
Estudiante	7	4.8	3	7.3	6	4.5	
Empleado	66	45.5	16	39	63	47	
Incapacidad	47	32.4	17	41.5	46	34.3	
Asistencia social	17	11.7	4	9.8	14	10.4	
Retirado	1	0.7	0	0	0	0	
Diagnóstico de trastorno de la personalidad principal							
Por evitación	74	51	19	46.3	70	52.2	0.86
Por dependencia	16	11	6	14.6	14	10.4	
Obsesivo compulsivo	41	28.3	11	26.8	37	27.6	
Paranoide	8	5.5	1	2.4	5	3.7	
Histriónico	0	0	1	2.4	1	0.7	
Narcisista	6	4.1	3	7.3	7	5.2	
Diagnóstico de trastorno de la personalidad secundario							
Ninguno	80	55.2	19	46.3	69	51.5	0.58
Por evitación	13	9	8	19.5	22	16.4	0.09
Por dependencia	9	6.2	3	7.3	2	1.5	1.00
Obsesivo compulsivo	11	7.6	7	17.1	15	11.2	0.19
Paranoide	3	2.1	3	7.3	4	3	0.23
Histriónico	0	0	0	0	0	0	
Narcisista	0	0	0	0	1	0.7	0.50
Pasivo agresivo	6	4.1	1	2.4	3	2.2	0.64
Depresivo	41	28.3	13	31.7	39	29.1	0.91
Comorbilidad eje I (activa)							
Trastornos de ansiedad	82	56.6	25	61	80	59.7	0.82
Trastorno depresivo	61	42.1	23	56.1	59	44.0	0.28
Trastornos somatomorfos	17	11.7	4	9.8	11	8.2	0.62
Abuso de sustancias	7	4.8	5	12.2	1	0.7	< 0.01
Trastornos de la conducta alimentaria	3	2.1	1	2.4	6	4.5	0.50
Otros trastornos del eje I	11	7.6	7	17.1	19	14.2	0.11
Medicación psicotrópica en la basal	71	49	18	43.9	74	55.2	0.36
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	p
Número de tratamientos previos a la basal	2.44	2.35	2.12	3.3	2.28	2.22	0.72 ^a
Número de modalidades terapéuticas previas a la basal	1.51	1.23	1.27	1.30	1.36	1.18	0.41 ^a
Duración total de los tratamientos previos (meses)	29.73	42.70	31.98	78.51	35.75	63.73	0.68 ^a
Número de tratamientos principales al cabo de 3 años	1.33	0.69	1.51	0.93	1.39	0.73	0.40 ^c
Número de tratamientos secundarios al cabo de 3 años ^d	0.68	1.04	0.85	1.04	0.92	1.32	0.14 ^c

continúa

TABLA 2. Características Demográficas y Clínicas Basales de los Pacientes con Trastornos de Personalidad por Tratamiento Recibido (continuación)

Característica	Tratamiento						Análisis
	Terapia de Esquemas (N = 145)		Psicoterapia Orientada a la Clarificación (N = 41)		Tratamiento Habitual (N = 134)		
	Mediana	25°-75° Percentil	Mediana	25°-75° Percentil	Mediana	25°-75° Percentil	
Número total de sesiones del tratamiento principal indicadas al cabo de 3 años	50	31 – 50	51	28 – 74	22	11 – 47	< 0.01
Número total de sesiones de tratamientos adicionales al cabo de tres años	0	0 – 11	5	0 – 18	3	0 – 18	0.04
Número total de días en los tratamientos principales al cabo de 3 años	694	481 – 766	895	393 – 1,038	522	243 – 863	< 0.01
	N	%	N	%	N	%	p
Distribución de los principales tratamientos indicados							
No recibieron el tratamiento indicado		1.4	0	0	7	5.2	
Terapia de esquemas	143	98.6	0	0	0	0	
Psicoterapia orientada a la clarificación	0	0	41	100.0	0	0	
Terapia cognitivo-conductual	0	0	0	0	26	19.4	
Desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares	0	0	0	0	2	1.5	
Psicoterapia orientada a la introspección	0	0	0	0	56	41.8	
Terapia de apoyo	0	0	0	0	43	32.1	
	%	IC del 95%	%	IC del 95%	%	IC del 95%	p ^f
Uso de medicación durante 3 años	40.4 ^e	34 – 47.1	50.0	40.1 – 59.8	58.2	51.2 – 64.9	< 0.001
	N	%	N	%	N	%	p ^b
Número de pacientes que seguían bajo tratamiento en el seguimiento	19	13.1	15	36.6	35	26.1	< 0.01
Resultados de las pruebas de integridad del tratamiento							
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	p ^g
Técnicas de terapia de esquemas	1.65 ^h	0.40	1.19	0.15	1.21	0.16	< 0.001
Técnicas de psicoterapia orientada a la clarificación	1.60	0.41	1.79 ^h	0.46	1.51 ⁱ	0.38	< 0.001
Condiciones facilitadoras	3.80 ^h	0.63	3.52	0.67	3.45	0.69	< 0.001
Directividad explícita	3.47 ^h	0.50	3.15	0.48	3.24	0.60	< 0.001

^a El valor está basado en la prueba F de análisis de varianza.

^b El valor está basado en la prueba de la χ^2 de Pearson a menos que se indique lo contrario.

^c El valor está basado en la prueba de Kruskal-Wallis.

^d Los tratamientos secundarios son terapias administradas a los pacientes simultáneamente con los tratamientos principales.

^e La terapia de esquemas difiere significativamente del tratamiento habitual y de la psicoterapia orientada a la clarificación ($p < 0.05$).

^f El valor está basado en una prueba F de regresión logística mixta.

^g La terapia de esquemas difiere significativamente del tratamiento habitual y de la psicoterapia orientada a la clarificación ($p < 0.01$).

^h La psicoterapia orientada a la clarificación difiere significativamente de la terapia de esquemas y del tratamiento habitual ($p < 0.01$).

ⁱ El tratamiento habitual difiere significativamente de la terapia de esquemas ($p < 0.05$) y de la psicoterapia orientada a la clarificación ($p < 0.01$).

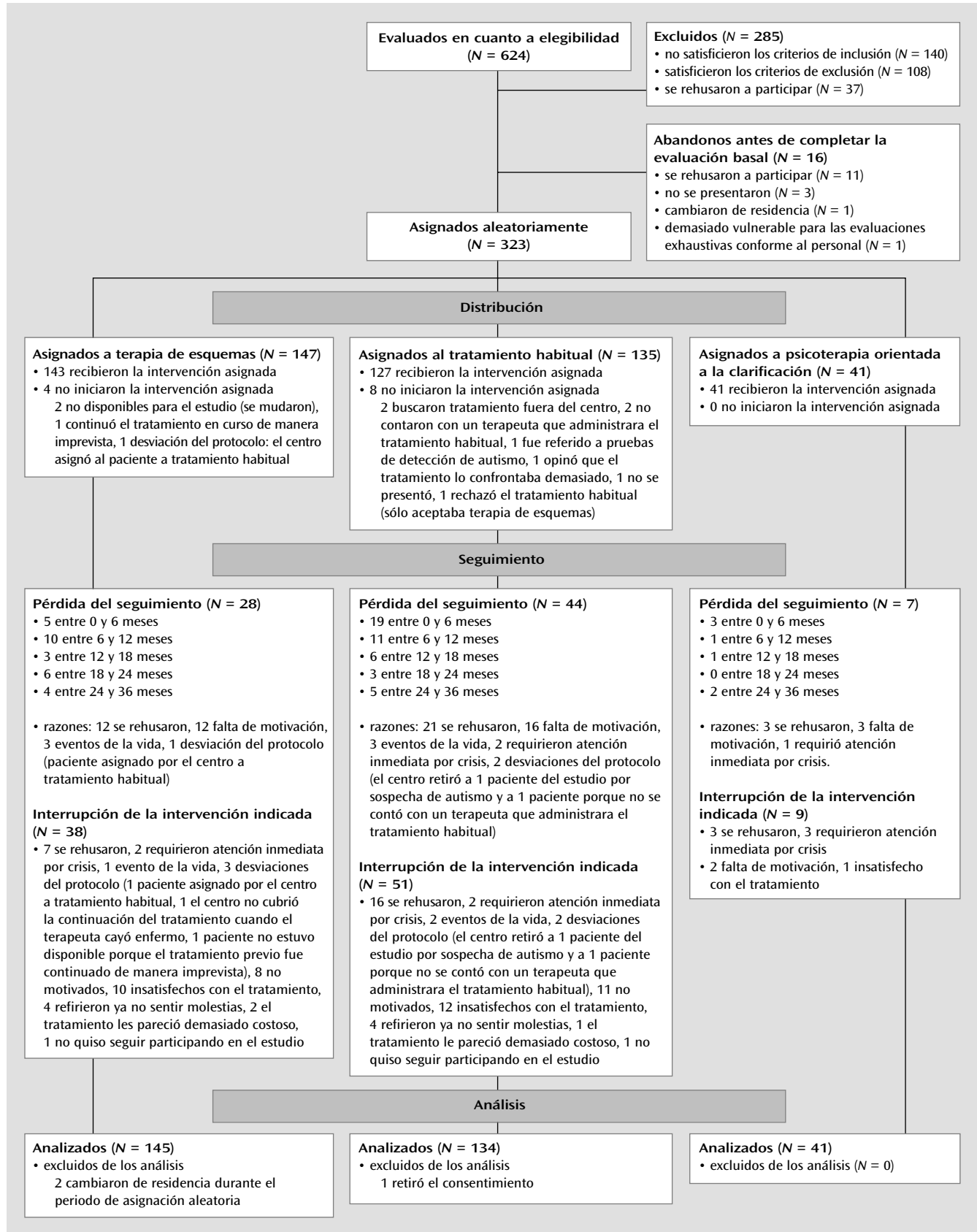
Resultados

Incorporación de Pacientes

El estudio se llevó a cabo entre mayo de 2006 y enero de 2011. En la Figura 2 se presenta el diagrama CONSORT del estudio. Un total de 624 pacientes fueron referidos inicialmente al estudio, 285 de los cuales fueron excluidos durante el procedimiento de escrutinio. Un total de 140 individuos no satisficieron los criterios diagnósticos; 108 satisficieron criterios de exclusión (89 presentaban un diagnóstico o manifestaciones subclínicas de trastorno límite, antisocial, esquizotípico o esquizoide de la personalidad; 11 tuvieron trastorno psicótico alguna vez en la vida, cuatro habían sido diagnosticados con trastorno bipolar alguna vez en la vida; dos presentaban un CI < 80; y dos padecían problemas de abuso de sustancias que requerían desintoxicación) y 37 declinaron seguir participando (21

no aceptaron los procedimientos del estudio; siete no se presentaron; seis no querían enfocarse en la personalidad; uno padecía una enfermedad potencialmente mortal; uno contaba con poca disponibilidad y uno se sentía demasiado abatido para participar). Otros 16 pacientes abandonaron el estudio antes de la evaluación basal, de modo que 323 sujetos fueron distribuidos aleatoriamente (terapia de esquemas, $N = 147$; tratamiento habitual, $N = 135$; psicoterapia orientada a la clarificación, $N = 41$). A pesar de la ampliación del periodo de inclusión aprobado originalmente por la subvención del estudio, la inclusión en los centros que ofrecían psicoterapia orientada a la clarificación avanzó demasiado lentamente como para alcanzar los 50 sujetos planeados, en tanto que con la terapia de esquemas y el tratamiento habitual se asignó aleatoriamente a más de los 125 sujetos planeados como mínimo. Cuatro pacientes asignados a terapia de esquemas y ocho a terapia habitual no iniciaron el tratamiento (ninguna sesión).

FIGURA 2. Diagrama CONSORT del Estudio



El porcentaje de datos faltantes osciló entre el 8.4% (a seis meses) y el 24.6% (a tres años; terapia de esquemas, $N = 28$; tratamiento habitual, $N = 44$; psicoterapia orientada a la clarificación, $N = 7$ [Figura 2]). Las evaluaciones de la SCID en el seguimiento se llevaron a cabo en forma independiente de otras evaluaciones, con un 35.9% de datos faltantes (terapia de esquemas, $N = 43$; tratamiento habitual, $N = 61$; psicoterapia orientada a la clarificación, $N = 11$) Tres pacientes asignados aleatoriamente fueron excluidos de los análisis: uno retiró el consentimiento (tratamiento habitual) y dos se excusaron de participar durante la asignación aleatoria debido a su decisión de cambiar de residencia (terapia de esquemas). El estudio finalizó cuando se alcanzó la fecha programada para el cierre (tres años después de que los últimos pacientes incluidos iniciaron el tratamiento).

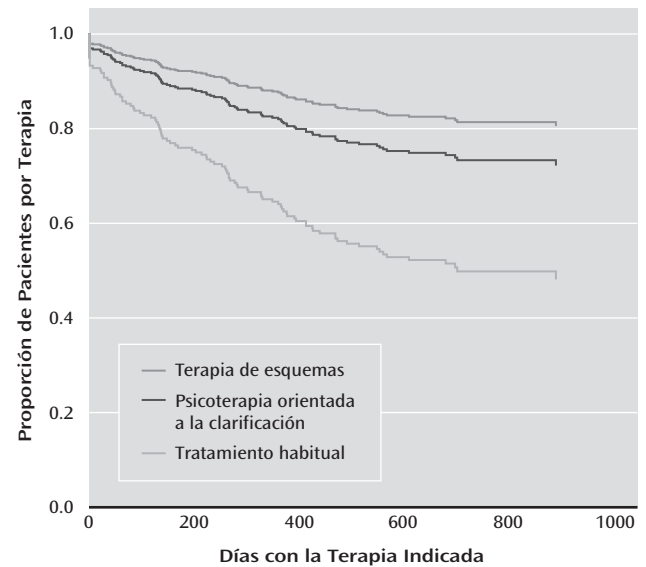
Treinta y ocho pacientes con la terapia de esquemas (25.8%), 51 con el tratamiento habitual (37.8%) y nueve con la psicoterapia orientada a la clarificación (22%) abandonaron el tratamiento indicado (Figura 2, Figura 3). El análisis de supervivencia mostró que los pacientes con la terapia de esquemas mostraron un riesgo de abandono significativamente inferior frente a aquellos con el tratamiento habitual (regresión de Cox: $\beta = -1.22$, $p = 0.002$; riesgo relativo = 0.30, intervalo de confianza [IC] del 95% = 0.14 - 0.65), en tanto que una interacción significativa entre la cohorte del terapeuta y el tipo de terapia reveló mayores niveles de retención del tratamiento con la terapia de esquemas en comparación con el tratamiento habitual con el terapeuta de la segunda cohorte en relación con la primera ($\beta = -1.72$, $p = 0.03$; riesgo relativo = 0.18, IC del 95% = 0.04 - 0.85). La comparación de la psicoterapia orientada a la clarificación y el tratamiento habitual reveló una diferencia significativa a favor de la psicoterapia orientada a la clarificación en lo que se refiere al riesgo de abandono ($\beta = -0.81$, $p = 0.03$; riesgo relativo = 0.45, IC del 95% = 0.21 - 0.93). La terapia de esquemas y la psicoterapia orientada a la clarificación no difirieron significativamente. La covariable severidad no fue significativa. Los análisis de regresión logística mixta revelaron efectos similares cuando se ajustó por la severidad basal (Tabla 3). Cuando no se controló por severidad basal, la psicoterapia orientada a la clarificación perdió su superioridad en la retención del tratamiento sobre el tratamiento habitual.

Se reportó un evento adverso serio: un paciente con el tratamiento habitual falleció y la autopsia reveló que el paciente pudo haberse suicidado.

Resultados del Tratamiento

Criterio principal de valoración. Los resultados de los análisis del criterio principal de valoración se resumen en la Tabla 1. La terapia de esquemas mostró superioridad frente al tratamiento habitual, con una proporción significativamente mayor de pacientes recuperados en este grupo que en el grupo con el tratamiento habitual (Figura 4), en tanto que la interacción significativa entre el tipo de tratamiento y la cohorte mostró que la recuperación fue relativamente mayor entre los individuos tratados con la terapia de esquemas por terapeutas de la segunda cohorte. La comparación del tratamiento habitual contra la psicoterapia orientada a la clarificación reveló niveles superiores de recuperación con el tratamiento habitual, pero la diferencia no alcanzó significancia estadística. El efecto de la severidad refleja índices más bajos de recuperación entre los pacientes con peores grados de severidad basal. Los efectos se replicaron en todos los análisis de sensibilidad y también cuando la recuperación se ajustó por el tipo de evaluación (diagnósticos basados en la SCID II en comparación con la Evaluación de Trastornos de la Personalidad del DSM-IV). La terapia de esquemas

FIGURA 3. Proporción de Pacientes en el Tratamiento Principal Indicado (Terapia de Esquemas, Tratamiento Habitual o Psicoterapia Orientada a la Clarificación)^a



^a La conclusión con éxito de la terapia indicada no se consideró abandono.

superó a la psicoterapia orientada a la clarificación en el análisis primario y en todos los análisis de sensibilidad con la excepción de dos (recuperación ajustada por tipo de evaluación y recuperación definida por la ausencia de trastornos de la personalidad subclínicos). En la Tabla 3 se presentan las estimaciones de las proporciones de recuperación y los intervalos de confianza del 95% por condición de tratamiento.

Criterios de valoración secundarios. En la Tabla 4 se resumen los resultados de los análisis de regresión mixta con estimación de las diferencias grupales y sus tamaños de efecto en los criterios de valoración secundarios. En todos los criterios de valoración, el efecto principal del tiempo fue significativo, apuntando hacia una mejora durante la terapia ($p < 0.001$). Los puntajes de la Escala de Evaluación del Funcionamiento Global mostraron mejoras significativamente superiores entre los pacientes con la terapia de esquemas frente a aquellos con el tratamiento habitual ($p < 0.05$), en tanto que entre la terapia de esquemas y la psicoterapia orientada a la clarificación no se encontró ninguna diferencia. La interacción del tiempo con el tipo de tratamiento y la cohorte fue significativa, lo cual indica un efecto mayor en la cohorte con terapeutas que siguieron la capacitación basada en ejercicios para la terapia de esquemas. Los cambios en los puntajes de la Escala de Evaluación del Funcionamiento Social y Ocupacional revelaron una superioridad de la terapia de esquemas frente al tratamiento habitual y la psicoterapia orientada a la clarificación ($p < 0.03$), en tanto que la psicoterapia orientada a la clarificación y el tratamiento habitual no difirieron entre sí y la interacción tridireccional no resultó significativa. No se encontró algún efecto significativo que involucrara al tipo de tratamiento ni la cohorte en la Lista de Verificación de Síntomas-90, el Cuestionario de Evaluación de Trastornos de la Personalidad del DSM-IV, la Escala de Ajuste Laboral y Social, la Escala MSGO de Miskimins o la Evaluación de la Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud. La única excepción fue un efecto significativo del tiempo con el tipo de tratamiento y la cohorte

TABLA 3. Análisis de Regresión Logística Mixta de Recuperación y Abandonos Entre Pacientes con Trastornos de la Personalidad Asignados Aleatoriamente a Terapia de Esquemas (TE), Psicoterapia Orientada a la Clarificación (POC) o Terapia Habitual (TH)^a

Análisis y Contraste	Análisis						Resultado	
	B	t	gl	p	Exp(B) ^b	IC del 95%	Proporción Estimada	IC del 95%
Análisis Principal								
Recuperación ajustada por severidad basal^{c,d}								
TE <i>versus</i> TH	1.404	3.326	314	0.001	4.073	1.774 – 9.350		
POC <i>versus</i> TH	0.334	0.725	314	0.47	1.397	0.564 – 3.459		
TE <i>versus</i> POC	1.070	2.047	314	0.041	2.916	1.043 – 8.157		
Terapia de esquemas por cohorte	2.120	2.520	314	0.012	8.334	1.592 – 43.631		
Severidad	-1.178	-5.252	314	< 0.001	0.308	0.198 – 0.479		
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.814	0.674 – 0.902
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.600	0.406 – 0.767
Tratamiento habitual							0.518	0.383 – 0.650
Análisis de Sensibilidad								
Recuperación no ajustada por severidad basal								
TE <i>versus</i> TH	1.224	3.134	315	0.002	3.402	1.577 – 7.338		
POC <i>versus</i> TH	0.026	0.062	315	0.95	1.027	0.45 – 2.372		
TE <i>versus</i> POC	1.198	2.471	315	0.014	3.313	1.276 – 8.601		
Terapia de esquemas por cohorte	1.869	2.391	315	0.017	6.479	1.393 – 30.138		
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.796	0.663 – 0.885
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.541	0.364 – 0.708
Tratamiento habitual							0.534	0.409 – 0.654
Recuperación ajustada por tiempo de evaluación^e								
TE <i>versus</i> TH	1.073	2.399	313	0.017	2.925	1.213 – 7.052		
POC <i>versus</i> TH	-0.003	-0.006	313	> 0.99	0.997	0.386 – 2.574		
TE <i>versus</i> POC	1.076	1.999	313	0.046	2.933	1.017 – 8.458		
Terapia de esquemas por cohorte	2.112	2.367	313	0.019	8.261	1.428 – 47.810		
Severidad	-1.335	-5.330	313	< 0.001	0.263	0.161 – 0.431		
Tiempo de evaluación	0.489	6.743	313	< 0.001	1.631	1.414 – 1.881		
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.869	0.755 – 0.935
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.694	0.503 – 0.835
Tratamiento habitual							0.694	0.558 – 0.804
Recuperación ajustada por tipo de evaluación^f								
TE <i>versus</i> TH	1.049	2.405	313	0.017	2.856	1.210 – 6.738		
POC <i>versus</i> TH	0.016	0.034	313	0.97	1.016	0.400 – 2.584		
TE <i>versus</i> POC	1.033	1.952	313	0.05	2.810	0.992 – 7.958		
Terapia de esquemas por cohorte	1.835	2.119	313	0.035	6.264	1.140 – 34.427		
Severidad	-1.185	-5.048	313	< 0.001	0.306	0.193 – 0.485		
Tipo de evaluación	1.740	6.121	313	< 0.001	5.696	3.256 – 9.963		
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.746	0.582 – 0.861
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.511	0.320 – 0.699
Tratamiento habitual							0.507	0.373 – 0.639
Recuperación en submuestra que inició el tratamiento indicado								
TE <i>versus</i> TH	1.298	3.071	304	0.002	3.664	1.594 – 8.418		
POC <i>versus</i> TH	0.226	0.496	304	0.62	1.254	0.511 – 3.075		
TE <i>versus</i> POC	1.072	2.071	304	0.039	2.922	1.055 – 8.094		
Terapia de esquemas por cohorte	2.289	2.712	304	0.007	9.864	1.873 – 51.932		
Severidad	-1.185	-5.201	304	< 0.001	0.306	0.195 – 0.479		

continúa

TABLA 3. Análisis de Regresión Logística Mixta de Recuperación y Abandonos Entre Pacientes con Trastornos de la Personalidad Asignados Aleatoriamente a Terapia de Esquemas (TE), Psicoterapia Orientada a la Clarificación (POC) o Terapia Habitual (TH)^a (continuación)

Análisis y Contraste	Análisis						Resultado	
	B	t	gl	p	Exp(B) ^b	IC del 95%	Proporción Estimada	IC del 95%
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.819	0.684 – 0.904
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.607	0.417 – 0.770
Tratamiento habitual							0.552	0.419 – 0.679
Recuperación definida por la ausencia de trastorno de la personalidad subclínico (criterio riguroso)^g								
TE versus TH	1.410	3.436	314	0.001	4.096	1.827 – 9.185		
POC versus TH	0.454	1.012	314	0.31	1.574	0.652 – 3.800		
TE versus POC	0.957	1.886	314	0.06	2.603	0.959 – 7.061		
Terapia de esquemas por cohorte	2.219	2.713	314	0.007	9.202	1.840 – 46.018		
Severidad	-0.979	-4.612	314	< 0.001	0.376	0.248 – 0.571		
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.789	0.645 – 0.885
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.589	0.402 – 0.754
Tratamiento habitual							0.477	0.350 – 0.607
Recuperación ajustada por categoría de trastorno de la personalidad^h								
TE versus TH	1.428	3.374	311	0.001	4.172	1.814 – 9.597		
POC versus TH	0.342	0.741	311	0.46	1.408	0.568 – 3.490		
TE versus POC	1.087	2.075	311	0.039	2.964	1.058 – 8.304		
Terapia de esquemas por cohorte	2.164	2.567	311	0.011	8.709	1.658 – 45.753		
Severidad	-1.215	-5.335	311	< 0.001	0.297	0.190 – 0.465		
Trastorno de la personalidad por dependencia	-0.075	-0.174	311	0.86	0.928	0.399 – 2.160		
Trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad	-0.410	-1.354	311	0.18	0.664	0.366 – 1.204		
Trastorno paranoide, narcisista o histriónico de la personalidad	-0.102	-0.236	311	0.81	0.903	0.386 – 2.112		
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.813	0.666 – 0.904
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.594	0.395 – 0.766
Tratamiento habitual							0.510	0.367 – 0.651
Recuperación ajustada por uso de medicación al inicio del tratamiento								
TE versus TH	1.420	3.352	313	0.001	4.136	0.180 – 0.458		
POC versus TH	0.355	0.771	313	0.44	1.427	0.576 – 3.533		
TE versus POC	1.064	2.036	313	0.043	2.899	1.036 – 8.110		
Terapia de esquemas por cohorte	2.072	2.456	313	0.015	7.937	1.511 – 41.667		
Severidad	-1.248	-5.256	313	< 0.001	0.287	0.180 – 0.458		
Uso de medicación al inicio del tratamiento	0.264	0.969	313	0.33	1.302	0.762 – 2.223		
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.817	0.678 – 0.904
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.606	0.412 – 0.772
Tratamiento habitual							0.519	0.384 – 0.651
Recuperación ajustada por uso de medicación durante 3 añosⁱ								
TE versus TH	1.416	3.343	313	0.001	4.120	1.791 – 9.478		
POC versus TH	0.342	0.741	313	0.459	1.408	0.568 – 3.492		
TE versus POC	1.074	2.052	313	0.041	2.926	1.045 – 8.192		
Terapia de esquemas por cohorte	2.114	2.511	313	0.013	8.280	1.580 – 43.383		
Severidad	-1.200	-5.146	313	< 0.001	0.301	0.190 – 0.477		
Uso de medicación durante el estudio	0.107	0.344	313	0.731	1.113	0.602 – 2.057		
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.815	0.675 – 0.903
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.600	0.406 – 0.767
Tratamiento habitual							0.516	0.381 – 0.649

continúa

TABLA 3. Análisis de Regresión Logística Mixta de Recuperación y Abandonos Entre Pacientes con Trastornos de la Personalidad Asignados Aleatoriamente a Terapia de Esquemas (TE), Psicoterapia Orientada a la Clarificación (POC) o Terapia Habitual (TH)^a (continuación)

Análisis y Contraste	Análisis						Resultado	
	B	t	gl	p	Exp(B) ^b	IC del 95%	Proporción Estimada	IC del 95%
Análisis de abandonos								
Abandono ajustado por severidad basal								
TE versus TH	-1.321	-3.003	314	0.003	0.267	0.112 – 0.634		
POC versus TH	-0.951	-2.003	314	0.046	0.386	0.152 – 0.983		
TE versus POC	-0.370	-0.654	314	0.51	0.691	0.227 – 2.103		
Terapia de esquemas por cohorte	-2.149	-2.443	314	0.015	0.117	0.021 – 0.658		
Severidad	0.287	1.383	314	0.167	1.333	0.886 – 2.005		
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.154	0.076 – 0.285
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.208	0.103 – 0.376
Tratamiento habitual							0.405	0.294 – 0.527
Abandono no ajustado por severidad basal								
TE versus TH	-1.309	-2.984	315	0.003	0.270	0.114 – 0.640		
POC versus TH	-0.878	-1.901	315	0.06	0.416	0.168 – 1.031		
TE versus POC	-0.431	-0.775	315	0.44	0.650	0.218 – 1.941		
Terapia de esquemas por cohorte	-2.137	-2.435	315	0.015	0.118	0.021 – 0.663		
Seguimiento a 3 años								
Terapia de esquemas							0.154	0.077 – 0.283
Psicoterapia orientada a la clarificación							0.219	0.112 – 0.384
Tratamiento habitual							0.402	0.296 – 0.519

^a Todos los análisis incluyeron la severidad basal como una covariable, excepto cuando se indica lo contrario; las interacciones de orden superior que involucraron la severidad basal no fueron significativas; los caracteres en negritas indican valores significativos; las cohortes fueron codificadas como -0.5 en el caso de la cohorte 1 (terapia de esquemas, tratamiento habitual), 0.5 en el caso de la cohorte 2 (terapia de esquemas, tratamiento habitual) y 0 en el caso de la psicoterapia orientada a la clarificación.

^b Los datos representan la razón de momios del tamaño de efecto, la cual expresa el efecto como se estimó en el análisis de regresión mixta; el tratamiento habitual es la condición de referencia; una razón de momios > 1 denota efectos superiores con la terapia de esquemas respectivamente, psicoterapia orientada a la clarificación en comparación con el tratamiento habitual; en la interacción de la terapia de esquemas por cohorte, una razón de momios > 1 denota efectos superiores de la terapia de esquemas frente al tratamiento habitual en el grupo con los terapeutas de la segunda cohorte en comparación con los terapeutas de la primera cohorte; en los abandonos, razones de momios inferiores denotan efectos superiores.

^c Las estimaciones brutas correspondientes a la terapia de esquemas, a la psicoterapia orientada a la clarificación y al tratamiento habitual son de 0.710, 0.561 y 0.582, respectivamente.

^d Las interacciones de orden superior que involucraron la severidad no resultaron significativas.

^e El tiempo de la última evaluación se agregó como una covariable; las interacciones de orden superior que involucraron al tiempo no fueron significativas.

^f El tipo de evaluación (Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos de la Personalidad del Eje II del DSM-IV [SCID II] o Cuestionario de Evaluación de Trastornos de la Personalidad del DSM-IV en caso que el paciente declinara tomar la SCID II) se agregó como covariable; las interacciones de orden superior que involucraron dicha covariable no fueron significativas.

^g El criterio riguroso de recuperación se definió como la ausencia de satisfacción de cualquiera de los diagnósticos de trastorno de la personalidad o trastorno de la personalidad subclínico, definiendo la condición subclínica como el número de criterios requeridos para un diagnóstico de trastorno de la personalidad menos uno.

^h El diagnóstico de trastorno primario de la personalidad se agrupa en cuatro categorías: evitante (condición de referencia); dependiente; obsesivo-compulsivo; y trastornos de la personalidad paranoide, histriónico y narcisista combinados; el efecto principal del diagnóstico de trastorno primario de la personalidad y las interacciones de orden superior que involucraron al trastorno primario de la personalidad no fueron significativas.

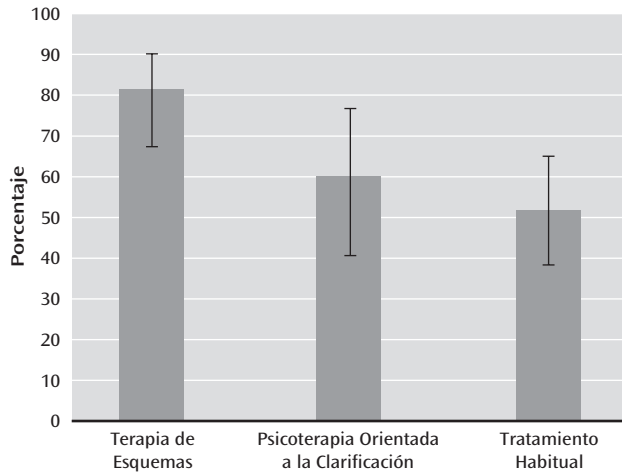
ⁱ El uso de medicación durante el estudio es la media del número de años con uso de medicación durante el periodo de tres años del estudio.

en la Escala MSGO de Miskimins, lo cual indicó que los pacientes atendidos con la terapia de esquemas por terapeutas de la segunda cohorte lograron mejores resultados en la reducción de la discrepancia con el Yo ideal en comparación con los pacientes con el tratamiento habitual, en tanto que los pacientes con la terapia de esquemas administrada por terapeutas de la primera cohorte no lo hicieron ($p = 0.035$). Todos los tamaños de efecto dentro del tipo de tratamiento fueron considerables, del orden de 0.86 a 1.76 (Tabla 4). En el caso de los trastornos depresivos y de ansiedad (mediciones efectuadas por evaluadores exclusivamente en la basal y en el seguimiento), la regresión logística basada en imputaciones múltiples reveló un efecto principal significativo de la terapia de esquemas en los diagnósticos de trastorno depresivo, con una razón de momios de 0.23, lo cual refleja un riesgo más bajo de trastorno depresivo en el seguimiento con la terapia de esquemas. No se

encontraron diferencias entre condiciones de tratamiento en lo que respecta a los trastornos de ansiedad.

Discusión

Comparamos la efectividad de la terapia de esquemas y la psicoterapia orientada por clarificación con el tratamiento habitual para trastornos de la personalidad del grupo C, así como para el trastorno paranoide, histriónico y narcisista de la personalidad. El análisis primario y todos los análisis de sensibilidad revelaron sistemáticamente que la terapia de esquemas resultó superior al tratamiento habitual en el criterio principal de valoración (mayor recuperación en los trastornos de la personalidad), así como cuando la recuperación se definió más rigurosamente y cuando ajustamos

FIGURA 4. Tasa de Recuperación por Condición de Tratamiento^a

^a Las proporciones estimadas se basan en el análisis primario; las barras de error representan intervalos de confianza del 95%.

por el instrumento de evaluación. Los pacientes atendidos con terapia de esquemas mostraron mayores progresos en los puntajes de la Escala de Evaluación de Funcionamiento Global y de la Escala de Evaluación del Funcionamiento Social y Ocupacional y presentaron índices más bajos de trastorno depresivo en comparación con los pacientes con el tratamiento habitual. El menor índice de abandonos con la terapia de esquemas sugiere mayores niveles de aceptación por parte de los pacientes. Los sujetos atendidos con la terapia de esquemas mostraron mejoras superiores en la recuperación de los trastornos de la personalidad y en los puntajes de la Escala de Evaluación Social y Ocupacional en comparación con los pacientes que recibieron psicoterapia orientada a la clarificación, pero los pacientes con terapia de esquemas no mostraron diferencias significativas en la tasa de abandonos ni en los puntajes de la Escala de Evaluación del Funcionamiento Global. La psicoterapia orientada a la clarificación no superó al tratamiento habitual en ninguno de los parámetros evaluados, lo cual contradice el argumento de que cualquier tratamiento experimental logra mejores resultados que el tratamiento habitual. En otras medidas secundarias que evaluaron los trastornos de ansiedad, el estado patológico general, los rasgos de trastornos de la personalidad, el funcionamiento social, la calidad de vida y la discrepancia con el Yo-ideal, se presentó una mejora en el transcurso del tiempo con todas las condiciones de tratamiento, con grandes tamaños de efecto. Sin embargo, no surgieron diferencias entre condiciones. La cantidad de pacientes que seguían recibiendo tratamiento al cabo de tres años fue más baja en el grupo con la terapia de esquemas (13% frente al 26% con el tratamiento habitual y al 36.6% con la psicoterapia orientada a la clarificación), lo cual señala la capacidad de la terapia de esquemas para lograr resultados cuando menos equiparables y en menos tiempo. El tipo de capacitación para la terapia de esquemas entre los terapeutas influyó en los abandonos, la recuperación, el funcionamiento global y la discrepancia del Yo-ideal, obteniéndose efectos superiores con la capacitación basada en ejercicios. Al tratar de detectar elementos específicos que pudieran dar cuenta de la superioridad de la terapia de esquemas, pueden mencionarse varios aspectos. Primero, un estudio cualitativo adyacente que evaluó las perspectivas del paciente y el

terapeuta en la terapia de esquemas (N. De Klerk *et al.*, datos de 2013 no publicados) reveló que el trabajo con el modelo de modos fue sumamente apreciado por pacientes y terapeutas, puesto que orientaba a los terapeutas en la elección de técnicas adecuadas y ayudaba a los pacientes a comprender mejor sus propias conductas y sentimientos. La terapia de esquemas también puede ser sumamente efectiva porque se abordan canales múltiples a fin de lograr un cambio estructural de la personalidad mediante el uso de técnicas vivenciales, conductuales, cognitivas e interpersonales. La experiencia con técnicas vivenciales ha sido de suma utilidad para pacientes y terapeutas (M.C. Ten Napel Schutz *et al.*, datos de 2013 no publicados). A diferencia de la mayoría de los demás tratamientos para trastornos de la personalidad, la terapia de esquemas involucra un procesamiento amplio de experiencias traumáticas y otras experiencias aversivas de la infancia, factores centrales en el desarrollo de trastornos de la personalidad, lo cual puede ser otra razón para su efectividad.

Puesto que el presente ensayo pretendió ser un estudio más bien de efectividad que de eficacia, muchos aspectos se asejaron a la realidad clínica (*v.gr.*, no se preseleccionó a los terapeutas, no se impartió una capacitación óptima, no se empleó ningún manual terapéutico detallado, no se ensayó un tratamiento piloto supervisado antes de iniciar el estudio y no se efectuó ninguna supervisión central intensiva durante el estudio). Al mantenerse cercana a las condiciones de la práctica cotidiana, nuestra estrategia incrementa las posibilidades de generalizar nuestros hallazgos y proporciona una indicación válida de los efectos de la implementación de la terapia de esquemas. Otras fortalezas incluyen un tamaño muestral considerable, un diseño multicéntrico, la duración a largo plazo del estudio, una amplia variedad de criterios de valoración, análisis de intención de tratamiento y una verificación exhaustiva de la integridad con buenos resultados. La terapia de esquemas y la psicoterapia orientada a la clarificación comparten algunas coincidencias conceptuales, pero las técnicas difieren sustancialmente, lo cual fue confirmado por nuestra verificación de integridad. Las principales diferencias comprenden: 1) el nivel más alto de directividad de la terapia de esquemas, lo cual incluye el contenido (*v.gr.*, psicoeducación); 2) la relación terapéutica, en la cual los terapeutas de esquemas tratan de cubrir necesidades insatisfechas de la infancia de los pacientes; 3) procesamiento amplio de traumas de la infancia; y 4) ruptura de patrones de conducta. Deben mencionarse también algunas limitaciones del presente estudio. La comparación de tratamientos experimentales con el tratamiento habitual implica la imposibilidad inherente de ajustar por factores como la frecuencia de las sesiones y la intensidad del tratamiento. Puesto que los terapeutas que administraron el tratamiento habitual no recibieron capacitación ni supervisión central, pueden haber existido diferencias entre grupos en el grado de compromiso con el tratamiento/estudio. Por otra parte, los terapeutas en los grupos de terapia de esquemas y psicoterapia orientada a la clarificación contaron con menos experiencia en sus métodos y reportaron incertidumbre. No pueden extraerse conclusiones firmes acerca de los tres trastornos de la personalidad ajenos al grupo C debido a las cantidades limitadas de pacientes con dichos trastornos. Las condiciones de tratamiento difirieron en las porciones de sujetos con trastornos por abuso de sustancias, pero en razón de las bajas cantidades de este tipo de pacientes, no pudimos ajustar por esta variable desde el punto de vista estadístico. Otra limitación está relacionada con el hecho de que algunos de los coeficientes de correlación intraclase de las escalas de evaluación de la integridad del tratamiento fueron tan solo modestos. Además, el hecho de que los pacientes en la condición de tratamiento habitual tuvieron una mucho menor cantidad de

TABLE 4. Análisis de Criterios de Valoración Secundarios entre Pacientes con Trastornos de la Personalidad Asignados Aleatoriamente a Terapia de Esquemas (TE), Psicoterapia Orientada a la Clarificación (POC) o Tratamiento Habitual (TH)^a

Análisis y Medida	Análisis					Tamaño de Efecto		
	B	IC del 95% (B)	t	gl	p	r ^b	d ^c	Dentro de la Condición de Tratamiento ^d
Análisis de regresión mixta con medidas repetidas								
Puntaje en la Escala de Evaluación de Funcionamiento Global								
Tiempo ^e	2.10	1.28 a 2.91	5.22	29.64	< 0.001	0.69	1.27	
Condición por tiempo								
TE versus TH	0.83	0.03 a 1.62	2.05	224.87	0.042	0.14	0.50	
POC versus TH	-0.27	-1.43 a 0.90	-0.46	135.56	0.65	0.04	-0.16	
TE versus POC	1.09	-0.04 a 2.22	1.92	126.62	0.057	0.17	0.66	
Terapia de esquemas por cohorte por tiempo	1.77	0.18 a 3.35	2.20	224.49	0.029	0.15	0.53	
Cambio al cabo de 3 años								
Terapia de esquemas								1.76
Psicoterapia orientada a la clarificación								1.11
Tratamiento habitual								1.27
Puntaje de la Evaluación del Funcionamiento Social y Ocupacional								
Tiempo ^e	1.97	1.13 a 2.81	4.82	25.89	< 0.001	0.69	1.05	
Condición por tiempo								
TE versus TH	1.12	0.35 a 1.89	2.87	217.61	< 0.005	0.19	0.60	
POC versus TH	-0.17	-1.34 a 0.99	-0.29	138.32	0.77	0.02	-0.09	
TE versus POC	1.29	0.15 a 2.42	2.26	128.91	0.025	0.20	0.69	
Terapia de esquemas por cohorte por tiempo	1.44	-0.10 a 2.99	1.85	217.21	0.066	0.12	0.39	
Cambio al cabo de 3 años								
Terapia de esquemas								1.65
Psicoterapia orientada a la clarificación								0.96
Tratamiento habitual								1.05
Puntaje en la Lista de Verificación de Síntomas-90 ^f								
Tiempo ^e	-0.143	-0.186 a -0.101	-6.77	50.05	< 0.001	0.69	0.95	
Condición por tiempo								
TE versus TH	0.004	-0.047 a 0.055	0.14	265.16	0.89	0.01	-0.02	
POC versus TH	-0.027	-0.097 a 0.043	-0.77	105.34	0.45	0.07	0.18	
TE versus POC	0.031	-0.037 a 0.098	0.90	100.87	0.37	0.09	-0.20	
Terapia de esquemas por cohorte por tiempo	-0.059	-0.160 a 0.043	-1.14	264.72	0.26	0.07	0.19	
Cambio en el curso de 3 años								
Terapia de esquemas								0.93
Psicoterapia orientada a la clarificación								1.13
Tratamiento habitual								0.95
Puntaje de rasgos en el Cuestionario de Evaluación de Trastornos de la Personalidad del DSM-IV ^f								
Tiempo ^e	-0.157	-0.200 a -0.114	-7.39	35.90	< 0.001	0.78	1.14	
Condición por tiempo								
TE versus TH	0.039	-0.012 a 0.091	1.50	261.34	0.14	0.09	-0.28	
POC versus TH	-0.001	-0.152 a 0.054	-0.04	80.57	0.97	0.00	0.01	
TE versus POC	0.04	-0.028 a 0.109	1.18	77.01	0.24	0.13	-0.29	
Terapia de esquemas por cohorte por tiempo	-0.049	-0.152 a 0.054	-0.93	260.58	0.35	0.06	0.18	
Cambio al cabo de 3 años								
Terapia de esquemas								0.86
Psicoterapia orientada a la clarificación								1.13
Tratamiento habitual								1.14
Puntaje en la Escala de Ajuste Laboral y Social								
Tiempo ^e	-1.19	-1.75 a -0.63	-4.34	29.49	< 0.001	0.62	0.77	
Condición por tiempo								
TE versus TH	-0.16	-0.72 a 0.40	-0.56	249.18	0.57	0.04	0.10	
POC versus TH	-0.31	-1.14 a 0.51	-0.75	133.65	0.45	0.06	0.20	
TE versus POC	0.15	-0.64 a 0.95	0.38	124.29	0.71	0.03	-0.10	
Terapia de esquemas por cohorte por tiempo	-0.52	-1.64 a 0.60	-0.91	248.74	0.36	0.06	0.17	
Cambio al cabo de 3 años								
Terapia de esquemas								0.87
Psicoterapia orientada a la clarificación								0.97
Tratamiento habitual								0.77

continúa

TABLA 4. Análisis de Criterios de Valoración Secundarios entre Pacientes con Trastornos de la Personalidad Asignados Aleatoriamente a Terapia de Esquemas (TE), Psicoterapia Orientada a la Clarificación (POC) o Tratamiento Habitual (TH)^a (continuación)

Análisis y Medida	Análisis						Tamaño de Efecto	
	B	IC del 95% (B)	t	gl	p	r ^b	d ^c	Dentro de la Condición de Tratamiento ^d
Análisis de regresión mixta con medidas repetidas								
Calificación de la Escala MSGO de Miskimins ^f								
Tiempo ^e	-0.171	-0.211 a -0.131	-8.64	39.99	< 0.001	0.81	1.32	
Condición por tiempo								
TE versus TH	0.006	-0.041 a 0.053	0.25	256.34	0.80	0.02	-0.05	
POC versus TH	-0.024	-0.089 a 0.041	-0.73	107.40	0.47	0.07	0.18	
TE versus POC	0.030	-0.033 a 0.093	0.95	100.52	0.35	0.09	-0.23	
Terapia de esquemas por cohorte o por tiempo	-0.101	-0.195 a -0.007	-2.12	255.65	0.035	0.13	0.78	
Cambio al cabo de 3 años								
Terapia de esquemas								1.27
Psicoterapia orientada a la clarificación								1.55
Tratamiento habitual								1.32
Calificación de la Evaluación de la Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud ^g								
Tiempo ^e	10.14	7.14 a 13.14	6.83	40.44	< 0.001	0.73	1.04	
Condición por tiempo								
TE versus TH	-0.60	-4.03 a 2.82	-0.35	255.43	0.73	0.02	-0.06	
POC versus TH	1.44	-3.36 a 6.24	0.60	115.86	0.55	0.06	0.15	
TE versus POC	-2.04	-6.70 a 2.61	-0.87	110.08	0.39	0.08	-0.21	
Terapia de esquemas por cohorte por tiempo	3.12	-3.73 a 9.96	0.90	254.98	0.37	0.06	0.16	
Cambio al cabo de 3 años								
Terapia de esquemas								0.98
Psicoterapia orientada a la clarificación								1.19
Tratamiento habitual								1.04
Análisis de regresión logística con imputación múltiple^h								
	B	SE(B)	P	Razón de Momios	IC del 95%			Proporción Estimada
Trastornos depresivos (a 3 años)								
Trastorno depresivo basal	1.94	2.41	0.46	6.95	0.01 – 3,868.76			
Severidad	1.08	0.82	0.24	2.94	0.40 – 21.69			
TE versus TH	-1.45	0.68	0.033	0.23	0.06 – 0.89			
POC versus TH	-1.83	1.43	0.23	0.16	0.01 – 3.70			
TE versus POC	0.37	1.30	0.78	1.45	0.10 – 21.93			
Terapia de esquemas por cohorte	-2.00	1.32	0.13	0.14	0.01 – 1.81			
Presencia en el seguimiento por condición ⁱ								
Terapia de esquemas								0.135
Psicoterapia orientada a la clarificación								0.122
Tratamiento habitual								0.252
Trastornos de ansiedad (cualquiera a 3 años)								
Número de trastornos de ansiedad basales	0.32	0.69	0.67	1.37	0.224 – 8.40			
Severidad	0.83	0.42	0.066	2.30	0.94 – 5.65			
TE versus TH	0.09	0.64	0.89	1.10	0.27 – 4.44			
POC versus TH	0.03	0.72	0.97	1.03	0.25 – 4.22			
TE versus POC	0.07	0.78	0.93	1.07	0.23 – 5.09			
Terapia de esquemas por cohorte	-0.87	1.31	0.52	0.42	0.02 – 7.41			
Presencia en el seguimiento por condición ⁱ								
Terapia de esquemas								0.275
Psicoterapia orientada a la clarificación								0.351
Tratamiento habitual								0.274

^a Los datos representan a todos los modelos con efectos aleatorios de intersección y tiempo (a nivel central); los símbolos en negritas indican significancia; las cohortes fueron codificadas como -0.5 en el caso de la cohorte 1 (terapia de esquemas, tratamiento habitual), 0.5 en el caso de la cohorte 2 (terapia de esquemas, tratamiento habitual) y 0 en el caso de la psicoterapia orientada a la clarificación.

^b Los datos representan el tamaño de efecto (r) que expresa el efecto del cambio conforme a la estimación en el análisis de regresión múltiple; se presentan valores absolutos.

^c Los datos representan el tamaño de efecto (d de Cohen) que expresa el efecto del cambio en el seguimiento a tres años en relación con la desviación estándar basal ("d_{BRUTA}", ver Feingold [referencia 32]), con la desviación estándar basal de la varianza residual basal de la regresión mixta; los valores positivos indican un mayor índice de mejora y los valores negativos niveles más bajos de mejora.

^d Los datos representan los tamaños de efecto del cambio al cabo de 3 años con la d de Cohen por condición.

^e El efecto del tiempo es el de la categoría de referencia principal, la condición de tratamiento habitual.

^f Tanto los puntajes de la variable dependiente como el tiempo se transformaron a logaritmos a fin de reducir la asimetría y para representarlos en un modelo relación de tiempo-respuesta lineal.

^g El tiempo se transformó a logaritmo a fin de representarlo en un modelo una relación de tiempo-respuesta lineal.

^h La regresión logística basada en imputaciones múltiples (con el centro como factor) como estimaciones de la regresión mixta fracasó.

ⁱ Los datos representan las proporciones estimadas a 3 años de trastorno depresivo y ansiedad por condición a partir de la regresión logística, con ajustes por efectos del centro.

Perspectivas de los Pacientes

Terapia de Esquemas

“La Sra. A” es una mujer casada de 30 años que fue referida por su médico familiar para tratar su ansiedad y depresión. Tras un tratamiento parcialmente exitoso de trastornos del eje I, la paciente revela que sigue luchando contra las incertidumbres y el perfeccionismo y teme experimentar un nuevo episodio de agotamiento profesional si vuelve a trabajar. No se atreve a tener hijos, aunque evidentemente es su anhelo. Los puntajes en la Entrevista Clínica Estructurada para Trastornos de la Personalidad del Eje II del DSM-IV (SCID-II) revelaron trastornos de la personalidad por dependencia y obsesivo-compulsivos y rasgos de evitación. La paciente creció en una pequeña granja donde los niños tenían que trabajar duramente y tenían poca autonomía. Su madre se mostraba preocupada excesivamente, era fría, controladora, rígida (respecto al trabajo, la moral y la religión) y padecía episodios depresivos. Cuando se enojaba con su hija, la madre a veces se negaba a hablar y permanecía en cama por varios días, lo cual inducía un sentimiento de “maldad” en la paciente. El padre era sumiso ante la madre y evitaba los conflictos. La ansiedad y depresión de la paciente aumentaban cuando era puesta bajo presión en su trabajo, en donde no pudo establecer límites y se sentía abrumada por las responsabilidades. Renunció a su trabajo. Su petición de ayuda es para deshacerse de sus ansiedades y preocupaciones.

La terapia para esta paciente se divide en cuatro fases consecutivas, pero sin límites estrictos.

1) Fase inicial (sesiones 1 - 6)

Se exploran la petición de ayuda, los problemas actuales y su historia de vida. La paciente se imagina de niña sola con su madre y sola con su padre, y se explora el afecto, las necesidades insatisfechas, las cogniciones y los patrones conductuales. Con base en esta información, se formula un modelo de modos de esquema, el cual representa estados emocionales cognitivo-conductuales centrales. Para esta paciente se formulan los siguientes modos: figura parental punitiva-demandante (sentimientos de culpa y altos niveles de exigencia de la conducta materna internalizados); hijo vulnerable-dependiente (sentirse vulnerable y abrumada como un niño pequeño en quien se deposita demasiada responsabilidad); sobrecompensador perfeccionista (perfeccionismo y dedicación excesiva al trabajo para sobrellevar las incertidumbres); sumisión complaciente (complacencia con las demandas de los demás, incluso cuando no está de acuerdo). Los modos de adulto sano y niño feliz están subdesarrollados.

2) Atención a las raíces históricas de los modos disfuncionales (sesiones 7-25)

Mediante el uso de exploración, psicoeducación y trabajo vivencial, se atienden los recuerdos infantiles de experiencias relacionadas con los modos disfuncionales. Con esta paciente resulta esencial confrontar el modo parental punitivo-demandante, tanto en una silla vacía (con el terapeuta disintiendo firmemente con la voz del modo y alzándose en defensa de la paciente) como con una reconstrucción de imágenes (el terapeuta introduce en la fantasía la imagen de los recuerdos infantiles y defiende los derechos y necesidades de la niña, v.gr., deteniendo el abuso de la madre y confrontando la evitación del padre). El terapeuta decide atender primero el modo que se activa durante la sesión o que desempeñó algún papel en problemas recientes. Con los modos perfeccionista-sobrecompensador y de sumisión, se analiza la función y se exploran los eventos desencadenantes, tras lo cual, el terapeuta ayuda a la

paciente a acceder al modo parental punitivo-demandante y/o el modo infantil vulnerable-dependiente, los cuales son entonces atendidos. Gradualmente, la paciente experimenta enojo hacia los padres y tristeza sobre lo que se perdió en la infancia. Reporta estarse volviendo más asertiva y comienza a tener actividades más placenteras. Comienza a tomar la iniciativa en los ejercicios vivenciales.

3) Atención a problemas actuales y cambio conductual (sesiones 26 - 40)

Ahora se enfocan mayormente los problemas actuales y el terapeuta impulsa un cambio conductual verdadero. Por ejemplo, la paciente practica volverse más asertiva en vez de sumisa y expresa más sus necesidades. Sostiene una discusión difícil con sus padres sobre lo que ella perdió en su infancia y cómo muchas veces se sintió culpable por las respuestas de su madre. Esto le ayuda a emanciparse de los valores de sus padres y a llevar su propia vida.

4) Sesiones de refuerzo (sesiones 41 - 50)

En el segundo año, se planea una sesión de refuerzo una vez al mes. La paciente relata cómo buscó un empleo y lo encontró, y el terapeuta la apoya para prevenir el regreso al perfeccionismo y al trabajo excesivo. Cuando es necesario se practica la asertividad (en relación con el trabajo y los asuntos familiares). A mediados del segundo año, la paciente revela que está embarazada y se siente feliz por su embarazo. También son un tema las responsabilidades futuras de la maternidad.

Psicoterapia Orientada a la Clarificación

“El Sr. B” es un hombre casado de 35 años, padre de dos hijos, que fue referido por un servicio de manejo de crisis y diagnosticado con depresión mayor y rasgos de personalidad dependiente (lo cual resultó ser un trastorno de la personalidad por dependencia con base en criterios de la SCID II). Presenta ideación suicida, pero sin planes concretos. Refiere haber experimentado problemas del estado de ánimo desde su juventud. Es el más joven de tres hermanos; tiene dos hermanas mayores, un padre dominante y una madre que prácticamente nunca estableció límites. En la familia nunca había peleas, puesto que se esforzaban por mantener una armonía perfecta. El paciente nunca aprendió a enfrentar problemas puesto que todos los problemas le eran resueltos. El éxito era un asunto importante para el mundo exterior.

Desde el nacimiento de su primer hijo, seis años atrás, el paciente ha sentido que sus problemas han aumentado. Se siente presionado por sus responsabilidades actuales. Durante su referencia, manifestó que quería aprender a entrar en contacto con sus sentimientos y a establecer límites.

La terapia para este paciente se dividió en cinco fases consecutivas, pero sin límites estrictos.

1) Construcción de la relación

Con el objeto de establecer una relación terapéutica segura y práctica, el terapeuta adopta una actitud complementaria a las necesidades básicas no satisfechas del paciente (en este caso, solidaridad y confiabilidad) y no complementaria a la conducta manipuladora (conducta interpersonal disfuncional; en este caso, trata de pasar la responsabilidad comportándose de manera infantil o actuando con indefensión).

continúa

2) Desarrollo de objetivos terapéuticos y confrontación de la conducta manipuladora

Los pacientes con patrones de interacción demasiado rígidos no tienen objetivos terapéuticos genuinos sino que simplemente aspiran a estabilizar su sistema (sus mundos tanto interior como exterior). Para formular objetivos verdaderos, es necesario que el paciente se confronte con sus conductas manipuladoras y con el costo que implican. Cuando la relación terapéutica comienza a crecer, el paciente se ve orillado a examinar si dicha relación es auténtica o no. En el caso en cuestión, el paciente pone a prueba la autenticidad de la solidaridad y la confiabilidad del terapeuta. Gradualmente aprende a formular verdaderos objetivos terapéuticos: quiere sentirse menos vulnerable y pequeño.

3) Clarificación de esquemas

El paciente no tenía claro en qué experiencias se basaban sus esquemas del Yo y de sus relaciones. Al hacer esto explícito, se volvió evidente que obedecían a un patrón de interacción sutil pero intrusivo entre él y sus padres. A lo largo de toda su infancia y su juventud aprendió que no podía depender de sus padres cuando necesitaba apoyo y se sentía solo todo el tiempo. Con base en su biografía, su esquema de relación es “vas a ser

abandonado en las relaciones, el apoyo no existe” y su esquema del Yo es “soy pequeño”.

4) Trabajo con esquemas

Cuando decrece la conducta manipuladora y el paciente está experimentando verdaderamente sus sentimientos, el contenido real del esquema se explora más profundamente (v.gr., mediante el uso de técnicas de focalización) y se reestructura afectiva y cognitivamente. La reestructuración se lleva a cabo principalmente mediante la representación del papel de una sola persona. En esta interpretación de papeles, el paciente, asesorado por el terapeuta, representa a un terapeuta que cuestiona los esquemas disfuncionales sentados simbólicamente en una silla vacía. El objetivo consiste en que los pacientes no sólo comprendan, sino que también experimenten que sus esquemas no son verdaderos. El paciente en el caso que nos ocupa sentiría entonces que no es pequeño y que no es abandonado en las relaciones en sí.

5) Traslado a la conducta

Este paciente pone a prueba una nueva conducta y comienza a asumir sus responsabilidades. Siente menos ansiedad en su interior y se atreve a aceptar retos, como iniciar su propia empresa.

sesiones en promedio, pero completaron el tratamiento con menos frecuencia, complicó la simple interpretación de los resultados. Finalmente, el tamaño de la muestra de psicoterapia orientada a la clarificación limitó la potencia para detectar diferencias entre esta modalidad terapéutica y el tratamiento habitual, aunque no se encontraron indicios de superioridad de la psicoterapia orientada a la clarificación sobre el tratamiento habitual, excepto quizá en lo que se refiere a los abandonos y al trastorno depresivo.

Al comparar resultados con estudios anteriores, nuestros hallazgos son parecidos a los de ensayos controlados con asignación aleatoria previos que demostraron índices más altos de recuperación y menos abandonos con la terapia de esquemas entre individuos con trastorno límite de la personalidad (11,13,14), en tanto que nuestros tamaños de efecto son del mismo orden que los encontrados en investigaciones precedentes sobre las técnicas de terapia de esquemas para trastornos de la personalidad (31). Lo que resulta diferente es el hecho de que nuestro estudio no demuestra una superioridad global de la terapia de esquemas (es decir, la terapia de esquemas no fue superior en las evaluaciones autorreportadas). La discrepancia en los resultados obtenidos con autorreportes en comparación con los instrumentos basados en evaluadores es notoria, pero no carente de precedentes. Otros estudios han encontrado tales diferencias (v.gr., trastornos de personalidad [33] y trastornos del estado de ánimo [34]). Existen indicios de que las entrevistas evalúan con mayor validez las manifestaciones sintomáticas objetivables y los autorreportes capturan mejor la experiencia sintomática (35), en tanto que la discrepancia entre estas clases de evaluaciones está relacionada con características de la personalidad, como el neuroticismo (34). Especialmente en los trastornos de la personalidad, en los cuales los síntomas son egosintónicos, otras mediciones pueden detectar mejor y con mayor rapidez los cambios objetivos que los pacientes por sí mismos, puesto que podría tomar más tiempo cambiar la representación individual que cambiar cogniciones primarias, sentimientos, conductas y la regulación de los impulsos. Por ejemplo, la autodefinición y, por lo tanto el autorreporte, de cómo una persona madura puede quedar rezagada tras

una nueva conducta madura observable por terceros. Por lo tanto, puede concluirse que la terapia de esquemas es especialmente efectiva en el ámbito objetivable de las manifestaciones psicopatológicas, al menos en la escala temporal de nuestro estudio.

El hallazgo de que surgieron efectos positivos de la terapia de esquemas en los instrumentos basados en evaluadores, con diferentes entrevistadores en las evaluaciones de la SCID, la Escala de Evaluación del Funcionamiento Global y la Escala de Evaluación del Funcionamiento Social y Ocupacional, amplía la validez de los resultados del estudio. Además, el contraste de la terapia de esquemas frente al tratamiento habitual puede haberse visto limitado por la optimización individual del tratamiento habitual. En vez de los cuidados de mantenimiento bajo-intensivo que normalmente reciben estos pacientes (36), la psicoterapia fue predominante en el tratamiento habitual y fue similar a lo que también es calificado por los expertos como tratamiento en el entorno de la comunidad (37).

A pesar de los grandes tamaños de efecto, creemos que aún queda camino por recorrer en la terapia de esquemas. Primeramente, el desarrollo más detallado del protocolo para la terapia de esquemas, con técnicas afinadas para trastornos de la personalidad específicos y la posibilidad de extender la duración del tratamiento cuando sea necesario podría incrementar los efectos. En segundo lugar, los terapeutas reportaron que la reticencia a someterse a un tratamiento de modificación de la personalidad entre algunos pacientes estuvo relacionada con problemas de rigidez y de naturaleza motivacionales. Estudios futuros deberían evaluar esto de manera formal. Recomendamos evaluar la disposición al cambio y la presencia de trastornos relacionados con el autismo (dado que éstos a menudo se presentan concurrentemente con los trastornos de personalidad [38] y pueden ser indicativos de una incapacidad para el cambio). Un módulo motivacional puede preparar mejor a los pacientes. En tercer término, como se indicó en investigaciones previas, la efectividad podría aumentar cuando los terapeutas adquieran más experiencia (31). En cuarto lugar, el método de capacitación influye en los resultados. Nuestro estudio cualitativo adyacente reveló que los terapeutas que fueron capacitados con base en ejercicios se sintieron mejor equipados para

integrar todos los métodos y técnicas y aplicarlos en la práctica que aquellos que fueron capacitados con base en charlas. Por lo tanto, la capacitación basada en ejercicios que emplea el aprendizaje vivencial (*u.gr.*, representación de papeles para ejercitar técnicas específicas con retroalimentación inmediata) puede incrementar los efectos.

En conclusión, el presente estudio encontró amplias mejoras con el tiempo en todas las condiciones de tratamiento, con una recuperación superior de los trastornos de la personalidad y el trastorno depresivo, mejor funcionamiento general y social y menos abandonos con la terapia de esquemas. Por lo tanto, con nuestro estudio ampliamos el respaldo basado en evidencia a favor de la terapia de esquemas como un tratamiento valioso para los trastornos de la personalidad. También encontramos que la forma en que se capacitan los terapeutas para un método nuevo influye en la efectividad clínica. Los resultados apuntan hacia la posibilidad de que la terapia de esquemas resulte, no sólo clínicamente efectiva, sino también rentable. Debido a que esto último es otro aspecto importante en la evaluación de nuevos tratamientos, este es el tema de otro artículo sobre la evaluación económica del presente estudio.

Presentado previamente en forma parcial en el 40° Congreso Anual de la Sociedad Holandesa de Psiquiatría, 3 - 5 de abril de 2012, Maastricht, Países Bajos; en el 20° Congreso Europeo Anual de Psiquiatría, 3 - 6 de marzo de 2012, Praga; el 41° Congreso Anual de la Asociación Europea de Terapias Conductuales y Cognitivas, 31 de agosto - 3 de septiembre de 2011, Reikiavik, Islandia; en el 6° Congreso Anual Mundial de Terapias Conductuales y Cognitivas, 2 - 5 de junio de 2010, Boston; en el Congreso Anual de la Sociedad Holandesa de Terapia Conductual y Cognitiva, 12 - 13 de noviembre de 2009, Veldhoven, Países Bajos; y en el Congreso Anual de la Sociedad Holandesa de Terapia Conductual y Cognitiva, 13 - 14 de noviembre de 2008, Veldhoven, Países Bajos. Recibido el 19 de abril de 2012; revisiones recibidas el 17 de agosto de 2012 y el 28 de febrero y el 31 de julio de 2013; aceptado el 12 de septiembre de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12040518). Del Department of Clinical Psychological Science, Maastricht University, Maastricht, Países Bajos. Dirigir la correspondencia a la Dra. Bamelis (l.bamelis@maastrichtuniversity.nl).

Los autores reportan no tener relaciones con intereses comerciales.
 Apoyado por la subvención 945-06-406 de the Netherlands Organization for Health Research and Development (ZonMw) (otorgada al Dr. Arntz) y por el Research Institute Experimental Psychopathology, Maastricht University, Países Bajos.

Registro de Estudios de los Países Bajos: 566 (www.trialregister.nl).
 Los autores expresan su agradecimiento a los pacientes, terapeutas, coordinadores, capacitadores, investigadores asistentes, estudiantes y asesores estadísticos que participaron en el estudio.

Referencias

1. Skodol AE, Gunderson JG, McGlashan TH, Dyck IR, Stout RL, Bender DS, Grilo CM, Shea MT, Zanarini MC, Morey LC, Sanislow CA, Oldham JM: Functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessive-compulsive personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159:276-283
2. Wilberg T, Karterud S, Pedersen G, Urnes O: The impact of avoidant personality disorder on psychosocial impairment is substantial. *Nord J Psychiatry* 2009; 63:390-396
3. Soeteman DI, Verheul R, Busschbach JJV: The burden of disease in personality disorders: diagnosis-specific quality of life. *J Pers Disord* 2008; 22:259-268
4. Soeteman DI, Hakkaart-van Roijen L, Verheul R, Busschbach JJV: The economic burden of personality disorders in mental health care. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:259-265
5. Huang Y, Kotov R, de Girolamo G, Preti A, Angermeyer M, Benjet C, Demyttenaere K, de Graaf R, Gureje O, Karam AN, Lee S, Lépine JP, Matschinger H, Posada-Villa J, Suliman S, Vilagut G, Kessler RC: DSM-IV personality disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry* 2009; 195:46-53
6. Landelijke Stuurgroep Richtlijnontwikkeling in de GGZ: Multidisciplinaire richtlijn persoonlijkheidsstoornissen (Multidisciplinary Clinical Guideline of Personality Disorders). Utrecht, Trimboos-Instituut, 2008
7. Verheul R, Herbrink M: The efficacy of various modalities of psychotherapy for personality disorders: a systematic review of the evidence and clinical recommendations. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19:25-38
8. Leichsenring F, Rabung S: Long-term psychodynamic psychotherapy in complex mental disorders: update of a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2011; 199:15-22
9. McMain S, Pos AE: Advances in psychotherapy of personality disorders: a research update. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9:46-52
10. Hadjipavlou G, Ogrodniczuk JS: Promising psychotherapies for personality disorders. *Can J Psychiatry* 2010; 55:202-210

11. Giesen-Bloo J, van Dyck R, Spinhoven P, van Tilburg W, Dirksen C, van Asselt T, Kremers I, Nadort M, Arntz A: Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:649-658
12. van Asselt ADI, Dirksen CD, Arntz A, Giesen-Bloo JH, van Dyck R, Spinhoven P, van Tilburg W, Kremers IP, Nadort M, Severens JL: Out-patient psychotherapy for borderline personality disorder: cost-effectiveness of schema-focused therapy v. transference-focused psychotherapy. *Br J Psychiatry* 2008; 192:450-457
13. Nadort M, Arntz A, Smit JH, Giesen-Bloo J, Eikelenboom M, Spinhoven P, van Asselt T, Wensing M, van Dyck R: Implementation of outpatient schema therapy for borderline personality disorder with versus without crisis support by the therapist outside office hours: a randomized trial. *Behav Res Ther* 2009; 47:961-973
14. Farrell JM, Shaw IA, Webber MA: A schema-focused approach to group psychotherapy for outpatients with borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 2009; 40:317-328
15. Sachse R (ed): *Psychologische psychotherapie der persönlichkeitsstörungen*. Göttingen, Hogrefe-Verlag, 2001
16. Shafran R, Clark DM, Fairburn CG, Arntz A, Barlow DH, Ehlers A, Freeston M, Garety PA, Hollon SD, Ost LG, Salkovskis PM, Williams JMG, Wilson GT: Mind the gap: improving the dissemination of CBT. *Behav Res Ther* 2009; 47:902-909
17. Roth AD, Pilling S, Turner J: Therapist training and supervision in clinical trials: implications for clinical practice. *Behav Cogn Psychother* 2010; 38:291-302
18. Bamelis LL, Evers SM, Arntz A: Design of a multicentered randomized controlled trial on the clinical and cost effectiveness of schema therapy for personality disorders. *BMC Public Health* 2012; 12:75
19. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J, Benjamin L: *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders (SCID II)*. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometric Research Department, 1994
20. Schouten HJA: Adaptive biased urn randomization in small strata when blinding is impossible. *Biometrics* 1995; 51:1529-1535
21. Schotte C, Doncker D: Assessment of DSM-IV Personality Disorders Questionnaire-IV Questionnaire: Manual and Norms. Antwerp, University Hospital Antwerp, 1996
22. Schotte CK, De Doncker DA, Dmitruk D, Van Mulders I, D'Haenen H, Cosyns P: The ADP-IV Questionnaire: differential validity and concordance with the semi-structured interview. *J Pers Disord* 2004; 18:405-419
23. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J (ed): *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID I)*. New York, New York State Psychiatric Institute, Biometric Research Department, 1997
24. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2005
25. Derogatis LR, Rickels K, Rock AF: The SCL-90 and the MMPI: a step in the validation of a new self-report scale. *Br J Psychiatry* 1976; 128:280-289
26. Mundt JC, Marks IM, Shear MK, Greist JH: The Work and Social Adjustment Scale: a simple measure of impairment in functioning. *Br J Psychiatry* 2002; 180:461-464
27. Miskimins RW, Wilson LT, Braucht GN, Berry KL: Self-concept and psychiatric symptomatology. *J Clin Psychol* 1971; 27:185-187
28. WHOQOL Group: Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of Life Assessment. *Psychol Med* 1998; 28:551-558
29. Arntz A: Schema therapy for cluster C personality disorders, in *The Wiley-Blackwell Handbook of Schema Therapy: Theory, Research and Practice*. Edited by Van Vreeswijk M, Broersen J, Nadort M. Chichester, United Kingdom, Wiley-Blackwell, 2012, pp 397-414
30. Hollon SD, Waskow IE, Evans M, Lowery A: Systems for rating therapies for depression, Proceedings of the 137th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Los Angeles, 1984.
31. Weertman A, Arntz A: Effectiveness of treatment of childhood memories in cognitive therapy for personality disorders: a controlled study contrasting methods focusing on the present and methods focusing on childhood memories. *Behav Res Ther* 2007; 45:2133-2143
32. Feingold A: Effect sizes for growth-modeling analysis for controlled clinical trials in the same metric as for classical analysis. *Psychol Methods* 2009; 14:43-53
33. Pasieczny N, Connor J: The effectiveness of dialectical behaviour therapy in routine public mental health settings: an Australian controlled trial. *Behav Res Ther* 2011; 49:4-10
34. Enns MW, Larsen DK, Cox BJ: Discrepancies between self and observer ratings of depression: the relationship to demographic, clinical and personality variables. *J Affect Disord* 2000; 60:33-41
35. Hopwood CJ, Morey LC, Edelen MO, Shea MT, Grilo CM, Sanislow CA, McGlashan TH, Daversa MT, Gunderson JG, Zanarini MC, Markowitz JC, Skodol AE: A comparison of interview and self-report methods for the assessment of borderline personality disorder criteria. *Psychol Assess* 2008; 20:81-85
36. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR: Mental health service utilization by borderline personality disorder patients and axis II comparison subjects followed prospectively for 6 years. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:28-36
37. Stoffers JM, Völlm BA, Rüdiger G, Timmer A, Huband N, Lieb K: Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD005652
38. Lugnegård T, Hallerbäck MU, Gillberg C: Personality disorders and autism spectrum disorders: what are the connections? *Compr Psychiatry* 2012; 53:333-340

Desregulación Emocional en el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

Philip Shaw, M.B.B.Ch., Ph.D.

Argyris Stringaris, M.D., Ph.D.

Joel Nigg, Ph.D.

Ellen Leibenluft, M.D.

Si bien de tiempo atrás se ha reconocido que muchos individuos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) también presentan dificultades con la regulación de las emociones, no se ha llegado a un consenso acerca de cómo conceptualizar esta entidad clínicamente desafiante. Los autores examinan la literatura médica actual utilizando métodos tanto cuantitativos como cualitativos. Surgen tres hallazgos clave. Primeramente, la desregulación emocional es prevalente en el TDAH a todo lo largo de la vida y contribuye de manera importante a las deficiencias. En segundo lugar, la desregulación emocional en el TDAH puede surgir de las deficiencias en la orientación hacia, el reconocimiento y/o la asignación de atención a los estímulos emocionales; estas deficiencias implican una disfunción dentro de una red cortical prefrontal medial-cuerpo estriado-núcleo amigdalino. En tercer lugar, en

tanto que los tratamientos actuales para el TDAH también suelen mejorar la desregulación emocional, una visión centrada en esta combinación de síntomas abre un nuevo marco a las interrogantes clínicas y podría estimular novedosas estrategias terapéuticas. De modo que los autores consideran tres modelos para explicar la superposición entre la desregulación emocional y el TDAH: la desregulación emocional y el TDAH son entidades correlacionadas, pero distintas; la desregulación emocional es una característica esencial del diagnóstico de TDAH; y la combinación constituye una entidad nosológica distinta tanto del TDAH como de la desregulación emocional aislada. Las predicciones discrepantes de cada modelo pueden orientar la investigación sobre la extremadamente descuidada población de pacientes con TDAH y desregulación emocional.

(*Am J Psychiatry* 2014; 171:276-293)

Desde hace mucho tiempo se ha reconocido que la desregulación emocional es frecuente en los individuos con trastornos del desarrollo neurológico, incluido el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). De hecho, en la conceptualización inicial del TDAH como reflejo de un “daño cerebral mínimo”, la desregulación emocional se ubicó junto con el déficit atencional entre los síntomas cardinales (1). No fue sino hasta la publicación del DSM-III que los síntomas emocionales se volvieron más bien una “característica asociada” que un criterio diagnóstico del TDAH. El interés renovado en esta área hace oportuna una revisión de la superposición entre la desregulación emocional y el TDAH, centrada en la prevalencia, la fisiopatología y el tratamiento.

En concordancia con teóricos que nos anteceden, definimos la regulación emocional como la capacidad de un individuo para modificar un estado emocional a fin de promover conductas adaptativas orientadas a objetivos (2). Comprende los procesos que permiten al individuo seleccionar, atender y evaluar estímulos emocionalmente excitantes y hacerlo de manera flexible. Estos procesos desencadenan respuestas conductuales y fisiológicas que pueden ser moduladas en función de los objetivos. La desregulación emocional surge cuando se deterioran estos procesos adaptativos, lo cual conduce a conductas que se imponen sobre los intereses del individuo. Esto comprende 1) expresiones y experiencias emocionales que son excesivas en relación con las normas sociales y resultan inadecuadas para el contexto; 2) cambios emocionales rápidos y mal controlados (labilidad); y 3) una fijación anormal de la atención en los estímulos emocionales. Aquí nos concentramos en la expresión clínica de la desregulación emocional como la

irritabilidad, la cual suele vincularse con la agresión reactiva y los accesos de cólera (3-5).

La desregulación emocional es un rasgo dimensional que no es exclusivo al TDAH; más bien socava la división tradicional entre los diagnósticos de internalización y externalización y, de hecho, puede explicar parcialmente su alto grado de correlación (6). Por ejemplo, un estudio que comparó a 105 niños irritables, emocionalmente desregulados con TDAH contra 395 niños no irritables con TDAH encontró tasas más altas, no sólo de trastorno negativo desafiante, sino también de depresión y distimia en el grupo con irritabilidad (7).

Desregulación emocional tampoco es sinónimo de ningún trastorno aislado del DSM-5. Por ejemplo, de los tres conglomerados de síntomas en el trastorno negativista desafiante –enojo/irritabilidad, conducta desafiante y actitud vengativa–, sólo el primero refleja aceptablemente emociones desreguladas (8). En su forma extrema, la desregulación emocional puede surgir como un factor etiológico importante tras los fuertes y frecuentes accesos de cólera y la irritabilidad del nuevo diagnóstico de trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo del DSM-5. Sin embargo, la desregulación emocional es una entidad dimensional, no un diagnóstico categórico y aquí consideramos el espectro completo de la desregulación emocional dentro del TDAH, no sólo los extremos. Por lo tanto, incluimos a los individuos con desregulación emocional que no satisfacen los criterios de ningún diagnóstico de los DSM diferentes al TDAH.

Nos concentramos en la desregulación emocional en sí, en vez de diagnósticos que pueden incluir la desregulación emocional y

constituir comorbilidades del TDAH, en razón de que es un constructo sintomático más sencillo que resulta familiar a los médicos y, en concordancia con la iniciativa de los Criterios de Ámbitos de Investigación, puede vincularse más fácilmente a mecanismos neurobiológicos subyacentes.

Método

Llevamos a cabo una búsqueda bibliográfica a fin de identificar los artículos pertinentes publicados antes del 1° de enero de 2013 (los detalles de la investigación están disponibles en el suplemento de datos que acompaña a la edición en Internet del presente artículo). Resumimos los datos cuantitativamente cuando fue posible. Se pudieron efectuar metanálisis de estudios de conducta agresiva (9-20), reconocimiento de emociones (12,21-36) y de aversión a la demora/evaluación de recompensas (35,37-50). Puesto que todos los resultados incluidos en el metanálisis fueron continuos, calculamos las medias estandarizadas de las diferencias. Utilizamos un modelo de efectos aleatorios a fin de generar un tamaño de efecto combinado e intervalos de confianza con el método de varianza inversa. Los estudios restantes se revisaron cualitativamente en función de los encabezados de prevalencia, fisiopatología y tratamiento.

Resultados

Prevalencia

Infancia. La mayor parte de la investigación epidemiológica se ha concentrado en los niños y ha encontrado una fuerte asociación entre el TDAH y la desregulación emocional (35,51-56) (Tabla 1). Un estudio poblacional de 5,326 menores de edad (51) encontró labilidad afectiva en el 38% de los niños con TDAH, diez veces la tasa poblacional. Se observaron tasas elevadas en los niños sin TDAH comórbido y tasas similares en los niños con trastorno negativista desafiante no comórbido. La investigación acerca del “perfil de desregulación” de la Lista de Verificación de la Conducta Infantil, basado en problemas del estado de ánimo y de agresión reportados por los padres en menores de edad que también presentan problemas de atención, muestra tasas del 1% al 5% en entornos no clínicos, compatibles con los altos índices de desregulación emocional entre aquellos con probabilidades de padecer TDAH (62). Estudios efectuados en entornos clínicos en menores con TDAH reportan de manera similar estimaciones de prevalencia de desregulación emocional de entre el 24% y el 50%.

La agresión reactiva puede reflejar desregulación emocional (5). Nuestro metanálisis encontró una elevación uniforme en los parámetros de conducta agresiva en el TDAH en comparación con poblaciones sin TDAH, asociada a un tamaño de efecto considerable (1.92, IC del 95% = 0.95 - 2.89) (Figura 1A). En la población general, la correlación es más alta entre la agresividad y la hiperactividad-impulsividad (0.60 - 0.83) que entre la agresividad y la falta de atención (0.20 - 0.56) (6). En poblaciones clínicas, la desregulación emocional suele asociarse a cualquiera de los ámbitos sintomáticos (52,56).

Particularmente, las conductas que reflejan desregulación emocional pueden provocarse de manera confiable entre los individuos con TDAH utilizando paradigmas que inducen frustración (ver Tabla S1 en el suplemento de datos en Internet). Los niños con TDAH muestran más afectividad negativa y accesos de ira que los sujetos de comparación durante el desempeño de tareas desafiantes. Esta concordancia entre estudios también es notable, puesto que se emplearon diferentes paradigmas y parámetros conductuales.

Lactancia y primera infancia. Se reportan correlaciones menores (0.10 - 0.37) entre las características temperamentales difíciles de los lactantes, como ser quisquillosos, irritables o difíciles de controlar y el TDAH que surge en etapas más avanzadas de la infancia (63-67) (Figura 2; ver también Tabla S2 en el suplemento de datos en Internet). Un estudio longitudinal de 7,140 niños encontró que en tanto que la emocionalidad temperamental a los tres años de edad predijo TDAH comórbido y trastornos de internalización a los siete años, el nivel de actividad predijo TDAH comórbido y trastorno negativista desafiante (68). Un segundo estudio longitudinal encontró que los lactantes que desarrollaron síntomas aislados de hiperactividad no difirieron temperamentalmente de los lactantes típicos, en tanto que aquellos que finalmente desarrollaron tanto TDAH como síntomas de agresividad se mostraron rebeldes a colaborar e irritables a partir de la lactancia (69). En resumen, un temperamento precoz difícil con emocionalidad pronunciadamente negativa está vinculado modestamente con TDAH posterior combinado con desregulación emocional.

Estudios longitudinales. La mayoría de los estudios que han dado seguimiento a niños con TDAH hasta la edad adulta se ha centrado en los diagnósticos del DSM-IV, sin considerar la desregulación emocional por sí misma, y han encontrado tasas elevadas de trastornos perturbadores y antisociales en la edad adulta y, con menos constancia, de trastornos del estado de ánimo y ansiedad (70). Un estudio definió la desregulación emocional como una elevación moderada (de una a dos desviaciones estándar sobre la media) en las subescalas combinadas de problemas de atención, conducta agresiva y ansiedad/depresión de la Lista de Verificación de la Conducta Infantil (71). En ese estudio, este tipo de desregulación emocional en 79 niños con TDAH se asoció cuatro años después con más comorbilidades psiquiátricas, un mayor nivel de disfunción social y persistencia del TDAH en comparación con 98 niños con TDAH sin desregulación emocional y 204 niños sin TDAH. Un estudio poblacional en 2,076 niños (72) encontró que aquellos que se ajustaban al perfil de desregulación de la Lista de Verificación de la Conducta Infantil presentaron índices más elevados de trastornos de ansiedad y de trastornos de conducta perturbadora en la edad adulta en comparación con los que no se ajustaron al perfil de desregulación (72).

Estudios en adultos. Los conceptos iniciales respecto al TDAH en el adulto incluían la desregulación emocional como una característica definitoria (73). Dicho modelo ha sido respaldado en cierta medida por estudios recientes efectuados en entornos clínicos que reportaron desregulación emocional incapacitante entre un 34% y un 70% de adultos con TDAH (57-61), aunque se requieren estudios poblacionales (Tabla 1). Las conductas agresivas también son prominentes. En un estudio poblacional que comparó a 950 adultos con TDAH diagnosticado o probable con 20,000 adultos no afectados (57), el grupo con TDAH mostró autoevaluaciones más elevadas en materia de conflictos interpersonales y vínculos sociales conflictivos negativos. Otros estudios transversales han comparado adultos cuyo TDAH de la infancia ha remitido contra aquellos cuyo TDAH ha persistido. En una de dichas comparaciones (58), 55 adultos con TDAH persistente mostraron índices más altos de desregulación emocional (42% a 72%, dependiendo de síntomas específicos) que 80 adultos con TDAH en remisión (23% a 45%), aunque ambos grupos difirieron de los sujetos sanos. Esto sugiere un grado de coherencia en el desarrollo: al mejorar los síntomas del TDAH, también puede hacerlo la desregulación emocional.

TABLA 1. Estimaciones de Prevalencia de Desregulación Emocional en Niños y Adultos con TDAH^a

Estudio	Participantes	Definición de "Desregulación Emocional"	Criterio de Deterioro	Hallazgos
Niños y adolescentes				
Stringaris y Goodman (51)	Estudio poblacional; N = 5,346	Reporte parental y autorreporte de inestabilidad emocional	Calificaciones de severidad de los síntomas "con mucha frecuencia"	Calificación parental de inestabilidad emocional incapacitante: TDAH aislado, 38% (RRR = 12 en comparación con no afectado); TND aislado, 42% (RRR = 14.7); autorreporte: TDAH aislado, 27% (RRR = 6.9); TND aislado, 14% (RRR = 3.0)
Sobansky <i>et al.</i> (52)	Ámbito familiar; TDAH, N = 216; hermanos, N = 142	Índice de labilidad emocional de Conners, calificaciones de padres y maestros de cambios impredecibles del estado de ánimo, rabieta; propensión al llanto; baja tolerancia a la frustración	3 DE por encima de las normas poblacionales	El 25% de los casos índice de TDAH presenta inestabilidad emocional > 3 DE por encima de las normas poblacionales
Anastopoulos <i>et al.</i> (53)	Ámbito familiar; TDAH, N = 216; hermanos, N = 142	Índice de labilidad emocional de Conners (ver anterior)	Por encima del 65º percentil de las normas poblacionales	Niveles elevados: TDAH, 47%; no afectados, 15%
Spencer <i>et al.</i> (54)	Ámbito clínico; TDAH, N = 197; controles, N = 224	Reporte parental del "perfil de desregulación" basado en las subescalas de problemas de atención, ansiedad/depresión y agresividad de la Lista de Verificación de la Conducta Infantil	Calificaciones 1 – 2 DE por encima de las normas (por encima de 2 DE, considerado fenotipo bipolar y excluido)	TDAH, 44% con perfil de desregulación; controles, 2%
Sjöwall <i>et al.</i> (35)	Ámbito clínico; TDAH, N = 102; controles, N = 102	Reporte parental de la capacidad del niño para regular emociones específicas	No proporcionado	El TDAH mostró deterioro significativo en la regulación de todas las emociones en comparación con los controles
Strine <i>et al.</i> (55)	Estudio poblacional; antecedentes de TDAH, N = 512; sin antecedentes de TDAH, N = 8,169	Cuestionario de Fortalezas y Dificultades, reporte parental de problemas emocionales y conductuales, entre ellos: a menudo pierde la paciencia, frecuentemente infeliz (también dependiente, temeroso, refiere padecimientos somáticos y preocupaciones)	Calificación parental de las repercusiones de cada síntoma	Problemas emocionales: antecedentes de TDAH, 23%, sin antecedentes de TDAH, 6.3%
Becker <i>et al.</i> (56)	Ámbito clínico; TDAH, N = 1,450	Cuestionario de Fortalezas y Dificultades, reporte parental de problemas emocionales (ver anterior)	Basado en las normas poblacionales del R.U.	40% de niños y 49% de niñas presentaron niveles anormalmente altos de problemas emocionales
Estudios en adultos				
Able <i>et al.</i> (57)	Estudio poblacional (N = 21,000); TDAH diagnosticado, N = 198; presunción de TDAH (con base en escala de autorreporte) N = 752; controles N = 199	Autorreporte de tendencia a enojarse, a no estar de acuerdo, o criticar a los demás, autorreporte del grado al cual los demás provocan sentimientos de enojo	No proporcionado	Tanto los sujetos diagnosticados con TDAH como los casos posibles más propensos a expresar enojo, entrar en conflictos y haber sido el objetivo de enojo o conductas intimidantes
Barkley y Fischer (58)	Ámbito clínico; TDAH, N = 55; controles, N = 75	Autorreporte de elementos que reflejan impulsividad emocional (tomado de la Calificación Conductual de la Función Ejecutiva)	El síntoma ocurre "frecuentemente"	Impaciente: TDAH, 72%; controles, 3%; se enoja fácilmente: TDAH, 65%; controles, 6%; se frustra fácilmente: TDAH, 85%; controles, 7%; emocionalmente hiperexcitable: TDAH, 70%; controles, 6%; fácilmente excitable: TDAH, 73%; controles, 14%
Reimherr <i>et al.</i> (59)	Ámbito clínico; TDAH, N = 536 (reclutados en estudios de tratamiento)	Autorreporte de elementos de la Escala de Wender-Reimherr para Calificación de Trastornos de Atención en Adultos: irritabilidad y estallidos; cambios anímicos cortos e impredecibles; hiperreactividad emocional	2 DE por encima de las normas poblacionales	El 32% satisfizo los criterios de desregulación emocional
Reimherr <i>et al.</i> (60)	Ámbito clínico; TDAH, N = 47 (reclutados en estudio de tratamiento)	Escala de Wender-Reimherr para la Calificación de Trastornos de Atención en Adultos (ver anterior)	2 DE por encima de las normas poblacionales	El 78% satisfizo los criterios de desregulación emocional

continúa

TABLA 1. Estimaciones de Prevalencia de Desregulación Emocional en Niños y Adultos con TDAH^a (continuación)

Estudio	Participantes	Definición de "Desregulación Emocional"	Criterio de Deterioro	Hallazgos
Estudios en adultos				
Surman <i>et al.</i> (61)	Ámbito clínico; TDAH, N = 206; controles, N = 123	Escala de Barkley de autorreporte: se enoja rápidamente, pierde la paciencia; argumentativo, enojado; fácilmente frustrado, susceptible; emocionalmente hiperreactivo, se altera fácilmente	Por encima del 95 ^o percentil de las normas poblacionales	Satisficieron los criterios de desregulación emocional: TDAH, 55%; controles, 3%

^a TDAH = Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; TND = Trastorno Negativista Desafiante; RRR (*Relative Risk Ratio*) = Cociente de riesgo relativo.

Incapacidad. La combinación de TDAH y desregulación emocional representa una fuente importante de incapacidad. En un estudio de 1,500 niños (74) se encontró que los problemas emocionales tienen mayores repercusiones que la hiperactividad y la falta de atención en el bienestar y la autoestima. Los individuos con TDAH y desregulación emocional se vieron significativamente más incapacitados en las relaciones con sus coetáneos, en la vida familiar, en los logros ocupacionales y en el desempeño académico que aquellos con TDAH aislado (75) y este resultado se mantuvo después de ajustar por comorbilidades, entre ellas el trastorno negativista desafiante (76).

En resumen, la desregulación emocional está presente en aproximadamente un 25-45% de los niños y en un 30-70% de los adultos con TDAH. Representa una fuente importante de incapacidad y presagia un resultado clínico precario.

Fisiopatología

Varios procesos psicológicos y neurológicos pueden dar sustento a la superposición entre el TDAH y la desregulación emocional. Modelos recientes describen tanto procesos que promueven la regulación emocional o influyen en ella "ascendentes" (*bottom-up*) como procesos de asignación de atención a estímulos emocionalmente excitantes "descendentes" (*top-down*) (77,78). La mayoría de los estudios examinados en esta sección han excluido a los individuos con diagnósticos de comorbilidades (entre ellas el trastorno negativista desafiante) o han efectuado ajustes por comorbilidades, asegurando que las anomalías correspondan más bien al TDAH que a otros trastornos (Tabla 2).

Mecanismos psicológicos ascendentes. Dos procesos básicos afectan la regulación de las emociones: la orientación hacia los estímulos emocionalmente sobresalientes y la evaluación de las señales de recompensa. Para que la emoción sea regulada, los sistemas atencionales posteriores deben detectar tanto los estímulos sobresalientes como la señal de que se necesita control (77,90). La evidencia sugiere anomalías en la orientación precoz hacia los estímulos emocionales en el TDAH. En los individuos sanos, los estímulos con carga afectiva reciben una codificación sensitiva precoz aumentada, detectable con marcadores electrofisiológicos. Dos estudios (91,92) encontraron que este efecto se ve disminuido en los adultos con TDAH al ser expuestos a estímulos visuales positivos, pero no a los negativos; se esperaría que esto causara una hiperpercepción de los estímulos negativos. Los estudios vincularon asimismo estas deficiencias del procesamiento precoz con la inestabilidad emocional autoevaluada. Además, si bien el reflejo de sobresalto normalmente se ve acentuado por estímulos precursores positivos y se ve atenuado por estímulos negativos, dicho efecto se pierde en los adultos con TDAH, lo cual constituye evidencia adicional de un procesamiento precoz anormal de los estímulos emocionales en el TDAH (93). De

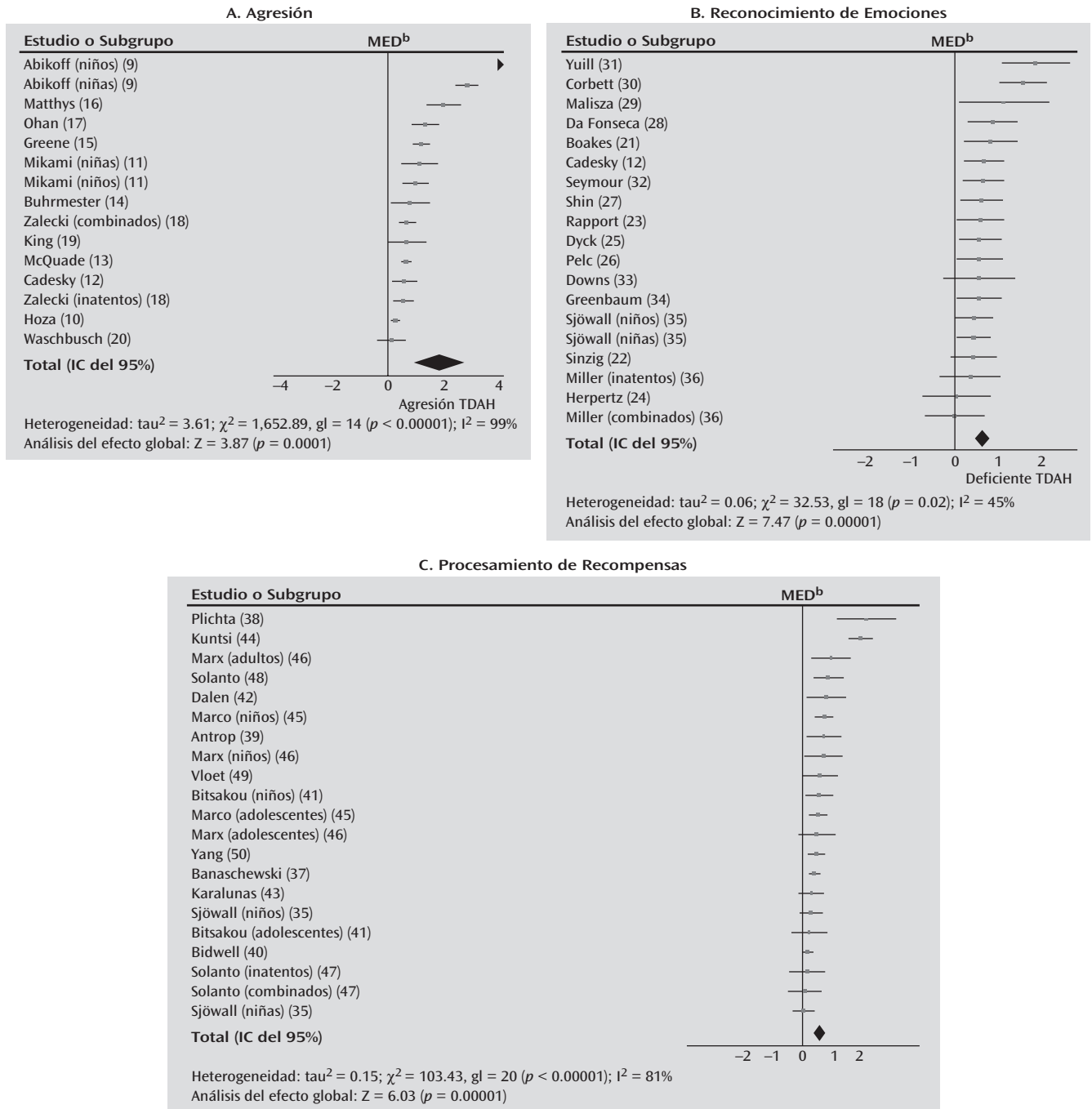
manera similar, el reconocimiento rápido y preciso de las emociones en rostros o voces humanas es fundamental para una conducta bien regulada; la percepción emocional errónea está vinculada con respuestas emocionales aberrantes y la percepción errónea misma puede derivar de la desregulación emocional (94,95). Estudios de la calificación de las emociones han encontrado deficiencias moderadas en el TDAH, rubro en el cual nuestro metanálisis produjo un tamaño de efecto de 0.65 (IC del 95% = 0.48 - 0.81) (Figura 1B).

La evaluación de los estímulos emocionalmente pronunciados también se ha examinado en relación con la evaluación de las señales de potencial recompensa. Una preferencia por pequeñas recompensas inmediatas sobre grandes recompensas demoradas, incluso cuando dicha elección se imponga a objetivos y deseos propios, es considerada una característica distintiva de la impulsividad, lo cual refleja una aversión a la demora en la recompensa (96,97). Nuestro metanálisis encontró que el TDAH también se asoció moderadamente a dicha preferencia (tamaño de efecto, 0.6, IC del 95% = 0.40 - 0.79), aunque con considerable heterogeneidad en los resultados (35,37) (Figura 1C). Este estilo de procesamiento de la recompensa puede interpretarse como un factor que contribuye a la desregulación emocional, dado que puede reflejar actividad anormal en las regiones límbicas que son fundamentales en el procesamiento emocional. De igual manera, la preferencia por pequeñas recompensas inmediatas también podría reflejar fallas en los mecanismos de regulación descendente, como la capacidad de mantener la concentración en objetivos a más largo plazo o ejercer el control cognitivo para suprimir el valor excitativo de incentivos inmediatos (78,98,99). De este modo, las anomalías en la evaluación de la recompensa proporcionan evidencia adicional, aunque indirecta, de la desregulación de los sistemas emocionales en el TDAH.

Procesos reguladores descendentes. La respuesta parasimpática es considerada un indicador del funcionamiento regulador (100). En los niños con un desarrollo normal, la función del sistema nervioso autónomo da seguimiento a la valencia de los estímulos emocionales y las demandas de las tareas, con un mayor grado de actividad reguladora descendente cuando los estímulos son negativos en vez de positivos (100). En los niños con TDAH, esta capacidad para ajustar la regulación descendente en respuesta a diferentes estímulos emocionales se perdió parcialmente, con base en indicadores fisiológicos de regulación.

Otra forma de evaluar la incorporación de recursos de regulación consiste en considerar la asignación de la atención misma hacia los estímulos emocionales. Así como la regulación emocional requiere de la capacidad para incorporar respuestas autónomas, también depende de la capacidad para dirigir o desviar la atención de los estímulos emocionales a fin de mantener la homeostasis emocional o mantener la concentración en un objetivo (101). Esta capacidad puede evaluarse mediante la incorporación de un componente

FIGURA 1. Gráficos de Bosque con la Media Estandarizada de la Diferencia entre los Grupos con TDAH y de Comparación en Parámetros de Agresión, Reconocimiento de Emociones y Procesamiento de Recompensas^a



^a En el gráfico A se observa una conducta más agresiva en los grupos con TDAH (el tamaño de efecto correspondiente a los niños en el estudio de Abikoff [9] fue de 14). En el gráfico B se observan deficiencias en el reconocimiento de emociones en el TDAH. En el gráfico C, el procesamiento de recompensas es medido por la tendencia a preferir pequeñas recompensas inmediatas sobre recompensas más grandes demoradas; los participantes con TDAH muestran una tendencia a preferir recompensas pequeñas inmediatas. En el suplemento de datos en Internet se proporcionan mayores detalles.

^b MED = Media Estandarizada de las Diferencias, varianza inversa, efectos aleatorios, con intervalos de confianza del 95%.

afectivo en un paradigma cognitivo. Por ejemplo, en la tarea emocional de Stroop, los individuos deben desviar la atención de las propiedades emocionales, como la expresión emotiva, y atender a una característica no emotiva, como el color de los ojos. Esta

manipulación exagera las deficiencias en el desempeño que ya son evidentes en el TDAH, lo cual sugiere que el desempeño cae más pronunciadamente de lo que lo hace en individuos normales enfrentados a un reto emocional (87,89).

FIGURA 2. Correlaciones Entre el Temperamento en la Lactancia y Síntomas Posteriores de Externalización y TDAH^a

Autor del Estudio	Diseño	Temperamento Precoz	Correlación	Resultado
Goldsmith <i>et al.</i> (64)	Longitudinal	Enojo (lactancia)	0.14 *	Síntomas de TDAH (a los 4 años)
		Alto nivel de acercamiento (a experiencias nuevas) (lactancia)	0.19 *	Síntomas de TDAH (a los 4 años)
Bates <i>et al.</i> (65)	Longitudinal	Resistencia al control (6 meses)	0.30 **	Síntomas de externalización (a los 8 años)
Bates <i>et al.</i> (65)	Diseño mixto	Resistencia al control (6 meses)	0.32 **	Síntomas de externalización (a los 8 años)
Carlson <i>et al.</i> (66)	Longitudinal	Adaptabilidad del lactante (3 meses)	0.10 (n.s.)	Hiperactividad (a los 8 años)
			0.06 (n.s.)	Hiperactividad (a los 11 años)
Olson <i>et al.</i> (67)	Longitudinal	Quisquilloso/difícil (6 meses)	0.01 (n.s.)	Control conductual (a los 8 años)
			0.15 (n.s.)	Control inhibitorio (a los 8 años)

^a n.s. = no significativo.

* $p < 0.05$. ** $p < 0.01$.

Finalmente, dado que el TDAH se asocia a un control cognitivo de orden superior deficiente incluso en ausencia de estímulos emocionalmente sobresalientes, ¿qué papel desempeña un control cognitivo precario en la desregulación emocional en el TDAH? La evidencia sugiere una ligera conexión pero no isomorfismo. Por ejemplo, en 49 niños con y sin TDAH, el control cognitivo, indexado por inhibición de la respuesta, constituyó el 11% de la varianza en la conducta “desregulada” durante una tarea frustrante (102). Un estudio más amplio de 424 niños con TDAH y sus hermanos (37) encontró que si bien una serie de variables neuropsicológicas se correlacionaban con la labilidad emocional, dicho vínculo no fue directo, sino que fue mediado casi en su totalidad por la severidad de los síntomas de TDAH.

En resumen, la desregulación emocional en el TDAH puede derivar de deficiencias en múltiples niveles. Al nivel más básico, existen anomalías en la orientación hacia estímulos emocionales y la evaluación de las recompensas. Esto se combina con fallas en los procesos psicológicos descendentes, como la asignación de atención a estímulos emocionales. Al mismo tiempo, las deficiencias en los procesos cognitivos, entre ellos la memoria de trabajo y la inhibición de la respuesta, pueden contribuir a la desregulación emocional, aunque por sí mismas no parecen explicar su presencia en el TDAH.

Mecanismos neurales. Resulta útil distinguir entre las regiones que median las respuestas descendentes a los estímulos emocionales –específicamente la amígdala, el estriado ventral y la corteza orbitofrontal–, y las regiones descendentes corticales que controlan la asignación de recursos atencionales en contextos emocionalmente estimulantes (77,103). En el TDAH, los estudios funcionales de imagen han arrojado hallazgos discrepantes, posiblemente por diferencias

en las tareas y las características de las muestras y la potencia limitada para detectar los efectos en los estudios más pequeños; sin embargo, surgen algunos temas (Tabla 2 y Figura 3).

La activación de la amígdala durante el procesamiento de las emociones en el TDAH ha recibido cierta atención en el ámbito de la investigación. Los estudios de mayor escala encuentran hiperactivación de la amígdala en el TDAH, tanto durante la percepción subliminal de expresiones atemorizadas como cuando los sujetos calificaron su temor ante la presencia de rostros neutrales, aunque los resultados son mixtos (24,29,79-82) (Tabla 2; ver también el suplemento de datos en Internet). También se ha reportado la hiperactivación de la amígdala en el TDAH durante el procesamiento de recompensas demoradas, quizá en concordancia con la aversión a la demora encontrada en algunos estudios conductuales (38,83-85). Las deficiencias en el procesamiento inicial de estímulos emocionales visuales y en la modulación del reflejo de sobresalto previamente descrito, sugieren asimismo una disfunción de la amígdala en el TDAH. Dichas deficiencias funcionales son consecuentes con reportes de anomalías estructurales de la amígdala en el TDAH, incluida la morfología superficial y la densidad de receptores de dopamina (104).

La corteza orbitofrontal, que es rica en interconexiones con la amígdala, el tálamo y regiones corticales múltiples, es fundamental en la regulación de las emociones y las representaciones de recompensas (77,105). Algunos datos sugieren anomalías anatómicas orbitofrontales (106) y una activación anormal durante la anticipación y la recepción de recompensas en el TDAH. También existe un decremento en la conectividad entre la amígdala y la corteza orbitofrontal, el cual se ve reflejado en una pérdida de la correlación habitual entre los volúmenes de dichas estructuras (104).

TABLA 2. Resumen de Estudios de RMN Funcional de la Percepción de Emociones, el Procesamiento de Recompensas y la Asignación de Atención a Estímulos Emocionales^a

Estudio	Participantes	Tarea	Resultados conductuales	Resultados de RMNF
Percepción y reconocimiento de emociones				
Brotman <i>et al.</i> (79)	TDAH sin comorbilidades, <i>N</i> = 18; desregulación severa del estado de ánimo, <i>N</i> = 29 (24 con TDAH); trastorno bipolar afectivo, <i>N</i> = 43 (20 con TDAH); sanos, <i>N</i> = 37	Calificación del temor, ancho de la nariz y observación pasiva de rostros neutros, atemorizados, contentos y enojados	Calificación de temor en rostros neutrales: desregulación severa del estado de ánimo = bipolar > sano; TDAH no difirió de ningún grupo	Actividad de la amígdala izquierda durante las calificaciones del temor: TDAH > sano = bipolar > desregulación severa del estado de ánimo
Marsh <i>et al.</i> (80)	TDAH sin comorbilidades, <i>N</i> = 12; rasgos insensibles-impasibles, <i>N</i> = 12; sanos, <i>N</i> = 12	Juicios por género de rostros atemorizados, neutrales y enojados	Sin diferencias grupales en la precisión; el TDAH mostró tiempos de reacción más lentos	La actividad de la amígdala en el TDAH durante el procesamiento del temor no difirió de los sujetos sanos
Posner <i>et al.</i> (81)	TDAH, <i>N</i> = 15 (mezcla de ausencia de medicación previa y tratamiento activo con psicoestimulantes; algunos presentaban TND, aunque el número es incierto); sujetos sanos, <i>N</i> = 15	Presentación subliminal de rostro atemorizado seguida por presentación subliminal de expresión neutra en el mismo rostro; prueba de memoria de rostros tras la RMN	Sin diferencias grupales	Mayor actividad en el TDAH sin medicación previa en la amígdala y conectividad funcional más intensa con la corteza prefrontal lateral (BA47)
Herpetz <i>et al.</i> (24)	TDAH sin comorbilidades, <i>N</i> = 13; trastorno conductual, <i>N</i> = 22 (16 con TDAH); sujetos sanos <i>N</i> = 22	Observación pasiva de escenas negativas, positivas y neutras	Los sujetos con trastornos conductuales calificaron las imágenes emocionales como menos estimulantes que los otros grupos	Aumento de la activación de la amígdala izquierda en el trastorno conductual con TDAH, no con TDAH aislado; el TDAH aislado presentó un decremento en la activación de la ínsula en reacción a los rostros negativos
Schlochtermeyer <i>et al.</i> (82)	Adultos tratados en la infancia por TDAH sin comorbilidades, <i>N</i> = 10; adultos con TDAH en la infancia, sin medicación previa, <i>N</i> = 10; sujetos sanos, <i>N</i> = 10	Calificación de imágenes positivas y negativas	Los adultos con TDAH tratados en la infancia calificaron las imágenes neutras como más agradables que los sujetos sin medicación previa y los sujetos sanos	Decremento en la activación del estriado ventral y el cíngulo subgenual en adultos sin medicación previa con antecedentes de TDAH; los sujetos con TDAH tratados en la infancia no difirieron de los sujetos sanos
Maliszka <i>et al.</i> (29)	TDAH, <i>N</i> = 9; autismo, <i>N</i> = 9; sujetos sanos, <i>N</i> = 9	Observación de rostros felices y enojados y respuesta a los felices	Precisión; autismo < TDAH = sanos	Los sujetos con TDAH presentaron menos actividad fusiforme de los polos temporales que los sujetos sanos; aquellos con TDAH mostraron la misma actividad de la amígdala que los sujetos sanos; en el autismo se observó menos actividad de la amígdala que en los otros dos grupos
Procesamiento de recompensas				
Ströhle <i>et al.</i> (83)	Adultos con TDAH sin comorbilidades, <i>N</i> = 10; controles, <i>N</i> = 10	Demora de incentivo monetario	Sin diferencias grupales	Decremento en la activación del estriado ventral en el TDAH durante la anticipación de la recompensa e incremento en la activación orbitofrontal durante la recepción de la recompensa
Plichta <i>et al.</i> (38)	Adultos con TDAH sin comorbilidades, <i>N</i> = 14; controles, <i>N</i> = 12	Tarea de descuento por demora (elección entre recompensa pequeña inmediata y grande demorada)	Sin diferencias grupales	Decremento en la activación del estriado ventral en el TDAH durante el procesamiento de las recompensas tanto inmediata como demorada; intraindividualmente, recompensa demorada en el TDAH asociada a un incremento en la actividad de la amígdala y el núcleo caudado
Scheres <i>et al.</i> (84)	Adolescentes con TDAH, <i>N</i> = 11; controles, <i>N</i> = 11	Demora de incentivo monetario	Sin diferencias grupales	Decremento de la actividad ventral estriatal en el TDAH durante la anticipación de la recompensa
Stoy <i>et al.</i> (85)	Adultos con TDAH, <i>N</i> = 24 (analizado como en remisión <i>versus</i> persistente y como con antecedentes de tratamiento con psicoestimulantes en la infancia <i>versus</i> sin medicación previa); controles, <i>N</i> = 12	Demora de incentivo monetario	Sin diferencias grupales	Decremento en la activación de la ínsula durante el resultado de evitación de pérdidas en adultos sin medicación previa en comparación con otros grupos.

continúa

TABLA 2. Resumen de Estudios de RMN Funcional de la Percepción de Emociones, el Procesamiento de Recompensas y la Asignación de Atención a Estímulos Emocionales^a (continuación)

Estudio	Participantes	Tarea	Resultados conductuales	Resultados de RMNF
Procesamiento de Recompensas				
Rubia <i>et al.</i> (86)	TDAH en la infancia tratado intermitentemente con psicoestimulantes <i>N</i> = 13 (1 con TND comórbido); sujetos sanos, <i>N</i> = 13	Tarea de desempeño continuo recompensada	Sin diferencia entre TDAH medicado y sujetos sanos; tendencia a peor desempeño en TDAH no medicado	El TDAH no medicado mostró hiperactivación orbitofrontal durante la recepción de la recompensa, normalizada por medio de psicoestimulantes
Control de la atención a estímulos emocionales				
Passarotti <i>et al.</i> (87)	Adolescentes con TDAH sin comorbilidades (<i>N</i> = 14); trastorno bipolar, <i>N</i> = 23; sujetos sanos, <i>N</i> = 19	Tarea de memoria de trabajo utilizando rostros enojados, felices y neutros	Precisión: sujetos sanos > TDAH > bipolares	TDAH en comparación con sujetos sanos: decremento de la activación prefrontal y estriatal en respuesta a los rostros de enojo, incremento con los felices; TDAH en comparación con bipolaridad: anomalías corticales similares, anomalías subcorticales más prominentes en la bipolaridad
Passarotti <i>et al.</i> (88)	Adolescentes con TDAH sin comorbilidades (<i>N</i> = 15); trastorno bipolar, <i>N</i> = 17; sujetos sanos, <i>N</i> = 15	Prueba emocional de Stroop	Sujetos bipolares y con TDAH más lentos que sanos; más interferencia de distractores positivos en la bipolaridad y de distractores negativos en el TDAH	Palabras negativas <i>versus</i> neutras: gradiente de activación cortical ventrolateral prefrontal: TDAH < sujetos sanos < bipolares; tanto TDAH como bipolares mostraron mayor nivel de activación dorsolateral prefrontal y parietal que los sujetos sanos
Posner <i>et al.</i> (89)	Adolescentes con TDAH, tratados intermitentemente con psicoestimulantes, <i>N</i> = 15; sujetos sanos, <i>N</i> = 15	Prueba emocional de Stroop		El TDAH libre de medicación mostró hiperactividad prefrontal medial con distractores positivos e hipoactividad con los negativos; normalización con psicoestimulantes

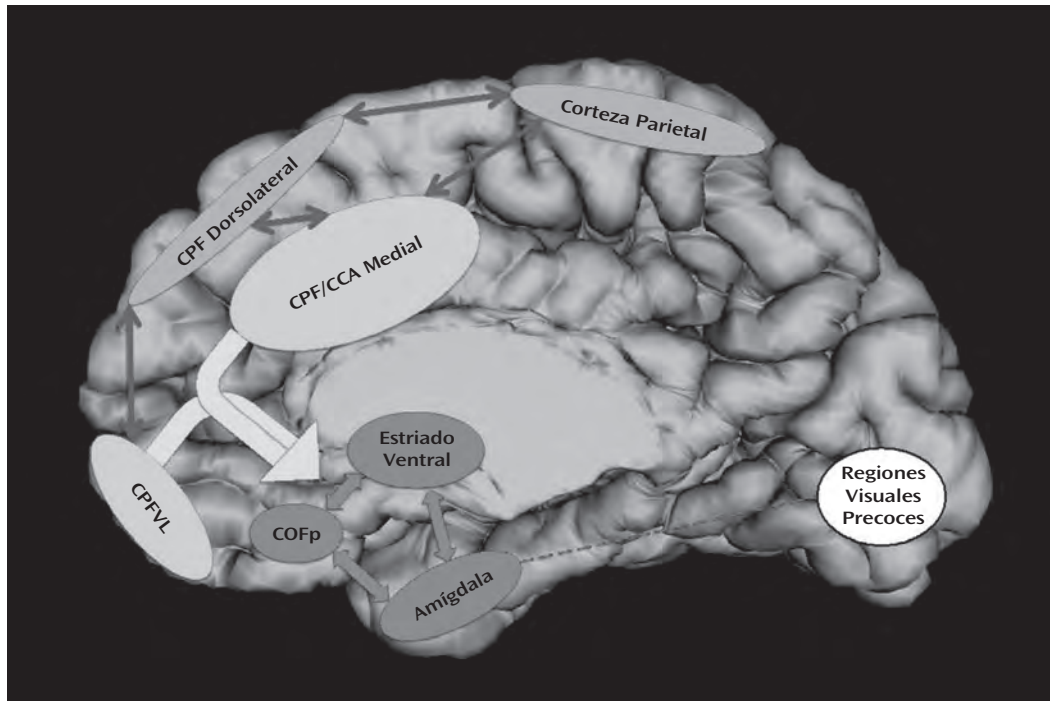
^a TDAH = Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad; TND = Trastorno Negativista Desafiante.

El estriado ventral es el tercer centro de distribución en importancia en el circuito ascendente, parcialmente en virtud de su papel en la mediación del afecto positivo y el procesamiento de recompensas (107). Estudios de neuroimagen funcional encuentran una menor capacidad de respuesta del estriado ventral en el TDAH durante la anticipación (y recepción) de recompensas, lo cual contribuye a la aversión a la demora (Tabla 2). Mediante la exploración de la actividad cerebral en reposo en el TDAH, dos grupos han reportado tanto un incremento en la conectividad funcional entre el estriado ventral y la corteza orbitofrontal/prefrontal ventromedial como un decremento en la conectividad entre dichas regiones y regiones corticales de control atencional (108,109). De este modo, la evidencia sugiere una disfunción en una red que comprende la amígdala, el estriado ventral y la corteza orbitofrontal, la cual procesa los estímulos emocionales y está implicada en la regulación de las emociones.

Con respecto a las regiones corticales, en los sujetos sanos, la adición de un componente emocional a las tareas cognitivas normalmente refuerza la activación cortical prefrontal descendente (particularmente en las regiones corticales ventrolateral, prefrontal medial y cingulada anterior) y disminuye la actividad subcortical (77). Dichos patrones se pierden parcialmente en el TDAH. Específicamente, cuando se agregan estímulos negativos a una tarea de la memoria de trabajo, las deficiencias de desempeño en el TDAH están asociadas a una hipoactivación en regiones prefrontales de control, incluidas las cortezas ventrolateral, orbitofrontal y prefrontal medial. Sin embargo, cuando se utilizan estímulos positivos, los pacientes con TDAH muestran hiperactivación en dichas regiones (87). De igual manera, dos estudios independientes que emplearon la tarea emocional de

Stroop (88,89) encontraron hipoactivación en el TDAH en la corteza medial derecha y ventrolateral prefrontal durante el procesamiento de distractores negativos, pero hiperactivación en la corteza prefrontal medial izquierda durante el procesamiento de distractores positivos. Dicho trabajo representa la primera etapa en el mapeo de la base neural del control atencional desregulado en el TDAH ante la presencia de estímulos emocionales.

En resumen, la desregulación emocional en el TDAH implica una disfunción en la amígdala, el estriado ventral y la corteza orbitofrontal, la cual podría considerarse como el contribuyente ascendente. Las regiones que interconectan la cognición y la emoción (la corteza prefrontal medial y ventrolateral) pueden apuntalar la asignación anormal de atención a los estímulos emocionales y, por lo tanto, podrían ser consideradas el principal contribuyente descendente a la desregulación emocional en el TDAH (Figura 2). Los centros corticales superiores involucrados en el control motor (áreas motoras suplementarias, corteza motora) que monitorean la presencia de estímulos sobresalientes (unión temporoparietal, opérculo frontal) y desplazan la atención de manera flexible (campos visuales frontales, surco intraparietal) pueden desempeñar un papel menos directo (110). El balance exacto entre los síntomas asociados al TDAH y la desregulación emocional en un individuo puede depender del grado en que cada red o nivel neural están involucrados. Nosotros predecimos que la disfunción entre cognición y emoción en la unión cortical (la corteza prefrontal medial y ventrolateral) está fuertemente vinculada con síntomas tanto de TDAH como de desregulación emocional. Sin embargo, si un individuo presenta una disfunción más concentrada en regiones

FIGURA 3. Circuitos Neurales Implicados en la Desregulación Emocional en el TDAH^a

^a Los circuitos que sustentan las deficiencias en la orientación precoz hacia los estímulos emocionales y su percepción se muestran en gris oscuro. Las regiones que interconectan los circuitos emocionales y cognitivos, orientando la atención hacia los estímulos emocionales, se muestran en gris claro. Los circuitos implicados en el control cognitivo, la planeación motora y la atención se muestran en gris medio. CCA = Corteza Cingulada Anterior; COFp = Corteza Orbitofrontal posterior; CPF = Corteza Prefrontal; CPFVL = Corteza Prefrontal Ventrolateral.

corticales prefrontales/parietales más elevadas y laterales, entonces los síntomas de TDAH en dicho individuo, como el déficit atencional, predominarían sobre la desregulación emocional. En cambio, un individuo con disfunción predominantemente (para)límbica puede exhibir principalmente síntomas derivados de la desregulación emocional.

Factores etiológicos. Se ha propuesto que la combinación de TDAH y desregulación emocional define a un grupo genético claro y distinto. En abono de esta hipótesis, un grupo encontró que los hijos de casos índice tanto de TDAH como de desregulación emocional también presentaban tasas significativamente elevadas de dicha combinación, aunque esto no ha sido reproducido (52,111,112). El perfil de desregulación definido por la Lista de Verificación de la Conducta Infantil es considerablemente hereditario (67%) (113) y algunos estudios han sugerido genes candidatos (114).

Entre los posibles factores ambientales, los altos niveles de crítica y hostilidad parental han sido vinculados tanto con el desarrollo de problemas conductuales en los niños con TDAH, como con el desarrollo de TDAH infantil en preescolares con problemas de conducta (115,116). Una hipótesis plausible postula que las deficiencias en la regulación emocional parental, reflejada por un alto grado de hostilidad expresada, contribuyen al desarrollo de desregulación emocional en los niños con TDAH.

Tratamiento

El manejo de la desregulación emocional en el TDAH presenta retos terapéuticos formidables, parcialmente en razón de que los estudios clínicos en TDAH o bien omiten evaluar el cambio en la

regulación emocional o lo hacen considerándola como un criterio de valoración secundario. Los psicoestimulantes son sumamente efectivos en el tratamiento del trastorno negativista desafiante comórbido con TDAH (metanálisis disponibles en <http://www.nice.org.uk/CG72>). Sin embargo, la evidencia a favor de la eficacia de los psicoestimulantes en el tratamiento de la desregulación emocional en el TDAH es más limitada (Tabla 3). Una revisión encontró que dos estudios con asignación aleatoria controlados con placebo en niños con TDAH reportaron que los psicoestimulantes abatieron la inestabilidad emocional y la irritabilidad (127). En adultos, varios estudios encontraron que los efectos benéficos de los psicoestimulantes sobre la desregulación emocional coinciden con las mejoras observadas en la hiperactividad y la impulsividad. Sin embargo, dos estudios controlados con asignación aleatoria que compararon anfetaminas con placebo no encontraron repercusiones benéficas de la medicación en una amplia variedad de problemas emocionales y algunos ensayos han encontrado que las preparaciones de anfetaminas incrementan la irritabilidad y la inestabilidad emocional (127).

Entre los individuos con TDAH, los psicoestimulantes también mejoran el reconocimiento de las emociones (91) y normalizan tanto la modulación del sobresalto por estímulos afectivos (93) como el desempeño en la tarea emocional de Stroop (89). Dicha normalización conductual es acompañada por una normalización de la actividad neural subyacente (89,91,93).

Entre los tratamientos no estimulantes, la mejora de la regulación emocional con atomoxetina resultó similar a la mejoría de síntomas fundamentales del TDAH entre adultos (59). Los estabilizadores del estado de ánimo han arrojado resultados mixtos. Un estudio de litio para niños con desregulación severa del estado de ánimo, la

TABLA 3. Estudios Controlados con Asignación Aleatoria a Tratamiento en Niños y Adultos con TDAH en los Cuales se Evaluó el Cambio en Parámetros que Reflejan Desregulación Emocional^a

Estudio	Participantes	Parámetros	Resultados
Niños			
Childress <i>et al.</i> (117)	Lisdexanfetamina <i>versus</i> placebo por 4 semanas; <i>N</i> = 283; en la basal, 179 presentaban labilidad emocional pronunciada	Escala Parental de Conners para Calificación de la labilidad emocional (enojo/resentimiento, pérdida de la paciencia e irritabilidad); labilidad emocional pronunciada definida como la presencia de al menos un síntoma “frecuentemente” o “con demasiada frecuencia”	En aquellos con inestabilidad emocional pronunciada, la medicación se asoció a un decremento significativo en los síntomas emocionales; sin cambio en la emocionalidad observado en aquellos con niveles bajos de labilidad emocional
Ahman <i>et al.</i> (118)	Diseño cruzado; tratamiento con placebo o dosis bajas (0.3 mg/kg) y dosis más altas (0.5 mg/kg) de metilfenidato; <i>N</i> = 234	Cuestionario de efectos secundarios que incluyó incisos sobre distimia, euforia, irritabilidad y ansiedad	Decremento en la irritabilidad con metilfenidato (razón de momios = 0.33, IC del 95% = 0.18 - 0.61)
Gillberg <i>et al.</i> (119)	Anfetamina <i>versus</i> placebo por 6 meses, <i>N</i> = 56	Cuestionario de efectos secundarios que incluyó incisos sobre distimia, euforia, irritabilidad y ansiedad	Sin diferencias entre los grupos con tratamiento y con placebo
Kratochvil <i>et al.</i> (120)	Atomoxetina <i>versus</i> placebo por 8 semanas, <i>N</i> = 179	Escala de Emoción y Expresión para Niños	Sin diferencia entre atomoxetina y placebo
Coghill <i>et al.</i> (121)	Cruce a metilfenidato 0.3 mg/kg y 0.6 mg/kg <i>versus</i> placebo por 12 semanas, <i>N</i> = 75	Subescala de labilidad emocional de Conner	Reducción significativa en los niveles de inestabilidad emocional tanto con la dosis baja (tamaño de efecto reportado por los padres, 0.46; tamaño de efecto reportado por maestros, 0.45) como con la dosis alta de metilfenidato (tamaño de efecto reportado por los padres, 0.42; tamaño de efecto reportado por maestros, 0.79)
Herbert <i>et al.</i> (122)	Asignación aleatoria a lista de espera o a capacitación paternal para reforzar la regulación emocional y la socialización del niño, <i>N</i> = 31	Lista de Verificación de Regulación Emocional	Capacitación paternal vinculada con reducción moderada de los niveles de labilidad emocional del niño (tamaño de efecto, 0.27 – 0.45).
Webster-Stratton <i>et al.</i> (123)	Asignación aleatoria a lista de espera o programa de crianza para reforzar un estilo de crianza positivo y uniforme, <i>N</i> = 99	Escala de regulación emocional	Efecto moderado de la intervención sobre la regulación emocional (tamaño de efecto, 0.25)
Adultos			
Reimherr <i>et al.</i> (60)	Estudio cruzado de metilfenidato de liberación prolongada <i>versus</i> placebo (4 semanas cada brazo), <i>N</i> = 47	Escala de Wender-Reimherr de TDAH en adultos, rubros de desregulación emocional	Decremento en la desregulación emocional con metilfenidato (tamaño de efecto, 0.7)
Reimherr <i>et al.</i> (59)	Análisis <i>post hoc</i> de estudios comparativos de atomoxetina y placebo; TDAH aislado, <i>N</i> = 359; TDAH y desregulación emocional, <i>N</i> = 170	Escala de Wender-Reimherr de TDAH en adultos, rubros de desregulación emocional	Decremento en la desregulación emocional con atomoxetina (tamaño de efecto, 0.66)
Marchant <i>et al.</i> (124)	Estudio cruzado de metilfenidato transdérmico <i>versus</i> placebo (4 semanas cada brazo); TDAH aislado, <i>N</i> = 21; TDAH y desregulación emocional, <i>N</i> = 28; TDAH y trastorno negativista desafiante, <i>N</i> = 9; TDAH, trastorno negativista desafiante y desregulación emocional, <i>N</i> = 32	Escala de Wender-Reimherr de TDAH en adultos, rubros de desregulación emocional	Todos los grupos mostraron beneficios con los psicoestimulantes; tendencia entre aquellos con desregulación emocional a presentar mejoras superiores
Rösler <i>et al.</i> (125)	Metilfenidato <i>versus</i> placebo con una fase doble ciega de 24 semanas, <i>N</i> = 363	Escala de Wender-Reimherr de TDAH en adultos, rubros de desregulación emocional	Metilfenidato redujo los niveles de labilidad emocional (tamaño de efecto, 0.28 – 0.4)
Emilsson <i>et al.</i> (126)	Terapia cognitivo-conductual y medicación <i>versus</i> medicación sola, <i>N</i> = 54	Escala de autorreporte del control emocional	El grupo con la combinación no mostró un control emocional significativamente mejor al final de la intervención, pero sí lo hizo tres meses tras la intervención (<i>d</i> = 1.12)

^a Todos los estudios de medicación fueron ensayos con asignación aleatoria, controlados con placebo, doble ciegos.

mayoría de los cuales padecía TDAH, resultó negativo (128). Sin embargo, una comparación de terapia conductual combinada con divalproex o estimulantes encontró que el uso de divalproex resultó más eficaz en niños con conducta agresiva severa, de los cuales la mayoría también presentaba TDAH (129). Otro estudio encontró que entre 30 niños con TDAH cuya agresividad no había respondido

a un tratamiento abierto con psicoestimulantes y terapia conductual, la adición de divalproex derivó en tasas significativamente más elevadas de remisión en comparación con placebo (130). El uso de antipsicóticos atípicos para la combinación de TDAH, desregulación emocional y conducta agresiva, aún carece de una clara base de evidencia.

En tanto que las psicoterapias cognitiva y conductual tienen repercusiones limitadas en los síntomas centrales del TDAH, existe evidencia preliminar de que las intervenciones dirigidas específicamente a la desregulación emocional resultan eficaces (131,132). Consideramos que dichas intervenciones son un rumbo prometedor para la investigación futura.

La literatura actual sugiere la siguiente estrategia terapéutica. El tratamiento psicoestimulante de los síntomas fundamentales del TDAH suele vincularse a un efecto ventajoso sobre la desregulación emocional y debe considerarse la primera línea de tratamiento. Atomoxetina también parece efectiva para los síntomas del TDAH y la desregulación emocional. El uso complementario de modificaciones conductuales en los niños es razonable, puesto que dicha combinación resulta efectiva en aquellos con síntomas mixtos de internalización y externalización, muchos de los cuales presentan desregulación emocional (51,133). La psicoterapia de grupo en adultos con TDAH para reforzar las habilidades de regulación emocional es promisorio, pero requiere replicarse (132). Ante la carencia de una base de evidencia respecto a estrategias farmacológicas de segunda línea para la desregulación emocional en el TDAH, el tratamiento será orientado principalmente por la presencia de trastornos comórbidos. Por ejemplo, en el caso de los pacientes con TDAH y depresión, en quienes la desregulación emocional suele ser pronunciada, es razonable utilizar inhibidores de la recaptura de serotonina combinados con psicoestimulantes (134).

Modelos conceptuales

Se han propuesto tres modelos, cuyos partidarios pueden caracterizarse como “sintéticos”, que son quienes conciben la desregulación emocional como un componente integral del TDAH;

“analíticos”, quienes consideran la combinación como definitoria de una entidad distinta; y “diplomáticos”, que opinan que los síntomas del TDAH y la desregulación emocional son entidades correlacionadas, pero en última instancia disociables (Tabla 4). La evidencia actual resulta insuficiente para elegir de manera decisiva entre estos modelos, en parte porque se han diseñado pocos estudios que aborden específicamente la pregunta de por qué es tan pronunciada la desregulación emocional en el TDAH. Sin embargo, este marco de trabajo genera hipótesis analizables que pueden estimular investigaciones futuras.

El primer modelo, el cual se remonta a las primeras conceptualizaciones del TDAH, plantea que la desregulación emocional es una característica definitoria fundamental del TDAH que es tan esencial al trastorno como la hiperactividad, la impulsividad y la desatención (135). La desregulación emocional es vista como una expresión de las mismas deficiencias neurocognitivas que dan sustento a otros síntomas del TDAH, y la navaja de O'Connell prescribe que es innecesario invocar deficiencias de procesamiento emocional adicionales. El modelo es parco y reconoce las asociaciones cercanas entre los sistemas de regulación cognitiva y emocional. No obstante, como se señaló anteriormente, la superposición entre el TDAH y la desregulación emocional está lejos de ser completa: muchos pacientes con TDAH no exhiben niveles incapacitantes de desregulación emocional (55% - 75% de los niños y 30% - 70% de los adultos con TDAH). Además, la evidencia de disfunción (para)límbica extendida en el TDAH y deficiencias asociadas en los procesos emocionales podrían servir de argumento contra un modelo reduccionista de desregulación emocional en el TDAH como otra expresión de disfunción puramente córtico-estriatal-cerebelar. Este modelo también predice que los tratamientos que mejoran los

TABLA 4. Tres Modelos para Explicar la Superposición Entre el TDAH y la Desregulación Emocional

Modelo	Fenomenología		Fisiopatología			
	Correlaciones entre el TDAH y la Desregulación Emocional	Evolución Clínica	Base Psicológica	Base Neurológica	Genética	Tratamiento
La desregulación emocional es integral al TDAH	Extremadamente altas	Estrecha vinculación de las evoluciones clínicas de los síntomas de TDAH y la desregulación emocional	Las deficiencias en la inhibición conductual y la memoria de trabajo median tanto los síntomas esenciales del TDAH como la desregulación emocional	Anomalías confinadas a los circuitos fronto-estriatal-cerebelar	Mismas bases genéticas para el TDAH con desregulación emocional y el TDAH aislado	Los tratamientos que mejoran el TDAH mejorarán la desregulación emocional
La combinación de TDAH y desregulación emocional define una entidad distinta	Existe un subgrupo de TDAH que presenta niveles elevados de ambos ámbitos sintomáticos	Evolución clínica distinta del TDAH con desregulación emocional y el TDAH aislado	Deficiencias cognitivas distintas entre el TDAH con desregulación emocional y el TDAH aislado	Bases neurológicas distintas entre el TDAH con desregulación emocional y el TDAH aislado	Bases genéticas distintas entre el TDAH con desregulación emocional y el TDAH aislado	Los tratamientos existentes para el TDAH pueden ser menos efectivos en el TDAH con desregulación emocional
Los síntomas del TDAH y la desregulación emocional están correlacionados pero son dimensiones distintas	Modestas	Evoluciones clínicas similares, pero disociables, entre los síntomas de TDAH y la desregulación emocional	Las deficiencias en el procesamiento emocional median en la desregulación y se correlacionan con deficiencias que median en los síntomas esenciales del TDAH	Las anomalías se extienden fuera de los circuitos fronto-estriales-cerebelares a las regiones (para)límbicas	Algunos genes compartidos entre el TDAH aislado y el TDAH con desregulación emocional	El tratamiento de los síntomas “esenciales” del TDAH beneficia la desregulación emocional, pero también es probable que se necesite un tratamiento por separado

síntomas esenciales ejercerían efectos casi equivalentes sobre la desregulación emocional, lo cual parece ocurrir en la edad adulta, pero no tan fehacientemente en la infancia.

El segundo modelo sostiene que la combinación de TDAH y desregulación emocional define una entidad separada (111,112). Dicho modelo se ha generado en buena medida con base en hallazgos genéticos de cosegregación familiar de TDAH y desregulación emocional, aunque la evidencia respecto a este punto es mixta (52,111). Este modelo podría implicar tanto una etiología neurocognitiva distinta como una evolución clínica diferente en aquellos con la combinación de TDAH y desregulación emocional, una posibilidad que merece ser explorada más ampliamente.

El tercer modelo sostiene que los síntomas del TDAH y la desregulación emocional son dimensiones distintas pero correlacionadas, cada una apuntalada por deficiencias cognitivas parcialmente superpuestas mas disociables. Este modelo tiene mucho en común con el concepto de vías múltiples, aunque superpuestas, en el TDAH (103,110). Es respaldado por las correlaciones significativas, si bien modestas, entre los síntomas del TDAH y la desregulación emocional previamente examinadas; frecuentemente, los ámbitos sintomáticos coexisten, pero están lejos de superponerse por completo. De igual manera, se han reportado modestas correlaciones entre las deficiencias en los procesos emocionales –como las deficiencias en el reconocimiento de emociones y de tolerancia a la frustración–, y la disfunción ejecutiva, a menudo considerada una característica esencial del trastorno (35,37). Los datos longitudinales previamente analizados también sugieren ligeros vínculos entre la evolución de los síntomas del TDAH y la desregulación emocional en la primera infancia y posiblemente en la edad adulta, en concordancia con el modelo de ámbitos sintomáticos correlacionados, aunque distintos.

Direcciones de la Investigación Futura

Fenomenología y Fisiopatología

Se requiere de un refinamiento del fenotipo, puesto que la desregulación emocional en los individuos con TDAH tiende a presentar una variedad de componentes clínicamente importantes, como la irritabilidad y la inestabilidad emocional (4,51). Será importante traducir en términos operativos cada componente, desarrollar técnicas de medición consensuadas y llevar a cabo estudios longitudinales a fin de definir cómo interactúan las trayectorias del desarrollo de los componentes entre sí y con los ámbitos del TDAH. Los estudios fisiopatológicos deberán incluir individuos ubicados a lo largo del espectro de las capacidades de regulación emocional, pero quizá con muestras considerablemente más amplias de aquellos con mayores necesidades clínicas, ubicados al extremo de la desregulación. Un trabajo de esta naturaleza permitiría establecer vínculos directos entre la desregulación emocional en el TDAH y las anomalías neurales subyacentes, un vínculo que se ha establecido en relativamente pocos estudios.

Los estudios de imagen funcional deben incluir una amplia variedad de tareas de regulación emocional, definiendo las bases neurales de la capacidad para reinterpretar el significado de los estímulos emocionales, la supresión adaptativa de las respuestas emocionales en curso y la capacidad para emplear estrategias como el distanciamiento individual de materiales emocionalmente estimulantes (77). Predecimos que los individuos emocionalmente desregulados con TDAH perderían el incremento coordinado de la activación de la corteza cingulada prefrontal medial/anterior y la

activación alterada de la amígdala que da sustento a muchas formas de regulación emocional.

¿En qué medida los individuos con TDAH desarrollan desregulación emocional por razones distintas a las de los individuos con otros trastornos? ¿Podrían los síntomas específicos de TDAH o las aberraciones cognitivas estar relacionados con la desregulación emocional? La “divagación mental” es un mecanismo cognitivo candidato. Por lo general se mide como una interferencia en las tareas de control cognitivo y parece estar relacionado con una incapacidad para desactivar la llamada red “predeterminada” del cerebro (*default mode network*), un déficit encontrado también en el TDAH (136). En particular, la divagación mental parece conducir a un estado de ánimo disfórico transitorio y viceversa (137). La exploración de los vínculos entre los lapsos atencionales y la desregulación emocional y el posible papel mediador de la red predeterminada puede ser un derrotero promisorio para la investigación.

Existe evidencia en el TDAH de una maduración estructural y funcional alterada de las regiones corticales prefrontales que dan sustento a la regulación emocional descendente (138). ¿Podrían las trayectorias alteradas del desarrollo ser particularmente pronunciadas entre los individuos tanto con TDAH como deterioro de la regulación emocional? Nuestro modelo predice una alteración de tractos de sustancia blanca como el fascículo uncinado que conecta regiones límbicas, entre ellas la amígdala, el hipocampo y la corteza orbitofrontal; dichos tractos pueden evaluarse por medio de técnicas de imagen con tensor de difusión.

Datos de genética conductual en gemelos podrían ayudar a esclarecer el grado en que el TDAH y la desregulación emocional comparten factores de riesgo genéticos o ambientales. Esto podría lograrse mediante un nuevo análisis de las series de datos existentes que incluyen mediciones de irritabilidad y otros rasgos pertinentes. Los estudios de factores de riesgo ambiental se han centrado en características familiares, pero también podrían definir las características de un grupo de pares de un niño que le confieren vulnerabilidad a la desregulación emocional.

Tratamiento

¿Es una estrategia farmacológica doble centrada tanto en los síntomas del TDAH como en los de la desregulación emocional más efectiva que el uso exclusivo de psicoestimulantes? Esta pregunta se está examinando en niños con desregulación severa del estado de ánimo (la mayoría de los cuales padecen TDAH) en estudios tanto con psicoestimulantes como con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) (claves de identificación en clinicaltrials.gov NCT00794040, NCT01714310). El uso de ISRS se fundamenta en estudios preclínicos que muestran que la modulación del tono serotoninérgico afecta el procesamiento de estímulos emocionalmente cargados y en ensayos clínicos que muestran eficacia en la promoción de la regulación emocional en otros trastornos (139).

Otros agentes muestran perspectivas alentadoras. Los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 postsinápticos, como guanfacina, tratan los síntomas centrales del TDAH y el negativismo (140). En adultos sanos, guanfacina revierte el sesgo para responder con menos precisión a los estímulos emocionales negativos en comparación con los positivos, parcialmente mediante el refuerzo de la activación de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (141). Dadas las interacciones entre la corteza prefrontal lateral y las regiones corticales prefrontales ventral/medial vinculadas a la regulación de la emoción, guanfacina se presenta como un potencial regulador de las emociones en el TDAH. Modafinilo, el cual inhibe los transportadores de dopamina y norepinefrina y disminuye el

GABA, también se muestra promisorio como tratamiento para el TDAH (142). En adultos sanos, modafinilo disminuye la activación de la amígdala durante la exposición a estímulos visuales atemorizantes y refuerza la activación cortical prefrontal durante el desempeño de funciones ejecutivas (143). Nuevamente, este perfil apunta hacia un posible beneficio en el TDAH y la desregulación emocional asociada. Pueden considerarse intervenciones alimentarias, puesto que parecen existir beneficios derivados de los suplementos de ácido graso omega-3 en el TDAH (131). Dado que los niveles bajos de ácidos grasos omega-3 se asocian a anomalías electrofisiológicas durante el procesamiento de las emociones en el TDAH (144), ¿podría la desregulación emocional en el TDAH beneficiarse también con dichos suplementos?

¿Qué psicoterapias son prometedoras? La terapia cognitiva puede ayudar a los individuos con TDAH a identificar y a clasificar con precisión las emociones, cuestionar emociones que no son adecuadas para el contexto y superar las reacciones emocionales negativas intensas (132). Estas habilidades se han acrecentado con el entrenamiento de plenitud mental que promueve una conciencia de las emociones centrada en el presente y libre de juicios de valor. Esta estrategia, derivada parcialmente de la terapia conductual dialéctica para trastornos con desregulación emocional pronunciada, como el trastorno límite de la personalidad, está siendo evaluada actualmente en adultos con TDAH (73). La mejora de las funciones ejecutivas, como la memoria de trabajo y las capacidades de planeación, es de ayuda en los síntomas centrales del TDAH en adultos, pero los estudios futuros también deberán investigar si dichas intervenciones cognitivas también mejoran la regulación emocional (132). De igual manera, se ha argumentado que los juegos dirigidos por los padres pueden reforzar las aptitudes ejecutivas de un preescolar y que podrían prevenir el TDAH en el futuro (145,146). ¿Podría este tipo de intervención precoz promover también la regulación emocional?

¿Qué hay de las intervenciones centradas, no sólo en el individuo con TDAH, sino también en su contexto social? Por ejemplo, existe una base teórica sólida que respalda las intervenciones en el entorno familiar con el objeto de disminuir las dinámicas familiares negativas y de este modo, tal vez, mejorar la regulación emocional tanto en los padres como en el niño con TDAH (115). Una nueva estrategia aprovecha grupos de compañeros del niño como aliados terapéuticos (147). Los niños con TDAH suelen formar pandillas con otros perturbadores y las intervenciones en el salón de clases podrían promover alianzas con niños menos conflictivos, quienes pudieran presentar mejores modelos de regulación emocional.

Conclusiones

Desde que Still describió la “excitabilidad mórbida” de los niños con TDAH (148), la presencia de la desregulación emocional en el TDAH ha sido reconocida ampliamente. Los avances recientes en las ciencias conductuales, de neuroimagen y genómicas refuerzan la confianza en que nuestro renovado enfoque sobre esta superposición derivará en un conocimiento más amplio de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y estimulará novedosas estrategias terapéuticas.

Recibido el 23 de julio de 2013; revisión recibida el 21 de octubre de 2013; aceptado el 18 de noviembre de 2013 (doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13070966). De la Section on Neurobehavioral Clinical Research, Social and Behavioral Research Branch, Division of Intramural Research Programs, National Human Genome Research Institute, Bethesda, Md.; la Section on Bipolar Spectrum Disorders, Emotion and Development Branch, Division of Intramural Research Programs, NIMH, Bethesda; el NIMH Intramural Program, Bethesda; el Institute of Psychiatry, King's College London y la Division of Psychology, Department of Psychiatry, Oregon Health and Science University, Portland. Dirigir la correspondencia al Dr. Shaw (shawp@mail.nih.gov).

El Dr. Stringaris es Miembro de Wellcome Trust y también recibe financiamiento de the U.K. Department of Health and the Biomedical Research Centre of the National Institute of Health Research, U.K.; recibe regalías de Cambridge University Press. Los otros autores reportan no tener relaciones financieras con intereses comerciales.

Referencias

- Clements SD: Minimal Brain Dysfunction in Children: Terminology and Identification: Phase One of a Three-Phase Project. Washington, DC, US Department of Health, Education, and Welfare, 1966
- Thompson RA: Emotion Regulation: A Theme in Search of Definition. Monographs of the Society for Research in Child Development, vol 59, issue 2/3, Feb 1994, pp 25–52
- Leibenluft E: Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. *Am J Psychiatry* 2011; 168:129–142
- Stringaris A: Irritability in children and adolescents: a challenge for DSM-5. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011; 20:61–66
- Dodge KA, Pepler D, Rubin K: The structure and function of reactive and proactive aggression, in *The Development and Treatment of Childhood Aggression*. Edited by Pepler DJ, Rubin KH. Hillsdale, NJ, Lawrence Erlbaum, 1991, pp 201–218
- Achenbach TM, Rescorla LA: ASEBA School Age Forms and Profiles. Burlington, Vt, ASEBA, 2001
- Ambrosini PJ, Bennett DS, Elia J: Attention deficit hyperactivity disorder characteristics, II: clinical correlates of irritable mood. *J Affect Disord* 2013; 145:70–76
- Stringaris A, Goodman R: Three dimensions of oppositionality in youth. *J Child Psychol Psychiatry* 2009; 50:216–223
- Abikoff HB, Jensen PS, Arnold LL, Hoza B, Hechtman L, Pollack S, Martin D, Alvir J, March JS, Hinshaw S, Vitiello B, Newcorn J, Greiner A, Cantwell DP, Conners CK, Elliott G, Greenhill LL, Kraemer H, Pelham WE Jr, Severe JB, Swanson JM, Wells K, Wigal T: Observed classroom behavior of children with ADHD: relationship to gender and comorbidity. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 30:349–359
- Hoza B, Murray-Close D, Arnold LE, Hinshaw SP, Hechtman L; MTA Cooperative Group: Time-dependent changes in positively biased self-perceptions of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a developmental psychopathology perspective. *Dev Psychopathol* 2010; 22:375–390
- Mikami AY, Ransone ML, Calhoun CD: Influence of anxiety on the social functioning of children with and without ADHD. *J Atten Disord* 2011; 15: 473–484
- Cadesky EB, Mota VL, Schachar RJ: Beyond words: how do children with ADHD and/or conduct problems process nonverbal information about affect? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39:1160–1167
- McQuade JD, Vaughn AJ, Hoza B, Murray-Close D, Molina BS, Arnold LE, Hechtman L: Perceived social acceptance and peer status differentially predict adjustment in youth with and without ADHD. *J Atten Disord* (Epub ahead of print, April 3, 2012)
- Buhrmester D, Whalen CK, Henker B, MacDonald V, Hinshaw SP: Prosocial behavior in hyperactive boys: effects of stimulant medication and comparison with normal boys. *J Abnorm Child Psychol* 1992; 20:103–121
- Greene RW, Biederman J, Faraone SV, Ouellette CA, Penn C, Griffin SM: Toward a new psychometric definition of social disability in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:571–578
- Matthys W, Cuperus JM, Van Engeland H: Deficient social problem-solving in boys with ODD/CD, with ADHD, and with both disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38:311–321
- Ohan JL, Johnston C: Positive illusions of social competence in girls with and without ADHD. *J Abnorm Child Psychol* 2011; 39:527–539
- Zalecki CA, Hinshaw SP: Overt and relational aggression in girls with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004; 33:125–137
- King S, Waschbusch DA, Pelham WE, Frankland BW, Corkum PV, Jacques S: Subtypes of aggression in children with attention deficit hyperactivity disorder: medication effects and comparison with typical children. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2009; 38:619–629
- Waschbusch DA, Pelham WE Jr, Jennings JR, Greiner AR, Tarter RE, Moss HB: Reactive aggression in boys with disruptive behavior disorders: behavior, physiology, and affect. *J Abnorm Child Psychol* 2002; 30:641–656
- Boakes J, Chapman E, Houghton S, West J: Facial affect interpretation in boys with attention deficit/hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol* 2008; 14:82–96
- Sinzig J, Morsch D, Lehmkuhl G: Do hyperactivity, impulsivity, and inattention have an impact on the ability of facial affect recognition in children with autism and ADHD? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008; 17:63–72
- Rapport LJ, Friedman SR, Tzelepis A, Van Voorhis A: Experienced emotion and affect recognition in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 2002; 16:102–110
- Herpertz SC, Huebner T, Marx I, Vloet TD, Fink GR, Stoecker T, Shah NJ, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B: Emotional processing in male adolescents with childhood-onset conduct disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49:781–791

25. Dyck MJ, Ferguson K, Shochet IM: Do autism spectrum disorders differ from each other and from non-spectrum disorders on emotion recognition tests? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2001; 10:105-116
26. Pelc K, Kornreich C, Foisy M-L, Dan B: Recognition of emotional facial expressions in attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2006; 35:93-97
27. Shin DW, Lee SJ, Kim BJ, Park Y, Lim SW: Visual attention deficits contribute to impaired facial emotion recognition in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropediatrics* 2008; 39:323-327
28. Da Fonseca D, Seguíer V, Santos A, Poinso F, Deruelle C: Emotion understanding in children with ADHD. *Child Psychiatry Hum Dev* 2009; 40:111-121
29. Maliszka KL, Clancy C, Shiloff D, Holden J, Jones C, Paulson K, Yu DC, Summers R, Chudley AE: Functional magnetic resonance imaging of facial information processing in children with autistic disorder, attention deficit hyperactivity disorder, and typically developing controls. *Int J Adolesc Med Health* 2011; 23:269-277
30. Corbett B, Glidden H: Processing affective stimuli in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Child Neuropsychol* 2000; 6:144-155
31. Yuill N, Lyon J: Selective difficulty in recognising facial expressions of emotion in boys with ADHD: general performance impairments or specific problems in social cognition? *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16:398-404
32. Seymour KE, Pescosolido MF, Reidy BL, Galvan T, Kim KL, Young M, Dickstein DP: Emotional face identification in youths with primary bipolar disorder or primary attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52:537-46.e3
33. Downs A, Smith T: Emotional understanding, cooperation, and social behavior in high-functioning children with autism. *J Autism Dev Disord* 2004; 34:625-635
34. Greenbaum RL, Stevens SA, Nash K, Koren G, Rovet J: Social cognitive and emotion processing abilities of children with fetal alcohol spectrum disorders: a comparison with attention deficit hyperactivity disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33:1656-1670
35. Sjöwall D, Roth L, Lindqvist S, Thorell LB: Multiple deficits in ADHD: executive dysfunction, delay aversion, reaction time variability, and emotional deficits. *J Child Psychol Psychiatry* 2013; 54:619-627
36. Miller M, Hanford RB, Fassbender C, Duke M, Schweitzer JB: Affect recognition in adults with ADHD. *J Atten Disord* 2011; 15:452-460
37. Banaschewski T, Jennen-Steinmetz C, Brandeis D, Buitelaar JK, Kuntsi J, Poustka L, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Frazier-Wood AC, Albrecht B, Chen W, Uebel H, Schlotz W, van der Meere JJ, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P: Neuropsychological correlates of emotional lability in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2012; 53:1139-1148
38. Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch K-P, Brummer D, Jacob C, Fallgatter AJ, Grön G: Neural hypo-responsiveness and hyper-responsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 65:7-14
39. Antrop I, Stock P, Verté S, Wiersma JR, Baeyens D, Roeyers H: ADHD and delay aversion: the influence of non-temporal stimulation on choice for delayed rewards. *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47:1152-1158
40. Bidwell LC, Willcutt EG, Defries JC, Pennington BF: Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:991-998
41. Bitsakou P, Psychogiou L, Thompson M, Sonuga-Barke EJ: Delay aversion in attention deficit/hyperactivity disorder: an empirical investigation of the broader phenotype. *Neuropsychologia* 2009; 47:446-456
42. Dalen L, Sonuga-Barke EJ, Hall M, Remington B: Inhibitory deficits, delay aversion, and preschool AD/HD: implications for the dual pathway model. *Neural Plast* 2004; 11:1-11
43. Karalunas SL, Huang-Pollock CL: Examining relationships between executive functioning and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2011; 40:837-847
44. Kuntsi J, Oosterlaan J, Stevenson J: Psychological mechanisms in hyperactivity, I: response inhibition deficit, working memory impairment, delay aversion, or something else? *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42:199-210
45. Marco R, Miranda A, Schlotz W, Melia A, Mulligan A, Müller U, Andreou P, Butler L, Christiansen H, Gabriels I, Medad S, Albrecht B, Uebel H, Asherson P, Banaschewski T, Gill M, Kuntsi J, Mulas F, Oades R, Roeyers H, Steinhausen HC, Rothenberger A, Faraone SV, Sonuga-Barke EJ: Delay and reward choice in ADHD: an experimental test of the role of delay aversion. *Neuropsychology* 2009; 23:367-380
46. Marx I, Hübner T, Herpertz SC, Berger C, Reuter E, Kircher T, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K: Cross-sectional evaluation of cognitive functioning in children, adolescents, and young adults with ADHD. *J Neural Transm* 2010; 117:403-419
47. Solanto MV, Gilbert SN, Raj A, Zhu J, Pope-Boyd S, Stepak B, Vail L, Newcorn JH: Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes. *J Abnorm Child Psychol* 2007; 35:729-744
48. Solanto MV, Abikoff H, Sonuga-Barke E, Schachar R, Logan GD, Wigal T, Hechtman L, Hinshaw S, Turkel E: The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH Multimodal Treatment Study of AD/HD. *J Abnorm Child Psychol* 2001; 29:215-228
49. Vloet TD, Marx I, Kahraman-Lanzerath B, Zepf FD, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K: Neurocognitive performance in children with ADHD and OCD. *J Abnorm Child Psychol* 2010; 38:961-969
50. Yang BR, Chan RC, Gracia N, Cao XY, Zou XB, Jing J, Mai JN, Li J, Shum D: Cool and hot executive functions in medication-naïve attention deficit hyperactivity disorder children. *Psychol Med* 2011; 41:2593-2602
51. Stringaris A, Goodman R: Mood lability and psychopathology in youth. *Psychol Med* 2009; 39:1237-1245
52. Sobanski E, Banaschewski T, Asherson P, Buitelaar J, Chen W, Franke B, Holtmann M, Krumm B, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Stringaris A, Taylor E, Anney R, Ebstein RP, Gill M, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV: Emotional lability in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): clinical correlates and familial prevalence. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51:915-923
53. Anastopoulos AD, Smith TF, Garrett ME, Morrissey-Kane E, Schatz NK, Sommer JL, Kollins SH, Ashley-Koch A: Self-regulation of emotion, functional impairment, and comorbidity among children with AD/HD. *J Atten Disord* 2011; 15:583-592
54. Spencer TJ, Faraone SV, Surman CB, Petty C, Clarke A, Batchelder H, Wozniak J, Biederman J: Toward defining deficient emotional self-regulation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder using the Child Behavior Checklist: a controlled study. *Postgrad Med J* 2011; 123:50-59
55. Strine TW, Lesesne CA, Okoro CA, McGuire LC, Chapman DP, Balluz LS, Mokdad AH: Emotional and behavioral difficulties and impairments in everyday functioning among children with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prev Chronic Dis* 2006; 3:A52
56. Becker A, Steinhausen HC, Baldrsson G, Dalsgaard S, Lorenzo MJ, Ralston SJ, Döpfner M, Rothenberger A; ADORE Study Group: Psychopathological screening of children with ADHD: Strengths and Difficulties Questionnaire in a pan-European study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15(suppl 1):156-162
57. Able SL, Johnston JA, Adler LA, Swindle RW: Functional and psychosocial impairment in adults with undiagnosed ADHD. *Psychol Med* 2007; 37:97-107
58. Barkley RA, Fischer M: The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:503-513
59. Reimherr FW, Marchant BK, Strong RE, Hedges DW, Adler L, Spencer TJ, West SA, Soni P: Emotional dysregulation in adult ADHD and response to atomoxetine. *Biol Psychiatry* 2005; 58:125-131
60. Reimherr FW, Williams ED, Strong RE, Mestas R, Soni P, Marchant BK: A double-blind, placebo-controlled, crossover study of osmotic release oral system methylphenidate in adults with ADHD with assessment of oppositional and emotional dimensions of the disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:93-101
61. Surman CB, Biederman J, Spencer T, Miller CA, McDermott KM, Faraone SV: Understanding deficient emotional self-regulation in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a controlled study. *Atten Defic Hyperact Disord* 2013; 5:273-281
62. Althoff RR, Copeland WE, Stanger C, Derks EM, Todd RD, Neuman RJ, Van Beijsterveldt TC, Boomsma DI, Hudziak JJ: The latent class structure of ADHD is stable across informants. *Twin Res Hum Genet* 2006; 9:507-522
63. Stringaris A, Goodman R: Longitudinal outcome of youth oppositionality: irritable, headstrong, and hurtful behaviors have distinctive predictions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:404-412
64. Goldsmith H, Lemery K, Essex M: Roles for temperament in the liability to psychopathology in childhood, in *Behavior Genetics Principles: Perspectives in Development, Personality, and Psychopathology*. Edited by DiLalla LF. Washington, DC, American Psychological Association Press, 2004, pp 9-19
65. Bates JE, Pettit GS, Dodge KA, Ridge B: Interaction of temperamental resistance to control and restrictive parenting in the development of externalizing behavior. *Dev Psychol* 1998; 34:982-995
66. Carlson EA, Jacobvitz D, Sroufe LA: A developmental investigation of inattentiveness and hyperactivity. *Child Dev* 1995; 66:37-54
67. Olson SL, Bates JE, Sandy JM, Schilling EM: Early developmental precursors of impulsive and inattentive behavior: from infancy to middle childhood. *J Child Psychol Psychiatry* 2002; 43:435-447
68. Stringaris A, Maughan B, Goodman R: What's in a disruptive disorder? Temperamental antecedents of oppositional defiant disorder: findings from the Avon Longitudinal Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:474-483
69. Sanson A, Smart D, Prior M, Oberklaid F: Precursors of hyperactivity and aggression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32:1207-1216
70. Klein RG, Mannuzza S, Olazagasti MA, Roizen E, Hutchison JA, Lashua EC, Castellanos FX: Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69:1295-1303
71. Biederman J, Spencer TJ, Petty C, Hyder LL, O'Connor KB, Surman CB, Faraone SV: Longitudinal course of deficient emotional self-regulation CBCL profile in youth with ADHD: prospective controlled study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8:267-276
72. Althoff RR, Verhulst FC, Rettew DC, Hudziak JJ, van der Ende J: Adult outcomes of childhood dysregulation: a 14-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:1105-1116

73. Wender PH, Reimherr FW, Wood DR: Attention deficit disorder ("minimal brain dysfunction") in adults: a replication study of diagnosis and drug treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:449-456
74. Riley AW, Spiel G, Coghill D, Döpfner M, Falissard B, Lorenzo MJ, Preuss U, Ralston SJ; ADORE Study Group: Factors related to health-related quality of life (HRQoL) among children with ADHD in Europe at entry into treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2006; 15(suppl 1):138-145
75. Wehmeier PM, Schacht A, Barkley RA: Social and emotional impairment in children and adolescents with ADHD and the impact on quality of life. *J Adolesc Health* 2010; 46:209-217
76. Biederman J, Petty C, Monuteaux MC, Evans M, Parcell T, Faraone SV, Wozniak J: The Child Behavior Checklist-Pediatric Bipolar Disorder profile predicts a subsequent diagnosis of bipolar disorder and associated impairments in ADHD youth growing up: a longitudinal analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:732-740
77. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC: A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13:829-833-857
78. Ochsner KN, Gross JJ: The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005; 9:242-249
79. Brotman MA, Rich BA, Guyer AE, Lunsford JR, Horsey SE, Reising MM, Thomas LA, Fromm SJ, Towbin K, Pine DS, Leibenluft E: Amygdala activation during emotion processing of neutral faces in children with severe mood dysregulation versus ADHD or bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167:61-69
80. Marsh AA, Finger EC, Mitchell DG, Reid ME, Sims C, Kosson DS, Towbin KE, Leibenluft E, Pine DS, Blair RJ: Reduced amygdala response to fearful expressions in children and adolescents with callous-unemotional traits and disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry* 2008; 165:712-720
81. Posner J, Nagel BJ, Maia TV, Mechling A, Oh M, Wang Z, Peterson BS: Abnormal amygdalar activation and connectivity in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:828-837.e3
82. Schlochtermeyer L, Stoy M, Schlagenhaut F, Wrase J, Park SQ, Friedel E, Huss M, Lehmkuhl U, Heinz A, Ströhle A: Childhood methylphenidate treatment of ADHD and response to affective stimuli. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21:646-654
83. Ströhle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhaut F, Huss M, Hein J, Nedderhut A, Neumann B, Gregor A, Juckel G, Knutson B, Lehmkuhl U, Bauer M, Heinz A: Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2008; 39:966-972
84. Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX: Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 61:720-724
85. Stoy M, Schlagenhaut F, Schlochtermeyer L, Wrase J, Knutson B, Lehmkuhl U, Huss M, Heinz A, Ströhle A: Reward processing in male adults with childhood ADHD: a comparison between drug-naive and methylphenidate-treated subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 215:467-481
86. Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Brammer M, Taylor E: Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naive children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* 2009; 57:640-652
87. Passarotti AM, Sweeney JA, Pavuluri MN: Emotion processing influences working memory circuits in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 49:1064-1080
88. Passarotti AM, Sweeney JA, Pavuluri MN: Differential engagement of cognitive and affective neural systems in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16:106-117
89. Posner J, Maia TV, Fair D, Peterson BS, Sonuga-Barke EJ, Nagel BJ: The attenuation of dysfunctional emotional processing with stimulant medication: an fMRI study of adolescents with ADHD. *Psychiatry Res* 2011; 193:151-160
90. Skirrow C, Asherson P: Emotional lability, comorbidity, and impairment in adults with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Affect Disord* 2012; 147:80-86
91. Williams LM, Hermens DF, Palmer D, Kohn M, Clarke S, Keage H, Clark CR, Gordon E: Misinterpreting emotional expressions in attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence for a neural marker and stimulant effects. *Biol Psychiatry* 2008; 63:917-926
92. Du J, Li J, Wang Y, Jiang Q, LivesleyWJ, Jang KL, Wang K, Wang W: Event-related potentials in adolescents with combined ADHD and CD disorder: a single stimulus paradigm. *Brain Cogn* 2006; 60:70-75
93. Conzelmann A, Woidich E, Mucha RF, Weyers P, Jacob CP, Lesch K-P, Pauli P: Methylphenidate normalizes emotional processing in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder: preliminary findings. *Brain Res* 2011; 1381:159-166
94. Campos JJ, Frankel CB, Camras L: On the nature of emotion regulation. *Child Dev* 2004; 75:377-394
95. Penton-Voak IS, Thomas J, Gage SH, McMurran M, McDonald S, Munafò MR: Increasing recognition of happiness in ambiguous facial expressions reduces anger and aggressive behavior. *Psychol Sci* 2013; 24:688-697
96. Sagvolden T, Johansen EB, Aase H, Russell VA: A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *Behav Brain Sci* 2005; 28:397-419, discussion 419-468
97. Sonuga-Barke EJ, Dalen L, Remington B: Do executive deficits and delay aversion make independent contributions to preschool attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:1335-1342
98. Eisenberg N, Spinrad TL: Emotion-related regulation: sharpening the definition. *Child Dev* 2004; 75:334-339
99. Haber SN, Knutson B: The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:4-26
100. Musser ED, Galloway-Long HS, Frick PJ, Nigg JT: Emotion regulation and heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52:163-171.e2
101. Gross JJ: The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Rev Gen Psychol* 1998; 2:271
102. Walcott CM, Landau S: The relation between disinhibition and emotion regulation in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2004; 33:772-782
103. Nigg JT, Casey BJ: An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 2005; 17:785-806
104. Plessen KJ, Bansal R, Zhu H, Whiteman R, Amat J, Quackenbush GA, Martin L, Durkin K, Blair C, Royal J, Hugdahl K, Peterson BS: Hippocampus and amygdala morphology in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:795-807
105. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C: Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001; 4:95-102
106. Overmeyer S, Bullmore ET, Suckling J, Simmons A, Williams SC, Santosh PJ, Taylor E: Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. *Psychol Med* 2001; 31:1425-1435
107. Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D: Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001; 21:RC159
108. Tomasi D, Volkow ND: Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 71:443-450
109. Costa Dias TG, Wilson VB, Bathula DR, Iyer SP, Mills KL, Thurlow BL, Stevens CA, Musser ED, Carpenter SD, Grayson DS, Mitchell SH, Nigg JT, Fair DA: Reward circuit connectivity relates to delay discounting in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 23:33-45
110. Castellanos FX, Proal E: Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. *Trends Cogn Sci* 2012; 16:17-26
111. Surman CB, Biederman J, Spencer T, Yorks D, Miller CA, Petty CR, Faraone SV: Deficient emotional self-regulation and adult attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis. *Am J Psychiatry* 2011; 168:617-623
112. Biederman J, Spencer T, Lomedico A, Day H, Petty CR, Faraone SV: Deficient emotional self-regulation and pediatric attention deficit hyperactivity disorder: a family risk analysis. *Psychol Med* 2012; 42:639-646
113. Hudziak JJ, Althoff RR, Derks EM, Faraone SV, Boomsma DI: Prevalence and genetic architecture of Child Behavior Checklist-juvenile bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58:562-568
114. Mick E, McGough J, Loo S, Doyle AE, Wozniak J, Wilens TE, Smalley S, McCracken J, Biederman J, Faraone SV: Genome-wide association study of the Child Behavior Checklist dysregulation profile. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2011; 50:807-817.e8
115. Taylor E: Developmental neuropsychopathology of attention deficit and impulsiveness. *Dev Psychopathol* 1999; 11:607-628
116. Peris TS, Baker BL: Applications of the expressed emotion construct to young children with externalizing behavior: stability and prediction over time. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41:457-462
117. Childress AC, Arnold V, Adeyi B, Dirks B, Babcock T, Scheckner B, Lasser R, Lopez FA: The effects of lisdexamfetamine dimesylate on emotional lability in children 6 to 12 years of age with ADHD in a double-blind placebo-controlled trial. *J Atten Disord* (Epub ahead of print, June 26, 2012)
118. Ahmann PA, Waltonen SJ, Olson KA, Theye FW, Van Erem AJ, LaPlant RJ: Placebo-controlled evaluation of Ritalin side effects. *Pediatrics* 1993; 91:1101-1106
119. Gillberg C, Melander H, von Knorring AL, Janols LO, Thernlund G, Hägglöf B, Eidevall-Wallin L, Gustafsson P, Kopp S: Longterm stimulant treatment of children with attention-deficit hyperactivity disorder symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:857-864
120. Kratochvil CJ, Faries D, Vaughan B, Perwen A, Busner J, Saylor K, Kaplan S, Buermeyer C, Swindle R: Emotional expression during attention-deficit/hyperactivity disorders treatment: initial assessment of treatment effects. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:51-62
121. Coghill DR, Rhodes SM, Matthews K: The neuropsychological effects of chronic methylphenidate on drug-naive boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62:954-962

122. Herbert S, Harvey E, Roberts J, Wichowski K, Lugo-Candelas CI: A randomized controlled trial of a parent training and emotion socialization program for families of hyperactive preschool-aged children. *Behav Ther* 2013; 44:302–316
123. Webster-Stratton CH, Reid MJ, Beauchaine T: Combining parent and child training for young children with ADHD. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2011; 40:191–203
124. Marchant BK, Reimherr FW, Robison RJ, Olsen JL, Kondo DG: Methylphenidate transdermal system in adult ADHD and impact on emotional and oppositional symptoms. *J Atten Disord* 2011; 15:295–304
125. Rösler M, Retz W, Fischer R, Ose C, Alm B, Deckert J, Philipsen A, Herpertz S, Ammer R: Twenty-four-week treatment with extended release methylphenidate improves emotional symptoms in adult ADHD. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11:709–718
126. Emilsson B, Gudjonsson G, Sigurdsson JF, Baldursson G, Einarsson E, Olafsdottir H, Young S: Cognitive behaviour therapy in medication-treated adults with ADHD and persistent symptoms: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2011; 11:116
127. Manos MJ, Brams M, Childress AC, Findling RL, López FA, Jensen PS: Changes in emotions related to medication used to treat ADHD, part I: literature review. *J Atten Disord* 2011; 15:101–112
128. Dickstein DP, Towbin KE, Van Der Veen JW, Rich BA, Brotman MA, Knopf L, Onelio L, Pine DS, Leibenluft E: Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19:61–73
129. Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV, Quitkin FM, Parides M, Daniel W, Susser E, Klein DF: Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry* 2000; 157:818–820
130. Blader JC, Schooler NR, Jensen PS, Pliszka SR, Kafantaris V: Adjunctive divalproex versus placebo for children with ADHD and aggression refractory to stimulant monotherapy. *Am J Psychiatry* 2009; 166:1392–1401
131. Sonuga-Barke EJ, Brandeis D, Cortese S, Daley D, Ferrin M, Holtmann M, Stevenson J, Danckaerts M, van der Oord S, Döpfner M, Dittmann RW, Simonoff E, Zuddas A, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Hollis C, Konofal E, Lecendreux M, Wong IC, Sergeant J; European ADHD Guidelines Group: Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry* 2013; 170:275–289
132. Mongia M, Hechtman L: Cognitive behavior therapy for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of recent randomized controlled trials. *Curr Psychiatry Rep* 2012; 14:561–567
133. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, March JS, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, Elliott GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, PelhamWE, Severe JB, Swanson JM, Wells KC, Wigal T, Vitiello B: ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40:147–158
134. Daviss WB: A review of co-morbid depression in pediatric ADHD: etiology, phenomenology, and treatment. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18:565–571
135. Barkley RA, Murphy KR: Deficient emotional self-regulation in children and adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of ADHD and Related Disorders* 2010; 1:5–29
136. Konrad K, Eickhoff SB: Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp* 2010; 31:904–916
137. Killingsworth MA, Gilbert DT: A wandering mind is an unhappy mind. *Science* 2010; 330:932
138. Shaw P, Malek M, Watson B, Sharp W, Evans A, Greenstein D: Development of cortical surface area and gyrification in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2012; 72:191–197
139. Cools R, Roberts AC, Robbins TW: Serotonergic regulation of emotional and behavioural control processes. *Trends Cogn Sci* 2008; 12:31–40
140. Connor D, Findling R, Kollins S, Sallee F, López F, Lyne A, Tremblay G: Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6–12 years with attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs* 2010; 24:755–768
141. Schulz KP, Clerkin SM, Fan J, Halperin JM, Newcorn JH: Guanfacine modulates the influence of emotional cues on prefrontal cortex activation for cognitive control. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226:261–271
142. Arnold VK, Feifel D, Earl CQ, Yang R, Adler LA: A 9-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD. *J Atten Disord* (Epub ahead of print, May 22, 2012)
143. Rasetti R, Mattay VS, Stankevich B, Skjei K, Blasi G, Sambataro F, Arrillaga-Romany IC, Goldberg TE, Callicott JH, Apud JA, Weinberger DR: Modulatory effects of modafinil on neural circuits regulating emotion and cognition. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:2101–2109
144. Gow RV, Sumich A, Vallee-Tourangeau F, Crawford MA, Ghebremeskel K, Bueno AA, Hibbeln JR, Taylor E, Wilson DA, Rubia K: Omega-3 fatty acids are related to abnormal emotion processing in adolescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2013; 88:419–429
145. O'Neill S, Rajendran K, Halperin JM: More than child's play: the potential benefits of play-based interventions for young children with ADHD. *Expert Rev* 2012; 12:1165–1167
146. Tamm L, Nakonezny PA, Hughes CW: An open trial of a metacognitive executive function training for young children with ADHD. *J Atten Disord* (Epub ahead of print, May 29, 2012)
147. Mikami AY, Griggs MS, Lerner MD, Emeh CC, Reuland MM, Jack A, Anthony MR: A randomized trial of a classroom intervention to increase peers' social inclusion of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Consult Clin Psychol* 2013; 81:100–112
148. Still GF: Some abnormal psychical conditions in children: the Goulstonian lectures. *Lancet* 1902; 1:1008–1011

RIVOTRIL®

Clonazepam
Reg. Núm. 81988 SSA y 82115 SSA

LUNES MARTES MIÉRCOLES JUEVES VIERNES SÁBADO DOMINGO

1. NOMBRE COMERCIAL

Rivotril®

2. NOMBRE GENÉRICO

Clonazepam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Comprimidos

Cada comprimido contiene:

Clonazepam 0.5 mg y 2 mg

Excipiente cbp 1 comprimido

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticonvulsivante

Rivotril® está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico con y sin agorafobia.

Rivotril® está indicado como medicamento de primera línea en ausencias típicas (petit mal), ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), convulsiones mioclónicas y convulsiones atónicas (síndrome de caída).

Rivotril® está indicado como agente de segunda línea en espasmos infantiles (síndrome de West).

Rivotril® está indicado como medicamento de tercera línea en convulsiones tónico-clónicas (gran mal), convulsiones parciales simples y complejas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundarias.

5. CONTRAINDICACIONES

Rivotril® no deberá utilizarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a benzodiacepinas o a cualquiera de los componentes de la fórmula, o en aquellos con insuficiencia respiratoria o hepática grave.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Deberá tenerse mucho cuidado al utilizar Rivotril® en pacientes con ataxia espinal o cerebral, en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas y en pacientes con daño hepático grave (ej. cirrosis hepática).

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de Rivotril® con alcohol o/y depresores del SNC. Tal uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos del Rivotril® incluyendo posiblemente sedación severa, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (ver interacciones medicamentosas y de otro género).

Antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas

Rivotril® debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

Para precauciones en relación al uso de Rivotril® en niños ver uso pediátrico

La dosis de Rivotril® deberá ajustarse cuidadosamente a los requerimientos individuales en pacientes con una enfermedad preexistente del sistema respiratorio (ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o del hígado y en pacientes bajo tratamiento con otros medicamentos de acción central o agentes anticonvulsivantes (antiepilepticos) (ver Interacciones medicamentosas y de otro género).

Como todos los fármacos de su tipo, Rivotril® puede modificar las reacciones del paciente (ej. habilidad para conducir, comportamiento en el tráfico) dependiendo de la dosis, administración y susceptibilidad individual.

Los fármacos anticonvulsivantes como Rivotril® no deberán ser suspendidos de manera abrupta en pacientes epilépticos, ya que esto puede precipitar el status epilepticus. Cuando, a juicio del médico, deba reducirse la dosis o suspenderse el tratamiento, deberá hacerse de manera gradual.

Deberá mantenerse bajo estricta supervisión a los pacientes con una historia de depresión y/o intentos de suicidio.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Porfiria

En pacientes con porfiria el clonazepam debe emplearse con precaución, ya que puede tener un efecto porfirigénico.

Dependencia

El uso de las benzodiacepinas puede llevar al desarrollo de una dependencia física y psicológica de estos productos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es particularmente pronunciada en pacientes predispuestos con una historia de alcoholismo o abuso de drogas.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden desarrollarse tras un largo período de uso, especialmente con dosis altas o si la dosis diaria se reduce rápidamente o se suspende de manera abrupta. Los síntomas incluyen temblores, sudoración, agitación, alteraciones del sueño y ansiedad, dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas que pueden ir asociadas a la enfermedad subyacente. En casos graves pueden ocurrir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Como el riesgo de aparición de los síntomas de abstinencia es mayor tras la suspensión abrupta del tratamiento -aún si es de corta duración- deberá terminarse reduciendo gradualmente la dosis diaria.

Efectos en la habilidad de conducir y utilizar maquinaria

Aún al tomarlo de acuerdo con las indicaciones, el clonazepam puede entorpecer las reacciones hasta el grado de alterar la habilidad de conducir un vehículo o de operar maquinaria. Este efecto se agrava con el consumo de alcohol.

Deberá evitarse conducir, operar maquinaria y otras actividades peligrosas totalmente o al menos durante los primeros días del tratamiento. La decisión a este respecto deberá tomarla el médico que atiende al paciente y deberá estar basada en la respuesta del paciente al tratamiento y en la dosis involucrada.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

De los estudios pre-clínicos no puede excluirse que el clonazepam posea la posibilidad de producir malformaciones congénitas. Apartir de evaluaciones epidemiológicas existe evidencia de que los fármacos anticonvulsivantes actúan como teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar a partir de los reportes epidemiológicos publicados qué fármaco o combinación de fármacos es responsable de la aparición de defectos en los recién nacidos. También existe la posibilidad de que otros factores, ya sean genéticos o la misma condición de epilepsia, puedan ser más importantes que la terapia con fármacos en la generación de los defectos congénitos. Bajo estas circunstancias, sólo se deberá administrar este fármaco a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales son mayores que el riesgo para el feto.



EL ANSIOLÍTICO QUE **NO** GENERA ANSIEDAD

24 hrs

Durante el embarazo, sólo se podrá administrar Rivotril® si es absolutamente necesario. La administración de dosis altas de Rivotril® en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades en los latidos del corazón del feto e hipotermia, hipotonia, depresión respiratoria leve y mala alimentación en el neonato. Deberá tenerse en mente que tanto el embarazo por sí mismo como la suspensión abrupta del medicamento pueden provocar la exacerbación de la epilepsia.

A pesar de que se ha encontrado que el ingrediente activo de Rivotril® pasa a la leche materna únicamente en pequeñas cantidades, las madres bajo tratamiento con este fármaco no deberán amamantar a sus hijos. Si existe una indicación absoluta para Rivotril®, deberán dejar de amamantar.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Trastorno de pánico

La información de 3 estudios clínicos placebo-control incluyendo 477 pacientes en total con tratamiento activo se presenta en la siguiente tabla. Se incluyen los eventos adversos ocurridos en > 5% de pacientes en al menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Tabla 1 Eventos adversos ocurridos en > 5% de pacientes en al menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Evento Adverso	Placebo (%) (n=294)	1 a <2 mg/día (%) (n=129)	2 a <3 mg/día (%) (n=113)	>3 mg/día (%) (n=235)
Somnolencia	15.6	42.6	58.4	54.9
Dolor de cabeza	24.8	13.2	15.9	21.3
Infección en vías respiratorias altas	9.5	11.6	12.4	11.9
Fatiga	5.8	10.1	8.8	9.8
Influenza	7.1	4.7	7.1	9.4
Depresión	2.7	10.1	8.8	9.4
Vértigo	5.4	5.4	12.4	8.9
Irritabilidad	2.7	7.8	5.3	8.5
Insomnio	5.1	3.9	8.8	8.1
Ataxia	0.3	0.8	4.4	8.1
Pérdida de equilibrio	0.7	0.8	4.4	7.2
Náusea	5.8	10.1	9.7	6.8
Coordinación anormal	0.3	3.1	4.4	6.0
Sensación de mareo	1.0	1.6	6.2	4.7
Sinusitis	3.7	3.1	8.0	4.3
Falta de concentración	0.3	2.3	5.3	3.8

Desórdenes del sistema inmune: se han reportado reacciones alérgicas y algunos casos de anafilaxia con el empleo de benzodiacepinas.

Desórdenes endocrinos: se han reportado casos aislados de desarrollo reversible de las características sexuales secundarias prematuras en niños (pubertad precoz incompleta).

Desórdenes psiquiátricos: se ha observado incapacidad para concentrarse, inquietud, confusión y desorientación. Puede presentarse depresión en los pacientes tratados con Rivotril®, pero también podría estar asociada a la enfermedad subyacente.

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

En casos raros puede ocurrir pérdida de la libido.

Dependencia y abstinencia

Desórdenes del Sistema Nervioso: somnolencia, reacción retardada, hipotonia muscular, vértigo, ataxia. Dichos efectos adversos pueden ser relativamente frecuentes y usualmente son pasajeros y generalmente desaparecen espontáneamente en el curso del tratamiento o durante la reducción de la dosis. Éstos pueden prevenirse parcialmente al incrementar la dosis lentamente al inicio del tratamiento.

En casos raros se ha observado dolor de cabeza.

Particularmente en el tratamiento a largo plazo o en dosis altas pueden ocurrir desórdenes reversibles como disartria, menor coordinación de los movimientos y desórdenes en el andar (ataxia) y nistagmo.

Con dosis terapéuticas de benzodiacepinas puede presentarse amnesia anterógrada. El riesgo aumenta con dosis mayores. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conducta inapropiada.

Con ciertas formas de epilepsia es posible un incremento en la frecuencia de convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

Desórdenes oculares: pueden presentarse particularmente en el tratamiento a largo plazo o con dosis mayores, desórdenes reversibles de la visión (diplopia).

Desórdenes cardíacos: se ha reportado insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco.

Desórdenes del sistema respiratorio, torácicos y del mediastino: puede presentarse depresión respiratoria, particularmente en la administración intravenosa del clonazepam. Este efecto puede agravarse por obstrucción pre-existente de las vías aéreas o daño cerebral o si se han administrado otros medicamentos que deprimen la respiración. Como una regla, este efecto puede evitarse con el ajuste cuidadoso de la dosis a los requerimientos individuales.

En lactantes y niños pequeños, Rivotril® puede incrementar la producción de saliva o de secreción bronquial. Por lo tanto debe prestarse atención particular para mantener la seguridad de las vías aéreas.

Desórdenes gastrointestinales: en casos raros se ha reportado náusea y síntomas epigástricos.

Desórdenes cutáneos y del tejido subcutáneo: En casos raros puede presentarse urticaria, prurito, erupción cutánea, pérdida pasajera del cabello, cambios en la pigmentación.

Desórdenes musculoesqueléticos y en el tejido conectivo: debilidad muscular, mismo que puede presentarse con frecuencia relativa, aunque usualmente es pasajero y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o al reducir la dosis. Esto puede prevenirse parcialmente incrementando la dosis ligeramente al inicio del tratamiento.

Desórdenes renales y urinarios: en casos raros puede ocurrir incontinencia urinaria.

Desórdenes en el sistema reproductivo y mama: en casos raros puede ocurrir disfunción eréctil.

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración: fatiga (cansancio, letargo), mismo que puede presentarse con frecuencia relativa, aunque usualmente es pasajero y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o al reducir la dosis. Esto puede prevenirse parcialmente incrementando la dosis ligeramente al inicio del tratamiento.

También se han observado reacciones paradójicas que incluyen irritabilidad (ver desórdenes psiquiátricos).

Lesiones, envenenamiento y complicaciones en el procedimiento: se ha reportado un mayor riesgo en caídas y fracturas en ancianos que utilizan benzodiazepinas.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Rivotril® puede administrarse de manera concomitante con uno o más agentes antiepilépticos. Pero agregar un fármaco extra al régimen del paciente deberá involucrar una cuidadosa evaluación de la respuesta al tratamiento, ya que los efectos no deseados, como sedación y apatía, tienen mayores probabilidades de ocurrir. En tales casos, deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para lograr el efecto óptimo deseado.

Interacciones farmacocinéticas

Los medicamentos antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato pueden incrementar la depuración de clonazepam, causando por lo tanto, concentraciones plasmáticas menores de éste durante la combinación del tratamiento.

El clonazepam per se no es inductor de las enzimas que participan en su propio metabolismo.

Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, sertralina y fluoxetina no afectan la farmacocinética de clonazepam cuando se administran concomitantemente.

Interacciones farmacodinámicas

La combinación de clonazepam con ácido valproico puede causar ocasionalmente petit mal status epilepticus. Pueden acentuarse los efectos de sedación, respiración y hemodinámicos cuando el Rivotril® es co-administrado con depresores de acción central, incluyendo el alcohol. Debe evitarse el uso de alcohol en pacientes que se encuentran en tratamiento con Rivotril® (ver precauciones).

En terapias combinadas con medicamentos de acción central deberá ajustarse la dosis de cada fármaco para obtener el efecto óptimo.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENÉISIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉISIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de carcinogénesis por 2 años con clonazepam. Sin embargo, en un estudio crónico de 18 meses en ratas no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento arriba de la dosis estudiada de 300 mg/kg/día.

Los estudios de genotoxicidad donde se utilizó un sistema bacterial in vitro o activación metabólica mediada por el hospedero, no indicaron responsabilidad genotóxica por clonazepam.

Estudios para la determinación de fertilidad y funcionamiento reproductivo general en ratas, mostraron una reducción de la tasa de embarazos y detenorada sobrevivencia de crías a dosis de 10 y 100 mg/kg/día.

No se observaron efectos adversos maternos o embrio-fetales en ratones ni en ratas después de la administración de clonazepam oral durante la organogénesis a dosis de 20 ó 40 mg/kg/día, respectivamente.

En varios estudios de conejos en los que se emplearon dosis de clonazepam superiores a los 20 mg/kg/día se observó una incidencia baja – no relacionada con la dosis– y con un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, párpados abiertos, esternón fusionado y defectos de extremidades).

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis estándar en epilepsia

La dosis de Rivotril® debe ajustarse individualmente de acuerdo con la respuesta clínica del paciente, tolerancia al medicamento y la edad del paciente. Las tabletas de 0.5 mg facilitan la administración de las dosis bajas diaria a los adultos en el estado inicial del tratamiento.

Como regla general, Rivotril® se administra como una terapia de fármaco único, en dosis bajas, para casos nuevos y no resistentes a la terapia.

Una dosis oral única de Rivotril® comienza a tener efecto dentro de los primeros 30-60 minutos y se mantiene efectiva durante 6-8 horas en niños y 8-12 horas en adultos.

Tratamiento oral

Para evitar reacciones adversas al principio de la terapia, es esencial comenzar el tratamiento con Rivotril® a dosis bajas y aumentar la dosis diaria progresivamente hasta que se alcance la dosis de mantenimiento adecuada para cada paciente.

En lactantes y niños hasta los 10 años de edad (o hasta 30 kg de peso), la dosis inicial es de 0.01-0.03 mg/kg diarios, administrados en 2-3 dosis divididas. La dosis se deberá incrementar a no más de 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance ya sea una dosis diaria de mantenimiento de aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal diario, hasta que las convulsiones estén controladas o que tras el aumento, se excluyan los efectos indeseados. La dosis diaria máxima para niños es de 0.2 mg/kg de peso corporal y no deberá excederse.

Basados en dosis establecidas para niños hasta de 10 años y para adultos, se puede hacer la siguiente recomendación para niños entre 10 y 16 años: La dosis inicial es de 1-1.5 mg/día administrados en 2-3 dosis divididas. La dosis puede aumentarse en 0.25-0.5 mg cada tercer día hasta que se alcance la dosis individual de mantenimiento (usualmente de 3-6 mg/día).

La **dosis inicial para adultos** no deberá exceder los 1.5 mg/día, dividida en 3 dosis. La dosis podrá incrementarse en 0.5 mg cada tres días hasta que se controlen adecuadamente las convulsiones o bien los efectos secundarios impidan otro aumento. La dosis de mantenimiento deberá individualizarse para cada paciente dependiendo de la respuesta. Generalmente es suficiente una dosis de mantenimiento de 3-6 mg por día. La dosis terapéutica máxima para adultos es de 20 mg al día y no deberá excederse.

La dosis diaria deberá dividirse en 3 dosis iguales. Si las dosis divididas no son iguales, la dosis mayor deberá administrarse antes de retirarse a dormir. El nivel de dosis de mantenimiento se alcanza con mayor facilidad tras 1-3 semanas de tratamiento. Una vez que se ha alcanzado el nivel de dosis de mantenimiento, la cantidad diaria puede administrarse como una dosis única en la noche.

Antes de agregar Rivotril® a un régimen anticonvulsivante preexistente, deberá tomarse en cuenta que el uso de anticonvulsivantes múltiples puede resultar en un aumento de efectos adversos.

Tratamiento en trastorno del Pánico

Adultos: la dosis inicial para adultos con trastorno de pánico es 0.25 mg, 2 veces al día (0.5 mg/día).

Después de 3 días puede incrementarse a 0.5 mg dos veces al día (1 mg/día). Deberá hacerse titulaciones subsiguientes a intervalos de 3 días hasta que se haya controlado el trastorno de pánico o hasta el límite por efectos adversos.

La dosis usual de mantenimiento es de 1 mg dos veces al día (2 mg/día). En casos excepcionales puede prescribirse una dosis máxima de 2 mg dos veces al día (4 mg/día).

Una vez que se ha alcanzado la dosis estable, los pacientes deben iniciar con una dosis única al día, preferentemente a la hora de dormir.

Duración del tratamiento: el tratamiento de mantenimiento se recomienda por al menos 12-24 meses y en algunos casos de manera indefinida.

Después de un año de respuesta gradual debe intentarse la interrupción, con un seguimiento estrecho del paciente. Los pacientes reincidentes deberán comenzar nuevamente con la terapia.

El tratamiento deberá discontinuarse gradualmente, disminuyendo la dosis en 0.25 mg cada 3 días hasta que el fármaco se haya retirado por completo.

Instrucciones Especiales de Administración

Epilepsia y Desorden del Pánico

Rivotril® tabletas de 0.5 mg y 2 mg se pueden dividir en mitades iguales (o en cuartos, las de 2 mg) para facilitar la dosificación.

Ancianos: Se debe tomar particular cuidado durante el aumento de dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal: La seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia renal no han sido estudiadas, sin embargo basado en consideraciones farmacocinéticas no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: La seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia hepática no han sido estudiadas. No se tiene información disponible sobre la influencia de la enfermedad hepática en la farmacocinética de clonazepam.

Epilepsia

Rivotril® puede administrarse de manera concomitante con uno o varios agentes antiepilépticos, en cuyo caso deberá ajustarse la posología de cada fármaco para lograr el efecto óptimo.

Como con todos los agentes antiepilépticos, el tratamiento con Rivotril® no podrá detenerse abruptamente, pero deberá reducirse por etapas (ver Efectos Secundarios).

Trastorno de pánico

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de clonazepam para el tratamiento del Trastorno de Pánico en niños no ha sido estudiado.

12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

Síntomas

Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus.

Si estos fármacos se toman solos, ocasionalmente ocurre areflexia, apnea, coma, hipotensión y depresión respiratoria, pero son raramente serios. Si ocurre coma, usualmente ésta dura pocas horas pero el efecto puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más serios en pacientes con enfermedades respiratorias.

Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol.

Tratamiento

Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los síntomas pueden requerir tratamiento sintomático por efectos cardio-respiratorios o efectos del SNC.

La absorción posterior debe ser prevenida usando un método adecuado p. ej, tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes somnolientos es obligatoria la protección de vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo no como una medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil (Lanexat®), un antagonista de las benzodiazepinas. Solo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (como una hora), por lo tanto a los pacientes que se les administró flumazenil (Lanexat®) requerirán monitoreo después de que los efectos desaparezcan. Flumazenil (Lanexat®) debe utilizarse con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej. antidepressivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil (Lanexat®).

ADVERTENCIA

El antagonista de benzodiazepinas Lanexat® (flumazenil) no está indicado en pacientes con epilepsia que han sido tratados con benzodiazepinas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en dichos pacientes puede provocar convulsiones.

13. PRESENTACIONES

Caja con 30 ó 100 comprimidos de 2 mg en envase de burbuja e instructivo.

Caja con 30 comprimidos de 0.5 mg en envase de burbuja e instructivo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Léase instructivo anexo

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia.

Su uso prolongado aun a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

Literatura exclusiva para médicos

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Hecho en México por:

Productos Roche, S.A. de C.V.
Vía Isidro Fabela Nte. No. 1536-B
Col. Parque Industrial
50030, Toluca, México

Según fórmula de:

F. Hoffmann - La Roche, S.A.
Basilea, Suiza

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

81988 SSA II

® Marca Registrada



EL ANSIOLÍTICO QUE **N**
GENERA ANSIEDAD