

OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIPSICÓTICOS EN ESQUIZOFRENIA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

Autores:

Díaz Pires, Antonio David

García Aldana, Irene

Macías Valcayo, Alicia

Ruiz Díaz, Jennifer

Tutor:

González Prieto, Pilar

TRABAJO FIN DE GRADO
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

JULIO, 2014

RESUMEN.

The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ha publicado un informe sobre recomendaciones para hacer un uso óptimo de los antipsicóticos atípicos en cuanto a dosis y asociaciones en esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos.

Se realiza un estudio observacional transversal en un hospital psiquiátrico en 110 pacientes de sexo femenino, de la unidad de larga estancia, con diagnóstico de esquizofrenia y sus diferentes subtipos.

Se estudia la coexistencia de fármacos pertenecientes al grupo NO5A antipsicóticos según clasificación ATC, recogiendo dosis y número de fármacos.

Se estudia la comorbilidad de otras patologías por el consumo de fármacos pertenecientes a los grupos A06 laxantes y grupo N04 antiparkinsonianos según clasificación ATC, como grupos secundarios al tratamiento antipsicóticos.

ÍNDICE

RESUMEN.	1
1. INTRODUCCIÓN.	1
1.1. LA ESQUIZOFRENIA.....	1
1.1.1. DEFINICIÓN Y ETIOPATOGENIA:	1
1.1.2. CLASIFICACIÓN Y SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA	4
1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA	5
1.2 DIAGNÓSTICO ESQUIZOFRENIA	6
1.3 TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA	9
2. OBJETIVO	13
3. MÉTODO	13
4. RESULTADOS	14
5. DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIÓN	21
7. BIBLIOGRAFÍA	21

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. LA ESQUIZOFRENIA

1.1.1. DEFINICIÓN Y ETIOPATOGENIA:

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la esquizofrenia como una enfermedad mental o grupo de enfermedades de causas todavía desconocidas, caracterizada por trastornos del afecto, el pensamiento, la sensorio-percepción, la comunicación y el comportamiento.¹

La esquizofrenia se trata de un trastorno psiquiátrico que se define como la confluencia de varios síntomas psicóticos:

- Síntomas positivos: Estos síntomas suponen un exceso o distorsión de las funciones normales del sujeto tales como: delirios, alucinaciones, catatonia y desorganización.
- Síntomas negativos: aplanamiento afectivo, con anhedonia, alogia (pobreza del habla), abulia (incapacidad para iniciar y mantener actividades dirigidas a un fin y ausencia de motivación para hacer las cosas) y retraimiento. Este último síntoma incluye ausencia de respuestas emocionales, apatía, respuestas demoradas y muy breves en la conversación y falta de gozo en las actividades placenteras.
- Síntomas afectivos: disforia, depresión, autolisis. La clínica depresiva puede aparecer en cualquier fase de la evolución de la enfermedad, tanto en primeros episodios como en pacientes crónicos, ya sea en episodios agudos o en periodos estables de la enfermedad.
- Síntomas cognitivos: Las áreas en las que hay consenso sobre el menor rendimiento de estos pacientes son la capacidad de abstracción y función ejecutiva, atención, memoria y lenguaje. Se ha confirmado que los déficits cognitivos que aparecen en el primer episodio pueden predecir el grado de funcionamiento y adaptación social a largo plazo.²

Finalmente, habría que resaltar que la presencia de un síntoma no asegura que la persona padezca la enfermedad; por eso, su diagnóstico se basa en criterios clínicos. En cuanto a la etiopatogenia, la esquizofrenia a día de hoy se considera un trastorno poligenético y multifactorial, en donde no están claros los genes relacionados con esta fisiopatología.³

A continuación se mencionan los factores etiológicos más frecuentes de esquizofrenia según las últimas investigaciones.

a. Hipótesis genéticas.

La explicación más aceptada es el modelo de vulnerabilidad ante el estrés y una susceptibilidad de base neurológica. El riesgo de padecer la enfermedad es mayor entre los familiares cercanos que en la población en general, lo cual evidencia la existencia de factores genéticos.

b. Hipótesis bioquímica.

En la esquizofrenia las vías implicadas en el desajuste de la neurotransmisión son varias, principalmente la vía dopaminérgica, aunque también participan neurotransmisores o neuropéptidos como la serotonina, noradrenalina, glutamato, el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

La *teoría dopaminérgica* sugiere que el desarrollo de síntomas esquizofrénicos, al menos parcialmente, se debe a una hiperactividad funcional del sistema dopaminérgico cerebral. Numerosos estudios relacionan la dopamina con esta patología; la mayoría de los fármacos antipsicóticos bloquean los receptores D2 postsinápticos, estimulando así el sistema dopaminérgico, agravando el estado psicótico. Los hallazgos post-mortem de pacientes esquizofrénicos muestran un aumento de la densidad de receptores dopaminérgicos en el encéfalo. Sin embargo, esta teoría es insuficiente para dar una respuesta a tan compleja enfermedad.

La *teoría serotoninérgica* explica que los receptores 5-HT₂ ejercen un efecto modulador sobre las neuronas dopaminérgicas en la corteza frontal. Existen evidencias de que la acción de algunos antipsicóticos atípicos puede venir dada por la combinación de un fuerte efecto anti-5HT₂ y un efecto anti-D2 más débil.

También se ha relacionado con una hipofunción del sistema de neurotransmisión por *glutamato*, a través del bloqueo no competitivo del canal iónico del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA).⁴

c. Hallazgos neurológicos.

Gracias a la neuroimagen y estudios con técnicas estructurales como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) se ha constatado la existencia de: dilatación ventricular, ensanchamiento de los surcos, atrofia cerebral, disminución del tamaño de los lóbulos temporal y frontal, así como del hipocampo y aumento de los ganglios basales.

Las conclusiones se han centrado en la hipótesis de la hipofrontalidad, que se asocia al predominio de síntomas negativos. La participación del lóbulo frontal se ha visto ampliada al tálamo y cerebelo, lo cual evidencia que la esquizofrenia es una enfermedad que afecta a múltiples circuitos cerebrales.

A su vez, se han apreciado anomalías en los potenciales evocados y movimientos oculares lentos, lo cual sugiere un deterioro de la transmisión neurosensorial y la regulación de ésta, situada en el circuito córtico-pálido-talámico.

d. Factores psicosociales.

No se conoce con exactitud el tipo de estrés psicoambiental que tiene más probabilidades de causar la descompensación psicótica. Sin embargo, se vincula el tipo de familia al pronóstico de la enfermedad, siendo aquellas en las que se refleja un alto nivel de hostilidad e incomprensión las más comunes.

e. Otras teorías etiopatogénicas.

En último lugar, cabría mencionar otras teorías etiopatogénicas que se han barajado a lo largo de la historia: autoinmune, vírica y endocrina.

La hipótesis autoinmune afirmó que la taraxeina representaba una fracción específica de las inmunoglobulinas de los pacientes esquizofrénicos, pacientes que producirían un antígeno en las áreas septales del cerebro.

Más tarde se planteó la posibilidad de una etiología vírica manifestándose la enfermedad en personas predispuestas genéticamente. La hipótesis es sugerente en el sentido de que estos virus pueden estar asintomáticos durante toda la vida.

Ciertos hallazgos apuntan que existen alteraciones endocrinas, observándose una función hipotálamo-hipofisaria deprimida causando un patrón prepuberal. Debido a que las catecolaminas estimulan a los factores liberadores de FSH, LH y GH e inhiben la prolactina y la insulina, se puede concluir que la función catecolaminérgica a nivel hipotalámico es deficitaria.²

1.1.2. CLASIFICACIÓN Y SUBTIPOS DE ESQUIZOFRENIA

A pesar de las características comunes que definen al paciente esquizofrénico, según el Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR) encontramos cinco subtipos de enfermedad.

- Esquizofrenia paranoide: Se trata de la más frecuente, donde las ideas delirantes y alucinaciones paranoides más características son las siguientes:

- a) Ideas delirantes de persecución, de referencia, de celos, genealógicas, de tener una misión especial o de transformación corporal.
- b) Voces alucinatorias que increpan al enfermo dándole órdenes, o alucinaciones auditivas sin contenido verbal, por ejemplo, silbidos, risas o murmullos.
- c) Alucinaciones olfatorias, gustatorias, sexuales y de otro tipo de sensaciones corporales. Pueden presentarse también alucinaciones visuales, aunque rara vez dominan.

- Esquizofrenia desorganizada o hebefrénica: es frecuente el comportamiento irresponsable e imprevisible y los manierismos (movimientos inconexos en la persona). Además de las alteraciones afectivas y de la voluntad, destaca el trastorno del pensamiento.

- Esquizofrenia catatónica: Presencia de trastornos psicomotores graves, que varían desde la hipercinesia al estupor o de la obediencia automática al negativismo. Otra característica llamativa de este trastorno es la excitación intensa.

- Esquizofrenia indiferenciada: Conjunto de trastornos que satisfacen las pautas generales para el diagnóstico de esquizofrenia pero que no se ajustan a ninguno de los tipos anteriormente descritos o presentan rasgos de más de uno de ellos, sin que haya un claro predominio de uno en particular.
- Esquizofrenia residual: Estado crónico del curso de la enfermedad esquizofrénica, en el que se ha producido una clara evolución progresiva desde los estadios iniciales hacia los estadios finales. Está caracterizada por la presencia de síntomas "negativos" y de deterioro persistente, aunque no necesariamente irreversible.²

1.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

Estudios epidemiológicos muestran que la incidencia de este trastorno se sitúa entre 7 y 20 casos por cada 100.000 habitantes y año. Esta variabilidad es debida al hecho de que el diagnóstico de esquizofrenia, bien en sentido estricto o de manera más amplia, incluye otros trastornos.

Se admite una prevalencia del 1% en la población general a lo largo de la vida, lo que supone unos 400.000 pacientes esquizofrénicos en España y alrededor de 52 millones de personas en todo el mundo.

El pico de incidencia en hombres está entre 15 y 24 años de edad, sin embargo en mujeres ocurre entre los 25 y los 34 años. Rara vez aparece en la infancia o después de los 40 años, pero algunos estudios indican que el 13% de los pacientes con esquizofrenia presenta las primeras manifestaciones en la quinta década de la vida, el 7% en la sexta y el 3% en la séptima o después.

Es importante resaltar también que la probabilidad de suicidios en esta enfermedad oscila entre un 18 y un 55%, siendo éstos más frecuente en varones y en menores de 30 años.⁴

De hecho, la OMS incluye esta enfermedad entre las 10 que más discapacidad producen en la población adulta.¹

1.2 DIAGNÓSTICO ESQUIZOFRENIA

El diagnóstico de la esquizofrenia se basa en la observación de signos y síntomas del paciente, así como en el conocimiento de sus vivencias y antecedentes desde todas las fuentes posibles: familia, amigos, vecinos, trabajo. No existen pruebas de laboratorio ni exámenes clínicos que ayuden a establecer el diagnóstico, solo son de utilidad para descartar otras enfermedades.

Actualmente existen dos manuales de criterios diagnósticos que, en lo esencial, son muy similares, y tienen por objeto permitir un registro estadístico más o menos fiable, contribuyendo a mejorar la comunicación entre profesionales. Estos manuales son el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría⁵ y, la Clasificación internacional de las enfermedades (CIE)⁶ de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Para cumplir los criterios diagnósticos de la esquizofrenia, según el DSM, deben persistir signos continuos durante al menos 6 meses; si la duración es menor, hablaríamos de otros tipos de trastornos psicóticos. Este periodo de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el criterio A del DSM (o menos, si se ha tratado con éxito) y puede incluir periodos de síntomas prodrómicos y residuales.

Los criterios manejados por el DSM serán definidos a continuación.

- Criterio A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

1. ideas delirantes
2. alucinaciones
3. lenguaje desorganizado
4. comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
5. síntomas negativos

Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.

- Criterio B. Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno.

- Criterio C. Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

- Criterio D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: éstos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

- Criterio E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

- Criterio F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).⁷

Por su parte, los Criterios diagnósticos para esquizofrenia de la CIE⁸ son los siguientes:

a.	Eco, robo, inserción del pensamiento o difusión del mismo.
b.	Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad.
c.	Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre ellas sobre el enfermo o que proceden de otra parte del cuerpo
d.	Ideas delirantes persistentes que no son adecuadas a la cultura del individuo
e.	identidad religiosa o política, capacidad y poderes sobrehumanos
f.	Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no estructuradas y fugaces sin contenido afectivo claro.
g.	Bloqueos en el curso del pensamiento, que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos.
h.	Manifestaciones catatónicas, tales como excitación, posturas características o flexibilidad cérea, negativismo, mutismo, estupor.
I	Síntomas "negativos" tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, etc.
j.	Pérdida de interés, falta objetivos, ociosidad, estar absorto y aislamiento social.

El paciente debe presentar como mínimo un síntoma muy evidente, dos o más si son menos evidentes, de cualquiera de los criterios del a al d, o síntomas de por lo menos dos de los grupos del e al i, presentes la mayor parte del tiempo durante un período de un mes o más. De igual manera el diagnóstico de esquizofrenia según CIE no debe hacerse en presencia de trastorno esquizoafectivo, estado de ánimo alterado, consumo de sustancias, y presencia de otras enfermedades.

Durante el proceso diagnóstico de la esquizofrenia, se realizan una serie de pruebas y exploraciones clínicas, como son la realización de una historia clínica (anamnesis), exploración física, hemograma, exploraciones complementarias del cerebro: como, por ejemplo, una electroencefalografía (EEG) y estudios de imagen (RM, TC).

En el diagnóstico de la esquizofrenia además de los criterios de clasificación anteriormente mencionados existen métodos clínicos más específicos como es el PANSS que consiste en una escala de los Síndromes Positivo y Negativo en donde se valora la sintomatología de los pacientes con esquizofrenia. Se evalúan cinco factores: negativo, positivo, excitación, ansiedad/depresión y desorganización (o cognitivo).⁹

1.3 TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

En la actualidad, el tratamiento de la esquizofrenia supone una doble línea de acción: los fármacos antipsicóticos neurolépticos y la terapia psicosocial. Como tratamiento de segunda elección, puede usarse la terapia electroconvulsiva.¹⁰

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Los inicios en el tratamiento de esquizofrenia se centraban en la utilización del Shock producido por un agente externo, que inducía coma y convulsiones.

En 1949, Egas Moniz, neurocirujano portugués, descubre el valor terapéutico de la lobotomía prefrontal en determinadas psicosis. La intervención es un procedimiento quirúrgico por el cual se seccionan fibras nerviosas de la región frontal del cerebro, desconectando la corteza frontal del resto del cerebro. El procedimiento consiste en perforar el cráneo e introducir instrumentos especiales para seccionar las fibras nerviosas del lóbulo frontal. En la década de 1960 con el desarrollo de los fármacos antipsicóticos, la lobotomía es erradicada e incluso considerada por la comunidad psiquiátrica como una “práctica barbárica”, llegando a declararse ilegal en varios países.

Estas técnicas iban acompañadas de otras psicoanalíticas, que permitían un amplio control sobre el paciente, generalmente hospitalizado.

Avances en psicofarmacología permitieron el paso de un tratamiento hospitalario y de internamiento a poder tratar a los pacientes a nivel ambulatorio.

En 1952 se introdujo la Clorpromazina como el primer antipsicótico empleado en humanos, en un paciente maníaco en el Hospital militar Val de Grace de París. Se usó asociado a un opiáceo (petidina), un barbitúrico (pentotal) y terapia electroconvulsiva.

Más tarde, el Haloperidol fue introducido por Paul Janssen, constituyendo una revolución en los tratamientos y, hasta hoy muy utilizado.

Hoy en día, sabemos que la esquizofrenia requiere un tratamiento pluridisciplinar con intervenciones farmacológicas, sociales, legales, psicológicas y educativas.

Para elegir el adecuado tratamiento se debe considerar la fase en la que se encuentra el sujeto (aguda, de estabilización o residual) y sus características personales en un momento concreto.²

TERAPIA PSICOSOCIAL: TRATAMIENTO PSICOLÓGICO:

El objetivo fundamental de este tipo de tratamientos es la adquisición de conciencia de la enfermedad (insight), mejorar la capacidad funcional o la interacción social de los pacientes.¹¹

Consta de numerosas terapias, entre las que encontramos:

- Rehabilitación psicosocial: incluye 3 fases: evaluación, planificación e intervención.
- Psicoterapia grupal
- Psicoterapia individual
- Terapia cognitivo-conductual
- Psico-educación familiar.

El tratamiento psicológico y rehabilitador actúa como un excelente complemento, pero no incide sobre la causa nuclear de la esquizofrenia, por lo que es necesaria la implantación de un tratamiento farmacológico.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO: es la base principal e insustituible en el tratamiento de esquizofrenia en todas sus formas y fases.

A. *TEC: Terapia electroconvulsiva:*

La terapia electroconvulsiva (TEC) consiste en la inducción de una crisis convulsiva con fines terapéuticos, mediante la administración de un estímulo eléctrico (shock) de frecuencia variable a través de electrodos aplicados al cuero cabelludo.

Es un tratamiento de segunda elección en esquizofrenia. Muy eficaz en las formas agudas de la enfermedad, en la esquizofrenia catatónica y en pacientes con síntomas afectivos asociados.¹²

B. Terapia farmacológica: fármacos antipsicóticos:

Los agentes antipsicóticos son considerados el tratamiento de elección en pacientes con esquizofrenia, tanto en la fase aguda como en el tratamiento de mantenimiento.¹³

En la actualidad existe un amplio debate sobre las diferencias de eficacia entre los distintos fármacos de este tipo, estableciendo el balance beneficio/riesgo y sus diversos perfiles de acción.

La acción principal de todos los fármacos antipsicóticos es el bloqueo de los receptores dopaminérgicos; ya que la hiperdopaminergia presináptica se relaciona con la psicosis en la esquizofrenia. De los neurolépticos de primera generación o clásicos, se pasó al desarrollo de los antipsicóticos atípicos.¹⁴

El concepto de atipicidad de un antipsicótico se basa, en la actualidad, en una descripción farmacodinámica preclínica y clínica de los efectos de la clozapina; y desde el punto de vista clínico, en la capacidad limitada de producción de efectos extrapiramidales por parte de los atípicos.

- Antipsicóticos clásicos o neurolépticos: Clorpromazina, Haloperidol...son eficaces para la reducción de síntomas positivos (alucinaciones, delirios...), por lo que su eficacia es solo parcial.

Ensayos clínicos sustentan limitaciones de los antipsicóticos clásicos:

- Respuesta inadecuada entre el 20-40% de los pacientes.
- Escasa eficacia sobre los síntomas negativos y sobre el comportamiento cognitivo.
- No revierten el trastorno cognitivo de la esquizofrenia.
- Altas tasas de recaída (35%)
- Frecuente desarrollo de efectos extrapiramidales: parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía.
- Elevadas tasas de abandono terapéutico por efectos adversos.¹⁵

La hipótesis dopaminérgica es insuficiente para explicar la fisiopatología de la esquizofrenia, por lo que las investigaciones llevaron al desarrollo de nuevos antipsicóticos que incluyeran, además, otras vías de actuación.

- Antipsicóticos atípicos: Quetiapina, Clozapina, Olanzapina, Risperidona, Amisulprida.

Además de actuar sobre los síntomas positivos actúan sobre los negativos, cognitivos, afectivos y sobre el control de impulsos, mostrando así un marco de acción más amplio que los clásicos, aunque la magnitud del efecto no sea muy elevada.

La base farmacológica que sustenta las demostraciones clínicas, se basa en que los antipsicóticos atípicos bloquean el receptor de dopamina D2 de modo “transitorio”, lo que permite que su actividad antipsicótica sea equivalente a la que se conseguía con el bloqueo permanente de los clásicos, pero evitan los extrapiramidalismos. Esta unión transitoria se explica de forma farmacodinámica a través del aumento de la velocidad de disociación del receptor.

Los nuevos antipsicóticos ejercen su acción sobre otros grupos de receptores, entre los que se encuentran los receptores de serotonina, consiguiendo limitar los efectos no deseados.

Aunque existan diferencias en lo referente a potencia, propiedades farmacológicas y capacidad de inducción de efectos adversos entre típicos/atípicos, los clásicos han demostrado igual eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos y en la prevención de recurrencias.¹⁶

Como podemos ver, las variables que condicionan la respuesta terapéutica a los fármacos antipsicóticos son numerosas, por lo que en la práctica clínica habitual son muy frecuentes las guías clínicas de consenso, dirigidas desde sociedades científicas.²

Los tratamientos farmacológicos deben ser introducidos con precaución, siempre intentando utilizar la menor dosis inicial, para minimizar los efectos secundarios mientras se busca el beneficio.

Por las características diferenciales y su perfil receptorial y bioquímico, se recomienda siempre el uso de antipsicóticos atípicos como primera elección, dada su mejor tolerabilidad y su menor riesgo de discinesias tardías. A largo plazo, se puede considerar el cambio de la pauta farmacológica, si existen fluctuaciones en el balance beneficio/riesgo por aumento de peso, efectos secundarios sexuales o en otras variables,

que normalmente se asocian al uso de atípicos. En estas situaciones, el uso de un antipsicótico clásico es una opción a considerar.

La adherencia al tratamiento y la cumplimentación farmacológica son, en la esquizofrenia, necesarias para alcanzar el efecto deseado. Es un problema que intentó solucionarse con los antipsicóticos clásicos en formulación intramuscular DEPOT, aunque se presentan problemas farmacocinéticos y mala tolerabilidad local y sistémica.

Finalmente, cabe destacar que para determinar el tratamiento idóneo en esquizofrenia es necesario un estudio de la relación beneficio/riesgo individualizada en cada paciente, incluyendo manifestaciones clínicas, factores de susceptibilidad genética y correlaciones entre genotipo y endofenotipo. Cada paciente constituye un escenario diferente para el cual tenemos que encontrar el agente antipsicótico más adecuado.

2. OBJETIVO

El principal objetivo de la atención farmacéutica es mejorar la calidad del servicio al paciente, garantizando la terapéutica más idónea, maximizando los efectos beneficiosos de los fármacos y minimizando los efectos indeseables. Además, se ayuda a reducir los gastos que genera el cuidado del paciente.

Por este motivo, se propone estudiar la prescripción psiquiátrica de diferentes tipos de esquizofrenia, ingresados en un hospital psiquiátrico en unidades de larga estancia, para optimizar el tratamiento, en cuanto a dosis y politerapia de antipsicóticos de acuerdo a las revisiones bibliográficas más documentados, en concreto el protocolo sobre el uso de antipsicóticos de The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).¹⁷

3. MÉTODO

Se realiza un estudio observacional transversal en un hospital psiquiátrico en 110 pacientes de sexo femenino, de la unidad de larga estancia del hospital (un mínimo de 2 años de internamiento), con diagnóstico de esquizofrenia y sus diferentes subtipos. Se diferencian dos grupos de análisis, en función de la edad de las pacientes: menores de 50 años (grupo 1) y mayores de 50 años (grupo 2). La media de edad del grupo 1 es de

42 años, con una desviación estándar de 6; mientras que la media de edad del grupo 2 es de 64 años, con una desviación estándar de 9. El cumplimiento terapéutico, se valora en un 100 % por disponer de un sistema de unidosis implantado.

Se estudia la coexistencia de fármacos pertenecientes al grupo NO5A según clasificación ATC, recogiendo dosis y número de fármacos.¹⁸ De este modo, se pudo conocer el número de antipsicóticos prescritos, asociaciones y ranking de antipsicóticos; que se contrasta con guías clínicas actuales e informes de optimización de antipsicóticos de la agencia Canadiense de medicamentos.¹⁷

Para complementar la información, se analiza la comorbilidad de otras patologías en las pacientes. Se recogen datos acerca del consumo de fármacos pertenecientes a los grupos A06 laxantes y N04 antiparkinsonianos, como grupos secundarios al tratamiento de antipsicóticos.

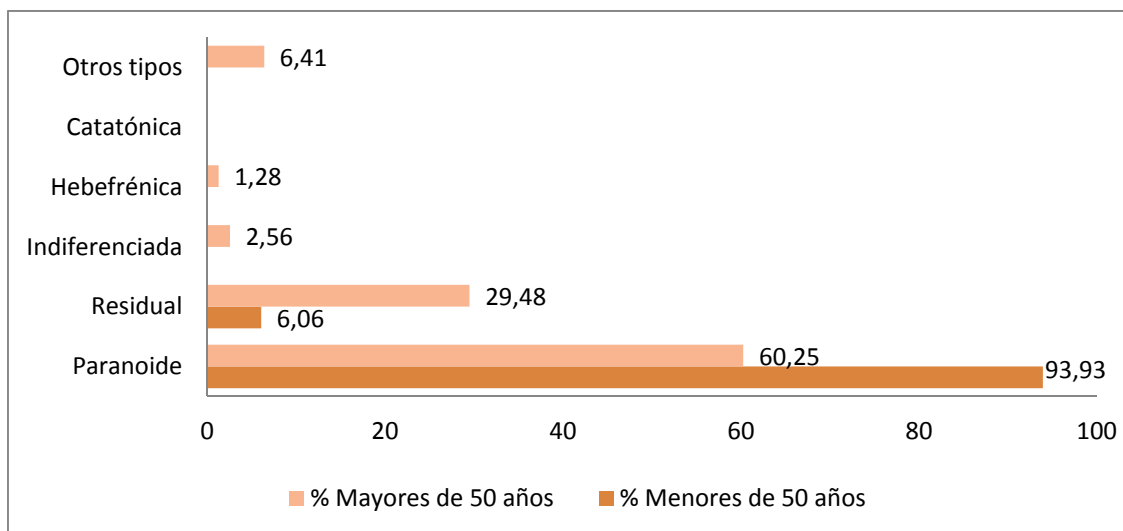
Los datos son procesados mediante Microsoft Excel® para generar los resultados estadísticos y expresarlos en forma de gráficos y tablas.

4. RESULTADOS

Los resultados que se obtienen en cuanto al tipo de esquizofrenia de los pacientes muestran una diferencia significativa, sobretodo en el primer grupo de edad. El 94% de las pacientes de menos de 50 años, son diagnosticadas con esquizofrenia paranoide, más característica de etapas tempranas de la patología; y sólo el 6% con esquizofrenia residual.

En contraste con el grupo anterior, las pacientes mayores de 50 años muestran mayor variabilidad en los tipos de enfermedad. La paranoide sigue siendo la esquizofrenia más común con un 60,25%, seguida de la residual con un 29,48%. Aunque aparecen nuevas clases como hebefrénica o indiferenciada, sus porcentajes son mucho menores y por tanto, de menor importancia para el análisis estadístico.

Los tipos de esquizofrenia por rango de edad, se presentan en la Gráfica 1.



Gráfica 1. Tipos de esquizofrenia por grupo de edad.

Se analiza la prescripción individualizada de cada paciente, para determinar cuántos pacientes están bajo monoterapia o bien, bajo politerapia de 2 o 3 antipsicóticos. A su vez, establecemos el ranking de los fármacos de este tipo y asociaciones más comunes.

Se prescribe monoterapia en un 27,3% de las pacientes menores de 50 años y en un 46,2% en mayores de 50 años.

La politerapia supone un 45,5% tanto en el primer rango de edad como en el segundo.

Mientras que en las pacientes mayores de 50 no se prescriben 3 antipsicóticos, en las menores de 50 observamos un 27,3%; es decir, el mismo porcentaje que monoterapia en este grupo.

El ranking de los fármacos más usados en el tratamiento de la esquizofrenia, se encabeza con la Clozapina. Los porcentajes de ambos grupos de edad (77,8% y 47,22%) confirman la tendencia mundial y las guías clínicas¹⁹, que establecen la Clozapina como fármaco de elección en el tratamiento de esquizofrenia. Este primer tratamiento se modifica en función de su efectividad, por lo que aparecen porcentajes bastante altos de otros neurolépticos comunes como son Olanzapina, Zuclopentixol y Risperidona.

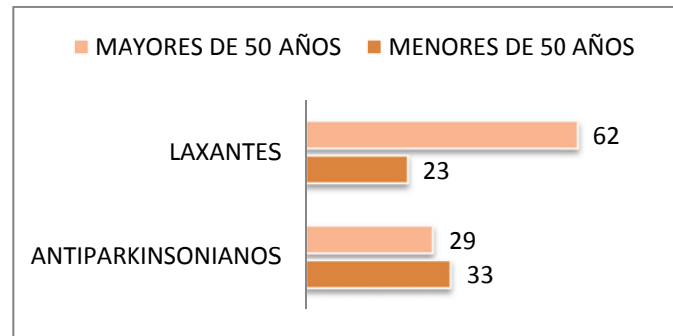
Se recurre a la politerapia de forma común, aunque no se considere tratamiento de elección, para fomentar el efecto coadyuvante de los distintos antipsicóticos por su acción en diferentes receptores. Las asociaciones más usadas son Clozapina + Amisulprida, Clozapina/Clotiapina + Risperidona y Clozapina + Zuclopentixol. Se observa de nuevo, la superioridad del uso de la Clozapina frente al resto de fármacos. En las tablas dispuestas a continuación, se presentan los porcentajes de los tratamientos más repetidos en las pacientes sometidas a estudio.

MENORES DE 50 AÑOS					
1	%	2	%	3	%
Antipsicótico	total	Antipsicóticos	total	Antipsicóticos	total
9 pacientes	27,3	15 pacientes	45,5	9 pacientes	27,3
Fármaco	%	Fármaco	%	Fármaco	%
Clozapina	77,8	Clozapina + Amisulprida	46,7	Olanzapina + Haloperidol + Otro	37,5
Olanzapina	16,7	Clozapina + Risperidona	13,3	Olanzapina +Zuclopentixol +Otro	25
Zuclopentixol	16,7	Clozapina +Zuclopentixol	13,3		
		Otras asociaciones	26,6		

MAYORES DE 50 AÑOS					
1	%	2	%	3	%
Antipsicótico	total	Antipsicóticos	total	Antipsicóticos	total
36 pacientes	46,2	32 pacientes	45,5	9	11,1
Fármaco	%	Fármaco	%		
Clozapina	47,22	Clozapina + Amisulprida	28,12		
Risperidona	16,66	Clotiapina + Risperidona	9,375		
Olanzapina	8,33	Clozapina +Zuclopentixol	6,25		
		Otras asociaciones	56,25		

Tabla 1. Análisis porcentual de los antipsicóticos en las prescripciones de pacientes.

Generalmente, la esquizofrenia va asociada a otras enfermedades que surgen como consecuencia a los efectos secundarios que los fármacos neurolépticos producen. Para ello, las prescripciones de pacientes incluyen otros fármacos como laxantes y antiparkinsonianos. De las 110 pacientes 85 tienen prescripción de laxantes y 62 de antiparkinsonianos.



Gráfica 2. Total de pacientes medicados con laxantes y antiparkinsonianos.

La Tabla 2 muestra los antiparkinsonianos y laxantes secundarios al tratamiento con antipsicóticos, que son utilizados en las pacientes. Se indica el porcentaje respecto al total de antiparkinsonianos y laxantes, respectivamente, para comprobar el de uso más común.

Como antiparkinsoniano se prescribe en todos los casos Biperideno, en diferentes concentraciones, por su demostrada efectividad.

En el caso de los laxantes, encontramos diferentes tipos, ya que la actividad de cada uno de ellos varía significativamente en función de las características personales. Cabe destacar los amplios porcentajes alcanzados por la Lactulosa y Movicol.

MENORES DE 50 AÑOS			MAYORES DE 50 AÑOS		
	Nº pacientes	%		Nº pacientes	%
Antiparkinsoniano			Antiparkinsoniano		
Biperideno 2 mg	19	59,09	Biperideno 2 mg	14	48,27
Biperideno 4 mg	14	40,91	Biperideno 4 mg	15	51,72
TOTAL	33	100	TOTAL	29	99,99
Laxante			Laxante		
Lactulosa	12	52,17	Lactulosa	23	43,54
Movicol	5	21,74	Movicol	14	22,58
Enema Casen	1	4,34	Enema Casen	7	11,29
Parafina líquida	1	4,34	Parafina líquida	6	9,67
Ispágula	4	17,39	Ispágula	7	11,29
Glicerol	0	0	Glicerol	1	1,61
Total	23	99,98	Total	62	99,98

Tabla 2. Análisis porcentual de pacientes medicados con antiparkinsonianos y laxantes según tipos de ellos.

5. DISCUSIÓN

La esquizofrenia, como muchas de las enfermedades mentales, no tiene un origen conocido ni perfectamente definido. Al mismo tiempo, existen numerosas complicaciones a la hora de establecer el diagnóstico, cambiando éste con el transcurso de la enfermedad. Como indican los datos, la mayor parte de los pacientes esquizofrénicos presentan esquizofrenia paranoide en las etapas tempranas, y su clasificación cambia con el paso de los años. Salvo en casos excepcionales, en las últimas etapas de la vida, el paciente deja de sufrir episodios paranoides y alucinaciones, pasando a un estado residual de la enfermedad, en el que los síntomas negativos son los más significativos.

En el presente texto, se persigue el objetivo de optimizar el tratamiento que reciben los pacientes esquizofrénicos, de acuerdo a las últimas revisiones bibliográficas. La práctica basada en la evidencia sostiene el uso de la monoterapia antipsicótica como aquella que contribuye a un mejor equilibrio entre los riesgos y beneficios, especialmente en el tratamiento de primera línea de la esquizofrenia.²⁰ Esto contrasta con la práctica clínica real, en la que los psiquiatras tienden a emplear la politerapia debido a la falta de control de la impulsividad, agresividad, violencia y demás manifestaciones psicopáticas.²¹

Mientras que la mayoría de combinaciones incrementan los efectos secundarios, existen algunas evidencias de los beneficios de ciertas asociaciones, de ahí que los datos demuestren altos porcentajes de pacientes con tratamiento en combinación. La aplicación de politerapia ayuda a reducir los síntomas psicóticos en pacientes con dificultad para ser tratados con monoterapia estándar de antipsicóticos y que necesitarían una mayor dosis total de medicación, en ocasiones, superior a la dosis máxima.^{22,23}

La introducción de la politerapia parece estar relacionada con la gravedad de la enfermedad, resistencia al tratamiento y hospitalización de pacientes. Con motivo de la optimización se procura que, al aumentar la edad, la monoterapia sea más frecuente, para evitar así los efectos bilaterales, que suponen mayor riesgo para la salud en personas de edad avanzada.

Por lo tanto, es necesario mencionar la tendencia general a iniciar el tratamiento con monoterapia, cambiando éste en función de la pérdida de eficacia, tolerancia o falta de cumplimiento. Contrastando nuestros resultados con estudios realizados en diferentes países, se concluye que sería conveniente un cambio de los pacientes a monoterapia, inducido de forma gradual y con un control exhaustivo de variables como: peso, episodios psicóticos, actividades sociales, relaciones personales y comportamientos agresivos.²⁴ Se ha demostrado que debería ser prescrito el mínimo de dosis de antipsicóticos efectiva, encontrándose ésta entre los 300-1000 mg de equivalentes de clorpromazina por día. Ciertos profesionales médicos han desarrollado simples guías y protocolos para llevar a cabo reducciones en las dosis, con el objetivo de disminuir la politerapia sin que los pacientes tengan recaídas. Se puede, por tanto, determinar que la politerapia en pacientes de larga estancia, debe ser suavemente reducida gracias a una correcta valoración clínica y monitorización. Los psiquiatras deben aumentar su confianza en estos protocolos para llevar a cabo la disminución de antipsicóticos. Se ha visto que el personal de hospital y los pacientes expresan satisfacción con dichas intervenciones. Además, esto conlleva un ahorro altamente significativo para el Sistema Nacional de Salud.^{17,25}

Muchos de los antipsicóticos estudiados no son antagonistas selectivos dopaminérgicos, sino que bloquean otros receptores, como los muscarínicos o los serotoninérgicos. Ésta es una de las razones por las cuales, los antipsicóticos presentan numerosos efectos secundarios. Entre éstos se encuentran los efectos extrapiramidales, que aparecen como resultado del bloqueo D₂ a nivel de las vías nigroestriales.²⁶ En función de si la aparición es aguda o tardía, tenemos distonías, de aparición aguda, que suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento, y son reversibles con la retirada de la medicación, aunque con la administración de anticolinérgicos centrales se eliminan estos efectos motores. Por otro lado tenemos las disquinesias de aparición tardía que se desarrollan después de años o meses de tratamiento y es uno de los principales problemas del tratamiento con antipsicóticos. Se asocia con un aumento de los receptores D₂ (hipersensibilidad) a nivel del estriado. No desaparece con la retirada de la medicación.

Por su parte los efectos anticolinérgicos aparecen a nivel periférico, y bloquean los receptores muscarínicos, desencadenando efectos tales como sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento. En estos pacientes, el uso de laxantes para el tratamiento del estreñimiento provocado por el bloqueo colinérgico es elevado.²⁷

En cuanto a los efectos endocrinos, la dopamina actúa a nivel de la adenohipófisis, inhibiendo la secreción de prolactina por las células lactotropas por lo que los antipsicóticos, al bloquear los receptores D₂, pueden producir un aumento en la secreción de prolactina dando lugar a la aparición de galactorrea, ginecomastia, disfunción sexual y amenorrea en mujeres.²⁸

A su vez los efectos cardiovasculares observados en los pacientes tratados con antipsicóticos producen una elevación del segmento QT del electrocardiograma, apareciendo arritmias ventriculares tipo “Torsades de Pointes” relacionadas con la muerte súbita de los pacientes.²⁹

Cabría destacar el síndrome neuroléptico maligno, de carácter idiosincrático, que se caracteriza por la aparición súbita de hipertermia, rigidez muscular y la alteración del estado de conciencia en los pacientes, pudiendo llegar a ser mortal.

Ganancia de peso: se ha observado que el uso de antipsicóticos, promueve el aumento de peso. Parece ser que este efecto está mediado por la activación de la Proteína quinasa activada por AMP (AMPK) hipotalámica mediada por el receptor H1.³⁰ Este aumento de peso, lleva a que muchos pacientes en tratamiento con antipsicóticos, desarrollen diabetes mellitus tipo II (DM II).³¹

Entre los efectos secundarios menos frecuentes aunque potencialmente fatal se encuentra la agranulocitosis sobre todo en tratamientos con clozapina. De igual manera se observa el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) donde algunos antipsicóticos, estimulan la secreción de vasopresina (ADH), dando lugar a una hiponatremia.^{32,33,34} También la hipotensión ortostática y sedación por efecto del bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos y de los receptores H1, respectivamente.

6. CONCLUSIÓN

La posología de los tratamientos antipsicóticos se debe prescribir con información sobre la efectividad máxima de las moléculas y en la dosis a la cual se comienza a incidir negativamente sobre el estado de salud del paciente.

The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)¹⁷ lleva décadas de ventaja en la promoción del uso adecuado de los medicamentos con respecto a las publicaciones españolas, cuyo objetivo es optimizar los beneficios, en términos de salud.

Sería perfecto disponer de más estudios de polifarmacia y combinaciones de antipsicóticos para poder resolver el paradigma del tratamiento de la esquizofrenia, en el que a pesar estar desaconsejada, la asociación de fármacos es frecuente. Por otro lado es poco probable que se lleven a cabo estos estudios debido a cuestiones éticas e impedimentos pragmáticos para la realización de estudios de este tipo.

7. BIBLIOGRAFÍA

¹ World health organization, WHO. www.who.int [consultado día 22.04.2014]

² López-Muñoz F, Molina Martín JD, Álamo González C. Terapéutica de la esquizofrenia y de otras formas de psicosis. En: Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 241-262.

³ Macarena Celina Cáceres León. Farmacoepidemiología y farmacogenética de la esquizofrenia. [Tesis Doctoral]. Badajoz: Servicio Extremeño de Salud, Universidad de Extremadura ; 2006.

⁴ López Castellano A., Villagrasa V., Moreno L. Manual de Farmacología: Guía para el uso racional del medicamento. 2ª ed. Elsevier España, 2011.

⁵ López Ibor Aliño, Juan J, Valdés Migar M. DMS-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. Barcelona. Masson. 2002

⁶ World Health Organization [internet]. 1989 [actualizado 2010; citado 26/04/2014]. Disponible en: http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf?ua=1

⁷ Clasificación de trastornos mentales CIE 10. Criterios de la OMS (Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud). Disponible en: http://www.psicomed.net/cie_10/cie10_F20-F29.html

⁸ Organización Panamericana de Salud [internet]. CIE10: Edición electrónica de la CIE-10 Vols. 1,2 y 3. 8ª edición. Washington, D.C. 2009. [actualizado 01/05/2010; citado 26/04/2014]. Disponible en: https://ecie.maps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_10_2008.html

⁹ By Kay, Stanley R, Flszbein Abraham, Opfer Lewis A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. Bulletin [internet], Vol 13(2), 1987, 261-276. Disponible en: <http://psycnet.apa.org/index.cfm?fa=buy.optionToBuy&id=2005-09726-007>

¹⁰ Janssen. www.janssen.es/salud/neurociencia/esquizofrenia [consultado día 14.04.2014]

¹¹ Ros S., Ros E., Casanova N. Visión global de la enfermedad: Esquizofrenia – Aripiprazol. Drug in context. 2013; 1: 1-8.

- ¹² Tharyan P., Adams CE. Terapia electroconvulsiva para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- ¹³ Álamo C, Cuenca E, López-Muñoz, García-García p. Neurolépticos y antipsicóticos. Aspectos farmacológicos de la evolución del tratamiento de la esquizofrenia. En: Chinchilla A (ed.). Nuevas generaciones en neurociencias. Las esquizofrenias. Sus hechos y valores clínicos y terapéuticos. Barcelona: Elsevier Masson; 2007. Pp. 343-401.
- ¹⁴ Centro Chocrane Iberoamericano. Es.cochrane.org [consultado día 25.04.2014]
- ¹⁵ López-Muñoz F., et al. Mapping the scientific research on atypical antipsychotic drugs in Spain: a bibliometric assessment. *Actas Esp Psiquiatr* 2013;41(6):349-60
- ¹⁶ Yen-Li Goh, Kok Han Seng, Alex Su Hsin Chuan, Hong Choon Chua. Reducing Antipsychotic Polypharmacy Among Psychogeriatric and Adult Patients with Chronic Schizophrenia. *The Permanente Journal*.2011; Volume 15(No.2); pag 52-56.
- ¹⁷ Canadian Agency for Drugs and Technology in Health. Atypical Antipsychotics for Schizophrenia: Combination Therapy and High Doses – Project Protocol. Vol.1. 2011
- ¹⁸ Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos. 2008. Madrid. Einsa;
- ¹⁹ Kane J,Honigfeld G,Singer J,Meltzer H.Clozapine for the treament-resistant schizophrenic.*Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45(9):780-96.
- ²⁰ Marina Sagut, Bjanka Vuksan-Cusa, Maja Zivkovic, et al. Antipsychotics: To combine or not to combine? *Psychiatria Danubiana*, 2013; Vol.25, No.3, pp 306-310.
- ²¹ Stephem M. Stahl. Emerging guidelines for the use of antipsychotic polypharmacy. *Rev Psiquiatri Salud Ment*. 2013; vol 6(No 3); pag 97-100.
- ²² Hee-Won Lee, Kyoung-Sae Na, Seung-Ho Jung, et al. The influence of Previous Antipsychotic Polypharmacy Versus Monotherapy in the Effectiveness of Antipsychitic after Switching to Paliperidone Extended release.
- ²³ Peter Dussias, Amir H. Kalali, Leslie Citrome. Polypharmacy of Schizophrenia. *Psychiatry*.2010; vol. 7(No 8); pag. 17-19
- ²⁴ Katona L., Czobor P., Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy vs. Polypharmacy in schizophrenia: To swich or to combine? A national study in Hungary. *Schizophrenia Research*. 2014; 152: 246-254.
- ²⁵ Fatemeh Rahiminejad, Shahin Akhondzadeh. Pharmacotherapy of Schizophrenia: Polypharmacy Approaches. *Acta Medica Iranica*. 2010; 48: 203-208
- ²⁶ Rang & Dale's Pharmacology , Seventh Edition, H P Rang, M M Dale, J M Ritter, R J Flower, and G Henderson 45, 553-563
- ²⁷ Byerly M., et al. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin. Psychopharmacol*. 2007; 27(6):639-61.
- ²⁸ Haddad PM., Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs*. 2002; 62(11):1649-1671.
- ²⁹ Stübner S, et al. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Mar; 37 Suppl 1:S70-8.
- ³⁰ Kim SF., Huang AS., Snowman AM., Teuscher C., Snyder SH. Antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:3456–3459.
- ³¹ Basu A., Meltzer HY. Differential trends in prevalence of diabetes and unrelated general medical illness for schizophrenia patients before and after the atypical antipsychotic era. *Schizophr Res*. 2006; 86:99–109.
- ³² Movig KL., Leufkens HG., Lenderink AW. et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case–control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53: 363–369.
- ³³ Katja Koelkebeck M., et al. Un caso de hiponatremia no inducida con el SIADH en depresión después del tratamiento con reboxetine. *Nefrología diálisis trasplante*. 2006; 21: 70-76.
- ³⁴ Jacob S., Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006; 40: 1618-1622.