

## II. Tratamiento

### TRATAMIENTO DE LA FASE AGUDA

#### Fase aguda: primer brote

Antes de iniciar esta sección es importante precisar varias consideraciones: el objetivo principal del tratamiento del paciente con esquizofrenia es mejorar la calidad de vida buscando la reintegración familiar, laboral y social de la persona que sufre este trastorno; se debe indicar el mejor tratamiento disponible y evaluar el costo-beneficio de la intervención farmacológica que se va a realizar, valorando la eficacia contra los efectos secundarios (Lehman et al 2004) (NICE 2010) [A1].

A pesar de que la prevalencia de la esquizofrenia es baja en comparación con otras enfermedades, el impacto que tiene en la vida del que la padece, al ser un trastorno crónico de larga evolución y que afecta tanto a la familia como a la gente que los rodea, incrementa los costos para los sistemas de salud. Por lo tanto, debe recibir atención lo más rápido posible y de la mejor calidad, por lo que se tratará de describir la mejor atención que se puede proporcionar a pesar de existir un abismo entre lo que se debe hacer y lo que se hace en realidad. De acuerdo con las estadísticas del Instituto de Salud Mental de Estados Unidos, 40% de los individuos que padecen esquizofrenia no reciben tratamiento, y en Baltimore, al 50% no se le realiza ninguna intervención; si estos datos son semejantes en todas las regiones del planeta, podemos concluir que la atención psiquiátrica adecuada y oportuna para los pacientes es sólo una ilusión. Sin embargo, debemos realizar las intervenciones que nos sean posibles, y esto será una mejoría del tratamiento (NICE 2010) [A1].

Es claramente evidente que desde la segunda mitad del siglo pasado, con el descubrimiento de la clorpromazina y su eficacia para mejorar los síntomas psicóticos, los antipsicóticos llegaron a establecerse como la piedra angular del tratamiento de la esquizofrenia. Estos medicamentos proporcionan una plataforma en la cual se pueden usar tratamientos adjuntos para aumentar los efectos de los mismos y tratar los síntomas residuales de la enfermedad; de tal manera que con el uso de antipsicóticos, el paciente debe alcanzar una mejoría importante para estar listo para su inclusión en programas de rehabilitación.

Al tratarse de una enfermedad crónica que afecta todos los aspectos de la vida del sujeto, el tratamiento deberá buscar tres metas: 1) reducir o eliminar los síntomas, 2) maximizar la calidad de vida y la función adaptativa del sujeto, y 3) promover y mantener la recuperación el mayor tiempo posible (NICE 2010) [A1].

El tratamiento del paciente con esquizofrenia se puede dividir en cuatro etapas: tratamiento en urgencias, de la fase aguda, fase de estabilización y mantenimiento a largo plazo.

#### Tratamiento en urgencias

La urgencia psiquiátrica puede presentarse en cualquier servicio, como un hospital psiquiátrico, un hospital general o en el consultorio; entonces el médico debe decidir, en ocasiones con información limitada o incompleta, la intervención que va a realizar.

La agitación y la violencia siempre han sido conductas de difícil manejo para nuestra sociedad, llegan a provocar trastornos y daños en los demás. Cuando dichas conductas se presentan en pacientes médicos o psiquiátricos, algunas intervenciones especiales deben tomarse en consideración. En el consultorio, las salas de emergencia o en las unidades de internamiento, pueden poner a los pacientes o a los miembros del equipo en riesgo (Currier 2006) [A2], (Binder 1999) [C3].

La agitación puede ser definida como una excesiva conducta motora y verbal, desorganizada, puede exacerbarse hasta convertirse en agresividad verbal o física en contra de objetos o personas. Técnicamente la violencia se define como agresión física en contra de personas. La clave para la seguridad es la intervención temprana para prevenir la progresión de la agitación a agresividad y violencia (Allen 2005, NICE 2012) [A1].

Si es posible, se deben ofrecer al paciente alternativas para la elección del tratamiento y, si es viable, tratar de calmarlo por medios verbales, estableciendo así una relación de confianza y colaboración para reducir la tensión y prevenir un incremento de la agitación, evitando con esto métodos más invasivos. Si estas estrategias no son suficientes, el uso de medicación es lo indicado. Los objetivos del tratamiento serán: prevenir posibles daños, controlar la conducta alterada, mejorar la sintomatología, lograr la tranquilización del paciente rápidamente, establecer una alianza terapéutica e iniciar el tratamiento a largo plazo. Por esto, se deben considerar los medicamentos que provocan efectos secundarios mínimos y que no afectan esta alianza. El uso de la restricción física debe ser el último recurso y se aplica solo por tiempo limitado, en tanto la medicación utilizada hace su efecto (Lehman et al 2004, NICE 2002) [A1].

Se considerará la posibilidad, según las circunstancias de cada caso, de ingreso en la unidad de hospitalización total u hospitalización parcial (hospital de día), en función de

la evaluación del estado del paciente, la necesidad de tratamientos concretos, la función familiar, los apoyos sociales y las preferencias del paciente y su familia.

En este momento también se inicia la educación de los usuarios, el paciente y su familia. Ellos deberán ser informados sobre la naturaleza de su enfermedad y el tratamiento recibido, así como del pronóstico y de las diversas posibilidades de tratamiento tras el alta. Entre los aspectos importantes que deben evaluarse en el paciente están la agitación y las causas que la provocan; éstas pueden ser la conducta desorganizada, la agresividad y la acatisia (Buchanan 2009) [A3].

La conducta desorganizada, propia del subtipo de esquizofrenia del mismo nombre, se caracteriza por un comportamiento primitivo y desinhibido. Puede observarse a los pacientes con una actividad excesiva, pero sin una finalidad evidente.

Otra causa importante de agitación es la agresividad; se ha reportado que la frecuencia con la que se encuentran involucrados los pacientes con esquizofrenia en actos violentos es 4 veces mayor que la reportada para la población general, y que el 8% de las personas que cometen homicidio son diagnosticadas como esquizofrénicas. Los factores que provocan la conducta violenta en los pacientes son diversos y, generalmente, están relacionados con la sintomatología (habitualmente las alucinaciones y las ideas delirantes). Cuando la agresividad está bien planeada y dirigida específicamente a un objetivo, generalmente es secundaria a ideas delirantes que provocan respuestas afectivas negativas, como sucede en el caso de la esquizofrenia paranoide. La conducta puede ser excesivamente peligrosa, las ideas delirantes de control o religiosas provocan más frecuentemente actos violentos que las de ideas de persecución. La agresividad secundaria a la conducta desorganizada es indefinida y menos peligrosa. En ocasiones, los actos agresivos pueden ser desencadenados, aunque con una frecuencia menor de lo que se cree, por alucinaciones auditivas de tipo imperativo. Por otro lado, los pacientes con esquizofrenia que abusan de drogas y alcohol, y aquellos que sufren acatisia secundaria al tratamiento AP, tienen un riesgo alto de presentar conductas agresivas.

Por todo lo anterior, debe valorarse en forma acuciosa al paciente con el fin de intentar predecir el riesgo de agresividad en este tipo de sujetos. Así, deberán tomarse en cuenta al realizar la historia clínica los siguientes antecedentes:

- la relación mostrada previamente entre la sintomatología y los actos violentos;
- el grado de respuesta que el paciente ha tenido con los tratamientos; se observa una mayor frecuencia de agresividad en los pacientes con una respuesta deficiente a los AP;
- factores de riesgo tales como los trastornos de personalidad antes del inicio del padecimiento o el abuso de sustancias;

- la conciencia de la enfermedad o el nivel de introspección del paciente;
- el cumplimiento con el tratamiento;
- el juicio que hace de los actos violentos previos;
- el grado en el cual el medio ambiente ha contribuido a la conducta violenta;
- la relación del paciente con la víctima.

Cuando uno se encuentra ante un paciente agresivo, debe ser muy cuidadoso y definir rápidamente la situación; si la agresividad es inminente, el personal debe intentar hablar con el paciente para tranquilizarlo y explicarle, sin confrontarlo, que su actitud es inadecuada. Cuando se trata de controlar la agresividad, el objetivo terapéutico es tranquilizar al paciente para proteger tanto al enfermo como a su entorno; la restricción física podría ser necesaria, pero ésta deberá ser lo más breve posible.

La acatisia, que consiste en una sensación extremadamente desagradable de inquietud en el enfermo y que es secundaria a la administración de gran parte de los AP, incrementa la actividad motora sin finalidad evidente, ocasionando agitación en el sujeto. Es necesario evaluar cuidadosamente al paciente, ya que este efecto secundario puede confundirse con la sintomatología propia de la enfermedad y llevar al médico a prescribir una dosis mayor de AP, lo que en lugar de resolver el problema, lo agrava.

Antes de iniciar el tratamiento se debe considerar que la biodisponibilidad de cada medicamento es diferente, dependiendo de la vía de administración; los medicamentos parenterales presentan mayor biodisponibilidad que los orales.

Debido a ello, antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una intervención verbal para valorar si es posible iniciar por vía oral. Se ha demostrado en diferentes estudios que la administración de olanzapina o risperidona reduce la agitación en forma importante (Villari 2008) [A2].

Cuando no es posible usar la vía oral, se recomienda la aplicación de formulaciones parenterales. Los más recomendados o utilizados en la práctica clínica son haloperidol, la olanzapina o zuclopentixol (Villari 2008) [A2].

Pueden utilizarse otras benzodiacepinas parenterales como diazepam, pero su absorción intramuscular es errática. Existen riesgos con el uso de benzodiacepinas como la sedación excesiva, agitación paradójica y paro respiratorio [B3]. Estos efectos secundarios limitan su uso, pero son mejor toleradas que los antipsicóticos de primera generación. De acuerdo con las Guías de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Esquizofrenia en el Primer y Segundo Nivel de Atención, específicamente en relación al manejo de la agitación, el lorazepam es el medicamento de primera elección; sin embargo, en México no se cuenta con presentaciones para administración intramuscular o sublingual en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos, Edición 2012 (Diario Oficial de la Federación, México, 21 de mayo 2013), por lo que generalmente se utilizan antipsicóticos.

Entre los antipsicóticos tenemos al haloperidol, disponible en presentación parenteral; tiene una eficacia muy importante, logrando el control de los síntomas rápidamente pero con el riesgo de efectos secundarios como la distonía de torsión, síntomas extrapiramidales, acatisia, disforia, además de lesión y dolor en el sitio de la inyección que pueden provocar molestias en el paciente, disminuir su cumplimiento con el tratamiento y la falta de cooperación del paciente durante la fase aguda de la psicosis. (Villari 2008) [A2]. Otro antipsicótico de primera generación disponible es zuclopentixol, también eficaz para el control de la agitación; sin embargo, se recomienda su uso con precaución. Aunque no se ha demostrado que su eficacia sea mayor o menor que haloperidol, su uso puede requerir menor aplicación de inyecciones. Las dosis altas parecen tener la misma eficacia que las dosis bajas, pero con el riesgo de producir efectos extrapiramidales y distonía de torsión muy severos (Jayakody 2012).

Otra formulación parenteral es olanzapina, que viene en presentación de 10 mg y se recomienda su uso hasta 30 mg/día. En los estudios realizados, su eficacia fue comparable a haloperidol y lorazepam, controlando rápidamente la agitación, respondiendo 80% de los pacientes con la primera administración. Se recomienda la aplicación con un intervalo de dos horas. Los efectos secundarios fueron menos frecuentes que con haloperidol y lorazepam, y fueron: náusea, vómito, ambliopía y somnolencia. Se evaluó la presencia de alteraciones del QTc y no tuvieron incrementos significativos; no obstante, debe evitarse su combinación con otros antipsicóticos y benzodiacepinas por el riesgo de muerte súbita. Los síntomas extrapiramidales y la distonía de torsión no se presentaron. Entonces demostró su eficacia, una buena tolerabilidad y un perfil de seguridad adecuado. (Wright 2001) [A1], (Breier 2002) [A1]. En el estudio de transición a formulación oral se mantuvo el control de la agitación y se incrementó la mejoría de la sintomatología (Wright 2003). Aripiprazol es otro antipsicótico de nueva generación que ha producido una presentación para uso parenteral, pero dicha presentación no está disponible en México; además, es un producto de liberación prolongada por lo que no se recomienda su uso en la fase de agitación (Kane 2012).

### Tratamiento durante la fase aguda

Ya controlada la situación de emergencia se debe realizar un diagnóstico más preciso de las causas de la agitación para tratarlas en forma adecuada y realizar un diagnóstico diferencial, ya que la agitación puede ser ocasionada por uso concomitante de drogas de abuso o acatisia, y merece un tratamiento adecuado.

Un episodio psicótico agudo o una recaída están caracterizados por síntomas psicóticos severos que incluyen alucinaciones, ideas delirantes, pensamiento y lenguaje desorganizados. La meta específica de esta fase es resolver o disminuir los síntomas psicóticos y mejorar la función psicosocial.

Durante la fase aguda, el primer paso es la realización de un diagnóstico correcto para iniciar en forma adecuada el tratamiento farmacológico, psicoterapéutico y psicosocial, lo que permitirá una mejor adherencia al tratamiento. Esta valoración ayudará al médico a determinar los síntomas basales y excluir enfermedades médicas o neurológicas que puedan causar los síntomas psicóticos. Ya realizado el diagnóstico se deciden los objetivos del tratamiento, los cuales deberán ser claros y realistas, incluyendo las diferentes alternativas de tratamiento para incidir sobre los síntomas positivos, negativos, cognoscitivos, otros problemas médicos y problemas psicosociales (Kreyenbuhl J et al. 2010) [A1].

Para iniciar el tratamiento es necesario tomar en cuenta la fase en la que se encuentra la enfermedad, las características del paciente, la relación y disposición de sus familiares, el deterioro que ha provocado el trastorno y las redes de apoyo. Es muy importante establecer una alianza terapéutica con el paciente, ya que esto permitirá al médico obtener mayor información acerca del padecimiento del sujeto y, al paciente, confianza, con lo que se logrará una mayor adherencia al tratamiento. Para esto es necesario involucrar al paciente en la decisión del tratamiento, considerar sus preferencias, deseos y esperanzas en el mismo. Asimismo, es muy importante el compromiso hacia el tratamiento por parte de los familiares, ya que de su participación depende en gran medida la evolución del paciente.

Después de la evaluación inicial se decide el lugar en el cual se comenzará el tratamiento, que en estos casos puede ser en la comunidad, el hogar del sujeto o en un recinto hospitalario. Acerca de este último, el internamiento puede realizarse en forma voluntaria, involuntaria o por orden judicial. Las causas de un internamiento pueden ser: riesgo provocado por la enfermedad para el paciente o para la gente que le rodea. El riesgo puede ser la agresividad dirigida contra sí mismo o hacia los demás, aunque también el riesgo puede ser provocado por los síntomas negativos que lleven al sujeto a descuidar su autocuidado, a dejar de comer o cuidar su salud y poner con esto en riesgo su vida. También es necesario considerar que el paciente pueda ingresar a un hospital para un cambio de antipsicótico y que, al realizarlo, se corre el riesgo de una exacerbación de la sintomatología. Otra causa podría ser social, como protección contra el medio que lo rodea.

En la fase aguda de la psicosis, los objetivos del tratamiento son: evitar el daño para el paciente y los demás, disminuir los síntomas psicóticos y los síntomas asociados (como la ansiedad, depresión, agitación), evaluar y modificar los factores que precipitaron la exacerbación, alcanzar un mejor funcionamiento, elaborar un plan de tratamiento a corto y largo plazo, asegurar un tratamiento posterior y reinsertarlo en su comunidad.

Inicialmente deberá realizarse una evaluación completa tanto psiquiátrica como física, conocer las manifestaciones psiquiátricas del paciente, los antecedentes, las respuestas

a los tratamientos previos, el cumplimiento con los mismos, efectos secundarios y las preferencias del paciente, lo que proporcionará una mejor oportunidad de tratamiento. Deberá realizarse una exploración física integral, una valoración de movimientos anormales preexistentes, tomar un electrocardiograma y un análisis de laboratorio como mínimo, biometría hemática completa, química sanguínea con perfil de lípidos y examen general de orina, búsqueda de drogas en orina, pruebas de función hepática, renal y tiroidea. El electroencefalograma, la resonancia magnética o las pruebas neuropsicológicas se deben realizar si son pertinentes de acuerdo con la evaluación inicial.

Al iniciar la evaluación deben observarse los factores que pudieron contribuir a la recaída, determinar si el paciente cumple con el tratamiento o si se rehúsa a tomar la medicación; entonces se buscará otra opción terapéutica.

También se debe trabajar con la familia, explicarles el motivo de la recaída, disminuir su estrés y pedirle apoyo para el paciente. Es frecuente que los familiares experimenten conflictos al enterarse de la enfermedad del paciente. Esto puede disminuirse con la psicoeducación respecto a los síntomas y conductas presentes durante la enfermedad, la vulnerabilidad del paciente al estrés y la forma de afrontar la conducta alterada del paciente, que puede provocar alteraciones entre los miembros de la familia. Esta educación le permitirá a la familia obtener un grado de funcionamiento mayor, apoyar al paciente en la evolución de su enfermedad y resolver con mayor facilidad los conflictos y problemas que se vayan presentando.

Es muy importante evaluar la presencia de ideación suicida y de alucinaciones auditivas imperativas, a través de intentos previos y ánimo depresivo que pueda predecir una conducta suicida, tomando precauciones en caso de su existencia. También es necesario considerar el riesgo de agresividad tanto verbal como física contra las personas que le rodean. A pesar de que la mayoría de los pacientes con esquizofrenia no son violentos, una pequeña parte de ellos sí lo son; esto limita la continuidad del trabajo e incrementa la preocupación de las familias. Las madres que viven con hijos con esquizofrenia que abusan de sustancias tienen un riesgo mayor de ser agredidas. Los pacientes con un nivel bajo de funcionamiento y frecuentes contactos con familiares y amigos tienen una probabilidad mayor de volverse violentos.

La mayoría de los pacientes que tienen conducta violenta presentan disminución de la misma a las pocas semanas del inicio del tratamiento con antipsicóticos y, cuando es aplicable, después de suspender el consumo de sustancias. En dichos pacientes, asegurarse de la continuidad del tratamiento y la abstinencia de sustancias constituye la prevención a largo plazo de la violencia. Además, existe un grupo de pacientes que tiene una conducta agresiva persistente a pesar del tratamiento y de la abstinencia de sustancias. Estos pacientes contribuyen en forma exagerada al número de actos violentos observados en los hospitales psiquiátricos;

en algunas revisiones se ha encontrado que el 5% de los pacientes con esquizofrenia son responsables del 53% de los incidentes violentos (Convit 1990) [B2], (Owen 1998) [B2].

En los pacientes con violencia ocasional es necesario determinar la causa de la misma. En algunos pacientes la causa de la no adherencia es la presencia de síntomas extrapiramidales, por lo que se recomienda cambiar por un antipsicótico atípico. Otros pacientes no cumplen con su tratamiento porque lo olvidan; en ellos es necesario considerar la aplicación de antipsicóticos de depósito (Popović 2011) [B2].

Sin embargo, se detectan problemas que están más relacionados con la prescripción médica, asociados con el manejo de dosis inapropiadas (sobredosificaciones que causan efectos secundarios importantes en el enfermo e impiden gravemente el desarrollo de una vida en límites de normalidad), de prescripción de neurolépticos no adecuados en función de una estrategia de prevención de recaídas, de recomendar tratamientos excesivamente cortos en el tiempo, etc. Por otra parte, un cierto número de psiquiatras desconocen la magnitud del riesgo de recaída en esta enfermedad, detectándose una tendencia a minimizarlo y, paralelamente, a sobrevalorar el riesgo de efectos secundarios. En este sentido se destaca la importancia del acceso a información actualizada sobre el tema por parte del psiquiatra general y del establecimiento de protocolos farmacológicos dirigidos a la prevención de recaídas, con especial referencia a la duración de los tratamientos y a las posologías mínimas eficaces.

La selección de un antipsicótico debe estar basada en la respuesta terapéutica previa, la tolerabilidad, el perfil de efectos secundarios, la posible ruta de administración, las preferencias del paciente y los objetivos a largo plazo. Los antipsicóticos de segunda generación pueden ser considerados de primera línea (Davis 2003) [B1], incluso, o principalmente, en pacientes con primer episodio. La única limitante sería el costo del tratamiento.

Es importante al iniciar el tratamiento elegir la dosis adecuada para maximizar los beneficios y disminuir los efectos secundarios.

Con base en la evidencia publicada, todos los antipsicóticos de primera generación o típicos son igualmente efectivos; lo que varía es la potencia o el perfil de efectos secundarios. El rango de dosis efectiva va de 100 mg de equivalentes de clorpromazina (que equivale aproximadamente a 2 mg de haloperidol), hasta 700 mg de equivalentes de clorpromazina (14 mg de haloperidol) (Woods 2003) [B1].

Los antipsicóticos atípicos deben iniciarse con dosis bajas dependiendo de la sintomatología, realizando incrementos de acuerdo con la evolución de los pacientes. Si un paciente tolera adecuadamente la dosis dentro del margen terapéutico, debe mantenerse al menos durante tres semanas ya que el tiempo para alcanzar una respuesta es gradual (Agrid 2006) [B2].

Si después de estas tres semanas el paciente no responde al tratamiento y éste se encuentra en una dosis adecuada, se deben evaluar varios factores para determinar la causa de

la falla, tales como el incumplimiento de la administración, la farmacocinética y la no respuesta al fármaco establecido. Si es por falta de cumplimiento habría que pensar en utilizar medicamentos antipsicóticos de acción prolongada (ver sección de medicamentos de acción prolongada). Si es por la farmacocinética habría que utilizar estrategias como la disminución del tabaco, la administración con los alimentos (ziprasidona) o la potencialización con otros fármacos como la fluoxetina con olanzapina y clozapina, así como evitar medicamentos como la carbamazepina, entre otros (Chan 2007; de León 2012; Citrome 2009; Jiang 2013). Y si es por no respuesta, habría que empezar a tratarlo como un paciente resistente (sección de resistencia).

Cuando un paciente es un respondedor parcial puede pensarse en un incremento de la dosis y, con esto, observar la respuesta. Debe vigilarse la presencia de efectos secundarios, sobre todo con los antipsicóticos convencionales en los cuales se ha demostrado la relación con la dosis del medicamento (Buckley 2008) [A2].

Otra alternativa es el cambio a otro antipsicótico. En lo que respecta a los antipsicóticos de primera generación, esta decisión aún es controversial ya que la falta de respuesta de un convencional predice la pobre respuesta cuando se utiliza otro convencional. La elección debe inclinarse por un antipsicótico de segunda generación (Stahl 2013) [A1].

## ANTIPSIKÓTICOS

El avance de la farmacoterapia en las enfermedades mentales desde la introducción de los medicamentos psicotrópicos al comienzo de los años 50 del siglo XX, junto con las neurociencias y la aplicación de la biotecnología en la psicofarmacología, han abierto una vía de investigación para los nuevos fármacos con base en su afinidad por receptores específicos, además de diferentes vías metabólicas de los fármacos, lo que proporciona tratamientos eficaces, seguros, con el fin de mejorar la calidad de vida de quienes padecen una enfermedad mental. Son medicamentos, principalmente, utilizados para los síntomas psicóticos de diversas enfermedades, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión psicótica, entre otras.

Los antipsicóticos de baja potencia precisan ser administrados a dosis altas para lograr el efecto terapéutico deseado, por lo que predomina su acción sedante (clorpromazina y levomepromazina). Los de alta potencia, en cambio, precisan dosis inferiores y muestran mayores efectos neurológicos (haloperidol, trifluoperazina). Existen diferencias en su perfil de acción clínica. El perfil de efectos adversos puede determinar la elección de un antipsicótico con un efecto predominantemente anticolinérgico (por ejemplo, perfenazina) o extrapiramidal (por ejemplo, haloperidol), según las características del paciente (edad, deterioro intelectual, estado físico) (Royal Australian guidelines 2005).

El efecto sedativo de los antipsicóticos de primera generación puede ser interesante para otras indicaciones; así, en pacientes agitados o de elevado nivel de ansiedad, los antipsicóticos de alto poder sedativo (clorpromazina, levomepromazina, zuclopentixol) son los fármacos de elección (Groleger 2007).

### Antipsicóticos típicos

Los antipsicóticos han sido componente esencial en el tratamiento de la esquizofrenia por más de 50 años. Pese a que hay muchas áreas de la enfermedad que no se ven impactadas por los fármacos, y pese a que producen diferentes tipos de efectos secundarios, no hay duda respecto a la utilidad que tienen (Leucht 2008) [A1], (Prien 1968) [B3], (Gilbert 1995) [A3], (Lewis 2000) [B3], (Miyamoto 2004) [A3].

Los antipsicóticos de primera generación se caracterizan por ser antagonistas competitivos de los receptores dopaminérgicos, aunque también actúan sobre receptores de otros neurotransmisores (adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos, etc.). Además, son más eficaces frente a los síntomas positivos, y menos en los síntomas negativos; producen muchos efectos adversos y, en general, no son muy bien aceptados por los pacientes (McEvoy 2009).

Los antipsicóticos típicos (APTIs) son un grupo farmacológico heterogéneo cuya acción más importante es el bloqueo de los receptores tipo 2 de dopamina D2 (McEvoy 2009). El bloqueo de los receptores D2 en el circuito mesolímbico tiene un poderoso efecto sobre algunas manifestaciones psicóticas agudas, especialmente sobre sus repercusiones conductuales, pero con beneficios menos considerables cuando se usan a largo plazo (Lieberman 2005), ya que la mayor parte de las personas que los toman presentan síntomas residuales. Algunas de estas sustancias son relativamente selectivas en su unión a los receptores D2, como la perfenazina y otros (por ejemplo, la tioridazina), tienen un perfil muy amplio de unión a diferentes tipos de receptores cerebrales, como son los muscarínicos, histamínicos y alfa-adrenérgicos, entre otros, lo cual no se traduce en beneficio clínico y sí en una gran cantidad de efectos secundarios. Entre estos, los más comunes y severos son los extrapiramidales, la disfunción sexual, la hipotensión ortostática y, cuando son usados por periodos prolongados, la disquinesia tardía (Arana 2000).

Los antipsicóticos de primera generación son poco eficaces sobre la sintomatología negativa al carecer la vía dopaminérgica mesocorticoprefrontal de autorreceptores dopaminérgicos; estos fármacos no actuarían sobre ella y prácticamente no tendrían eficacia terapéutica sobre los síntomas negativos primarios (Worrel 2000).

Los síntomas negativos de la enfermedad también responden bien (Goldberg 1985) [B3], (Leucht 1999) [A1]; sin embargo, en muchos casos provocan síntomas negativos "secundarios" con su uso, lo cual impide evaluar adecuadamente los beneficios versus los riesgos, y el resultado final

en la clínica es insatisfactorio. Se había supuesto que los APTIs contribuían al deterioro cognitivo en las personas con esquizofrenia (Cleghorn 1990 Sweeney 1991); sin embargo, datos recientes indican que pueden tener efectos benéficos sobre la cognición (Mishara 2004) [A1]. También se les asoció con el empeoramiento o inducción de manifestaciones afectivas en el curso de la enfermedad.

Los efectos clínicos a corto plazo, tanto de los “típicos” como de los “atípicos”, que comienzan en cuestión de minutos cuando son aplicados por vía parenteral y de minutos a horas cuando se administran por vía oral, se hacen evidentes tranquilizando al paciente y controlando su conducta, y no necesariamente mediante la disminución de la actividad psicótica. Una vez que se aplican, el paciente disminuye su actividad motriz, se tranquiliza y deja de transformar sus vivencias patológicas en conductas patológicas, sin que esto se deba invariablemente a los efectos motores que pueden provocar severa rigidez muscular. Más bien se debe a una desconexión entre el pensamiento o la emoción y la acción motora; esto es evidente cuando al entrevistar al paciente una vez que los fármacos han hecho efecto, el enfermo nos sigue relatando las mismas vivencias mórbidas, pero deja de actuarlas, obteniéndose como resultado el control de la conducta disruptiva.

Cuando se usan los APTIs, se provoca bloqueo de los receptores D2 del circuito mesolímbico con un mecanismo de bloqueo por despolarización, mismo que explica sus efectos terapéuticos. Este mecanismo es de todo o nada, no es un proceso paulatino, una vez alcanzado el umbral no es necesario, ni clínicamente útil, aumentar la dosis ya que no se obtendrá beneficio alguno (McEvoy 1991) [B1]. Por el contrario, al aumentar la dosis sin la monitorización adecuada, se ocasiona un considerable aumento en los efectos indeseables. La relación dosis/respuesta no es lineal en términos de la acción antipsicótica, pero sí lo es con relación a los efectos indeseables. Este conocimiento no estaba generalizado cuando se usaron con mayor frecuencia los APTIs hace más de 20 años, y muchos clínicos los usaban en dosis crecientes esperando infructuosamente mejores efectos antipsicóticos.

No solo no se obtenía beneficio clínico sino que se aumentaban notablemente los efectos indeseables por alteración en el balance entre la dopamina y la acetilcolina. Los efectos secundarios a corto plazo son: parkinsonismo, sialorrea, visión borrosa, estreñimiento y fallas cognitivas. Para contrarrestar estos efectos se requería el uso de fármacos que los disminuyeran, cerrando con ello un ciclo pernicioso de aumento de dosis del medicamento antipsicótico, atenuación de sus efectos indeseables con anticolinérgicos y posterior incremento del primero, dejando vulnerables a los pacientes para el desarrollo de complicaciones muy severas y difíciles de manejar, como la disquinesia tardía.

Para obtener resultados terapéuticos se deben administrar dosis que ocupen el 60-70% de los receptores D2. El nivel

de ocupación puede evaluarse con facilidad realizando examen neurológico al paciente para determinar el tono muscular y los reflejos antes de iniciar los APTIs, y monitorizarlos conforme se incrementan las dosis. Cuando aparecen manifestaciones leves de bradiquinesia y rigidez es altamente probable que se haya ocupado la cifra de receptores que es necesaria para obtener como resultado los efectos terapéuticos con un mínimo de efectos indeseables. El porcentaje de ocupación de receptores también puede evaluarse mediante una prueba clinimétrica sencilla, la prueba de Haase, que evalúa la bradiquinesia y la rigidez de acuerdo con el tamaño de la letra con la que el paciente escribe una frase predeterminada, igualmente antes y después de iniciado el tratamiento, ya que el paciente comenzará a disminuir el tamaño de las letras. En caso de que el paciente no responda adecuadamente y ya hayan aparecido las manifestaciones secundarias, es decir, que no presente desde los 2-3 días de iniciado el tratamiento indicios de modificación de las variables clínicas y ya tenga datos de bradiquinesia y rigidez, en lugar de aumentar innecesariamente la dosis, será mejor considerar el cambio de medicamento por uno de una familia farmacológica diferente (de Haan 2004, Seeman 2002).

Los rangos de dosificación de los APTIs permiten al médico diseñar una intervención adecuada para cada paciente, tomando en consideración dos elementos básicos: los indicios de respuesta en la evaluación de las variables del padecimiento y la aparición de efectos indeseables; desafortunadamente, este principio básico frecuentemente fue, y sigue siendo, pasado por alto, con lo cual se ocasiona una considerable cantidad de efectos indeseables que podrían ser fácilmente evitados.

Un buen ejemplo de lo que se debe hacer lo representa el uso de carbonato de litio: la dosis se ajusta de acuerdo con la condición clínica del paciente y se monitoriza mediante la litemia. Aun cuando el paciente tuviera una concentración de litio en suero dentro del rango terapéutico, pero presentara efectos secundarios neurológicos, a ningún clínico se le ocurriría incrementar la dosis debido a que el umbral de respuesta para ese paciente está en esos niveles. A nadie se le ocurrió diseñar un medicamento “corrector” para disminuir las manifestaciones neurológicas del litio una vez que comienzan los efectos indeseables. ¿Por qué sí se hizo esto con los antipsicóticos? Es un misterio. Probablemente fue bajo la lógica de la “camisa de fuerza farmacológica”, es decir, para valerse de los efectos secundarios y los efectos neurolépticos de los fármacos con el propósito de controlar conductualmente a los pacientes, aun cuando no hubiera control psicopatológico.

## Antipsicóticos atípicos

La introducción de los antipsicóticos atípicos (APATs) ofrece un perfil farmacológico diferente al bloqueo D2 ya que tienen, además, capacidad para bloquear receptores 5HT<sub>2</sub>,

con lo cual se presenta una disminución y no un enmascaramiento de los efectos indeseables que se ocasionaban con los APTIs, especialmente en relación con las alteraciones motoras. Desgraciadamente los APATs tienen un perfil de impacto metabólico más acentuado que los que tienen los APTIs (Seeman 2002).

Los antipsicóticos de segunda generación, llamados atípicos, han cambiado el perfil de riesgo/beneficio de este grupo terapéutico.

Un criterio clínico importante para determinar si un antipsicótico es atípico es que debe tener menor probabilidad de producir síntomas extrapiramidales. Otro criterio, esta vez bioquímico, es el antagonismo dopaminérgico/serotoninérgico (Seeman 2002).

Otra propuesta de menor incidencia de efectos extrapiramidales de los antipsicóticos atípicos es su baja ocupación de los receptores D2, o bien, la llamada constante de disociación, en donde se habla de un fenómeno de disociación rápida del neurotransmisor en los receptores dopaminérgicos. Estudios con PET muestran que la ocupación del receptor D2 por la risperidona es similar a la de antipsicóticos típicos, presentándose, a dosis altas, síntomas extrapiramidales. Se observa que risperidona a dosis bajas (entre 2 y 4 mg/día), debido a su baja unión a receptores D2, produce menos efectos secundarios al igual que amisulpride; olanzapina también tiene una alta afinidad para D2 en el estriado mayor que la clozapina y quetiapina; aripiprazol es un agonista parcial de los D2 y presenta una baja afinidad por los receptores D4 (Seeman 2002).

Otra de las teorías por las cuales se explica la menor incidencia de efectos colaterales es aquella que postula que los antipsicóticos atípicos producen un bloqueo de los 5HT2A de estos fármacos, mitigando los efectos de su antagonismo D2 en el estriado (Lieberman y cols., 1998). Por lo tanto, una de las propiedades farmacológicas que parece estar relacionada con la acción de los atípicos es la proporción entre el antagonismo de los receptores D2 y 5HT2A. Algunos antipsicóticos atípicos muestran una baja afinidad por los receptores alfa 1 y 2, por lo que presentan menos efectos secundarios anticolinérgicos como sequedad de boca y trastornos de la acomodación (Worrel 2000).

En conclusión, los efectos clínicos de la medicación antipsicótica están directamente relacionados con sus propiedades farmacológicas y reflejan sus afinidades por varios receptores neurotransmisores (Leysen y cols 1993, Remington y Kapur, 1999) Las interacciones con los receptores D1, D2, D3, D4 y 5HT2A (así como el antagonismo funcional de los receptores de glutamato), las interacciones con adrenorreceptores, receptores histamínicos, muscarínicos y colinérgicos son relevantes para los efectos secundarios. Los fármacos atípicos no son homogéneos, son farmacológicamente diversos (Worrel 2000).

Actualmente se deben considerar como la primera opción de tratamiento para la esquizofrenia (Davis 2003) [A1],

ya que tienen un mejor control de los síntomas negativos, además de la seguridad y la tolerabilidad al presentar menor riesgo de producir síntomas extrapiramidales. Dentro de las desventajas que pueden tener los antipsicóticos atípicos se encuentran las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos, produciendo alteraciones en el metabolismo de la glucosa, dislipidemias y alteraciones cardiovasculares. En el caso particular de la clozapina, pueden producir disfunciones sexuales y agranulocitosis.

Hoy día existen antipsicóticos de segunda generación en presentación parenteral para el manejo de agitación psicomotriz, como son olanzapina y ziprasidona.

Se cuenta recientemente con otros dos antipsicóticos atípicos: paliperidona, la cual es un metabolito activo de la risperidona que bloquea los receptores serotoninérgicos 5HT2A, dopaminérgicos D2 y adrenérgicos  $\alpha 1$  (Chue 2012). Asimismo, con comprimidos de liberación prolongada y el sertindol, el cual presenta afinidad por los receptores 5HT2C, 5HT2A, D2,  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ , sin afinidad por receptores histamínicos, por lo que es probable que produzca menos sedación. Los efectos adversos más frecuentes de sertindol son congestión nasal, hipotensión postural (generalmente durante el escalado de dosis), sedación, taquicardia, disminución del volumen eyaculatorio en el 20% de varones tratados (sin asociarse con disminución de la libido ni alteraciones de la función eréctil) y aumento de peso. Otros fenómenos menos frecuentes son edema periférico, sequedad de boca, rinitis, disnea, parestesias; rara vez, convulsiones e hiperglucemia. Cabe mencionar la presencia en el 3% de pacientes tratados con sertindol de una prolongación en el QT del electrocardiograma mayor o igual a 500 mseg, sin taquiarritmia ventricular asociada pero con posibilidad de vulnerabilidad para desarrollar arritmia ventricular (Karamatskos 2012).

### Comparación de antipsicóticos típicos vs. atípicos

Se han realizado múltiples estudios que comparan la eficacia, tolerabilidad y efectividad de los APTIs versus los APATs, con resultados controversiales ya que las ventajas atribuidas a los APATs se obtuvieron de estudios en donde el comparador era generalmente haloperidol usado en dosis muy elevadas, con los predecibles resultados a favor de los APATs (Leucht 2009, Jones 2006). Por otro lado, y prácticamente usando una estrategia de investigación opuesta a la citada anteriormente, en el estudio CATIE se compara un típico, la perfenazina, versus varios atípicos en un diseño que favorecerá en gran medida los resultados a favor de la primera (Stroup 2007) [B1].

Si bien es cierto que debemos considerar los resultados de 2 grandes estudios de efectividad (Lieberman 2005) [B1] (Jones 2006) [A2], en varios meta-análisis (Martin 2006) [A1] recientes se han demostrado los beneficios de los APATs versus los APTIs con relación a los abandonos, mejora en la

cognición y disminución en los efectos motores indeseables (Davis 2005) [B3]. También hay evidencia de que los APATs son superiores a los APTIs frente al mejoramiento de la cognición, y son claramente mejores respecto a la disminución de la aparición de disquinesia tardía; la cifra de esta grave complicación es de menos de 1% con los APATs contra el 3-5% de los APTIs (Correl 2004, Margolese 2005).

Algunos autores, por ejemplo McEvoy en 1995, han sugerido que el uso de dosis adecuadas de los fármacos típicos disminuiría las diferencias que tienen con los APTIs.

Por otro lado, las desventajas respecto a la ganancia de peso ocasionada por los APATs durante las primeras semanas de tratamiento se desvanecen cuando las comparaciones se hacen en tratamiento por tiempo prolongado. En un estudio con asignación al azar, controlado, a un año de tratamiento, en pacientes vírgenes a tratamiento, tratados con haloperidol, olanzapina y risperidona, la ganancia promedio de peso de todos los grupos fue de 10.4 kg (Perez 2008). En consecuencia, los efectos metabólicos de los fármacos típicos usados por tiempo prolongado son similares en algunos aspectos a sus contrapartes atípicas. También se sabe que los efectos extrapiramidales contribuyen a incrementar el estigma y éste ocasiona mayor abandono del tratamiento (Adams 2003).

Que los APATs sean en verdad clínicamente superiores a los APTIs es aún materia de discusión, pero en la actualidad los primeros se han convertido en las sustancias de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia, según se confirma al revisar la mayoría de las guías de tratamiento para esta entidad.

Un reporte (Heres 2006) analiza 42 estudios patrocinados por la industria farmacéutica en el que se comparan los APTIs versus los APATs, encontrando que diferentes comparaciones entre las mismas dos sustancias reportan resultados diferentes, dependiendo de quien haya patrocinado el estudio. Sabemos que los estudios patrocinados por la industria farmacéutica, llamados estudios de eficacia, responden a la pregunta “¿funcionará este tratamiento en condiciones ideales?”, mientras que los estudios de efectividad se diseñan para responder a la pregunta “¿funcionará este tratamiento en las condiciones clínicas ordinarias?” (March 2005; Keefe 2007).

Los hallazgos del CATIE (Keefe 2007) sugieren que en la fase de mantenimiento, el abandono o el cambio del tratamiento es más bien la regla que la excepción, independientemente del tipo de antipsicótico que se use, lo cual indica que ni el paciente ni el médico están satisfechos con los resultados. En el mismo CATIE se evaluó la dimensión cognitiva; a los dos meses la mejoría era muy pobre independientemente del tipo de fármaco usado y no se encontraron diferencias neurocognitivas entre la perfenazina y los APATs. Pero a 18 meses de tratamiento se encontró mejor desempeño cognitivo en los que recibieron perfenazina en comparación con los demás (Keefe 2007).

Los resultados del CUtLASS (Jones PB 2006) [A2] y del CATIE indican que no hay ventajas en la eficacia de los APATs versus los APTIs. La diferencia básica radica en el perfil de efectos secundarios, y es esto lo que determina la elección del fármaco más apropiado para cada paciente.

Otro estudio, el Estudio Europeo sobre el Primer Episodio de Esquizofrenia (EUFEST) (Fleischhacker WW, 2005), fue un estudio abierto, con asignación de tratamientos al azar, que se enfocó en la comparación de la efectividad de los antipsicóticos en el tratamiento del primer episodio de la enfermedad. Las razones para elegir pacientes en su primer episodio fueron debidas al posible efecto sobre la respuesta en aquellos pacientes que previamente ya habían recibido algún tipo de antipsicótico por tiempo prolongado. Se comparó el haloperidol con amisulprida, olanzapina, quetiapina y ziprasidona, siendo la variable principal la causa de abandono por cualquier motivo. La reducción de síntomas no fue significativa entre unos y otros.

Sin duda, las opciones de tratamiento farmacológico para las personas con esquizofrenia son mejores ahora que hace un cuarto de siglo; sin embargo, prácticamente todos los antipsicóticos son, en términos generales, igualmente efectivos en el manejo del primer episodio y de los casos de esquizofrenia crónica.

La diferencia esencial en este estudio, y en muchos más, que tiene considerable relevancia clínica, es el perfil de efectos secundarios, siendo los extrapiramidales más frecuentes con el haloperidol y los APTIs en general, y los de ganancia de peso y metabólicos, en general, con los APATs.

## MANTENIMIENTO DEL TRATAMIENTO

(cuadro1)

La duración del tratamiento está determinada por las características clínicas del paciente, en primer episodio o con la remisión completa de su sintomatología; el tiempo que deben ser administrados al paciente oscilará entre 12 y 24 meses. Los pacientes que han tenido varios episodios o no tienen la remisión completa de la sintomatología, tendrán que tomar el medicamento de manera indefinida (Freudenreich 2007).

La dosis del medicamento debe mantenerse de 6 meses a un año, con la cual los síntomas pueden remitir, para posteriormente dejar una dosis que hemos llamado “mínima (prevención de recaídas) necesaria (efectos adversos)”, que en la mayoría de los casos equivale al cincuenta por ciento de la dosis usada en la fase aguda. Los incrementos o disminuciones del medicamento dependerán básicamente de la evolución del cuadro clínico (Schooler 1997).

Los ajustes al tratamiento se deberán hacer con intervalos de dos semanas. Si el paciente no tiene una buena adherencia terapéutica, la cual puede presentarse debido a los efectos colaterales del medicamento, por la falta de concien-

**Cuadro 1.** Dosis de los antipsicóticos atípicos orales

| Nombre atípico | Dosis inicial (mg/día) | Primer episodio (mg/día) | Recurrencia (mg/día) | Duración (semanas) | Mantenimiento (mg/día) | Dosis máxima (mg/día) |
|----------------|------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------|------------------------|-----------------------|
| Clozapina      | 100 - 300              | 100 - 300                | 100 - 300            |                    | 100 - 300              | 900                   |
| Risperidona    | 2 - 6                  | 2 - 6                    | 2 - 6                | 12                 | 2 - 4                  | 6                     |
| Olanzapina     | 5 - 15                 | 5 - 15                   | 5 - 20               | 12                 | 5 - 10                 | 30                    |
| Quetiapina     | 150 - 750              | 150 - 750                | 150 - 750            | 12                 | 150 - 750              | 900                   |
| Ziprasidona    | 120 - 180              | 120 - 180                | 120 - 180            | 12                 | 120 - 180              | 120 - 180             |
| Aripiprazol    | 10 - 15                | 10 - 15                  | 10 - 15              | 12                 | 10 - 15                | 30                    |
| Sertindol      | 4                      | 4 - 8                    | 8 - 12               | 12                 | 12 - 20                | 20                    |
| Paliperidona   | 6 - 12                 | 6 - 12                   | 6 - 12               | 12                 | 6 - 12                 | 12                    |

Adaptado de: Hill 2013, Grants 1994, Bhana 2001, Misra 1998, Gunasekara 2002, Swainston 2004, Sramek 1997, Nussbaum 2008.

cia de enfermedad o por no tener supervisión por parte de la familia de la toma de medicamentos, se deberá recurrir a los antipsicóticos de depósito y a las intervenciones psicossociales (Gardner 2010) [A3].

En algunos casos se llega a tener al paciente, por periodos cortos, con un antipsicótico oral y otro de depósito, hasta su estabilización, utilizando posteriormente el medicamento de depósito.

Para elegir el mejor tratamiento del paciente se deben tomar en cuenta la tolerabilidad y el perfil de seguridad de los antipsicóticos, los efectos colaterales, la administración, el número de tomas de medicamento durante el día, la supervisión de la toma del mismo y el costo, ya que así se podrá asegurar la adherencia terapéutica del paciente.

Existen las presentaciones de antipsicóticos intramusculares, como la olanzapina y la ziprasidona, para el control de la agitación psicomotriz del paciente con esquizofrenia.

En cuanto a olanzapina para control de agitación psicomotriz, se utiliza una aplicación inicial de 10 mg vía intramuscular que se puede repetir a las 2 horas sin riesgo de hipotensión (efecto adverso más importante), sin sobrepasar los 30 mg/día (Frampton 2013) [A1].

Ziprasidona intramuscular se utiliza con dosis recomendada de 10 a 20 mg administrándose según se requiera, hasta una dosis máxima de 40 mg al día. La dosis de 10 mg puede administrarse cada 2 horas y la dosis de 20 mg cada 4 horas. No se ha estudiado la administración intramuscular de ziprasidona por más de 3 días consecutivos (Sciarretta 2012) [B2].

### Fase de mantenimiento

Si un paciente ha mejorado con un medicamento antipsicótico, éste debe continuarse con la dosis a la que respondió durante los siguientes seis meses, ya que una disminución o discontinuación prematura conllevan un alto riesgo de recaída. Si los pacientes continúan estables durante seis

meses, se puede considerar una reducción de la dosis que nunca debe ser menor del 20% de la dosis con que respondió durante la fase aguda (Takeuchi 2012).

En un aspecto discutible se considera que si un paciente evolucionó a la mejoría y así continuó durante un año de tratamiento, se puede considerar la suspensión del medicamento, misma que deberá realizarse en forma paulatina con constante supervisión, buscando datos de recaída y enseñando al paciente a detectar cualquier manifestación de exacerbación de los síntomas. Si los pacientes son violentos, o presentan datos constantes de enfermedad o recaen con frecuencia, el tratamiento debe continuarse por cinco años o, probablemente, durante toda la vida.

### Antipsicóticos atípicos inyectables de liberación prolongada

Para tratamiento de mantenimiento se cuenta también con la opción de antipsicóticos atípicos inyectables de liberación prolongada. En México únicamente se encuentra risperidona y paliperidona.

Risperidona se inicia con una dosis recomendada de 25 mg cada dos semanas por vía intramuscular, siempre y cuando se encuentre el paciente con dosis oral de hasta 4 mg; en pacientes con dosis superiores se debe considerar el inicio con la presentación de 37.5 mg. En ambos casos, cuando se inicia la administración de risperidona inyectable de liberación prolongada, el antipsicótico oral se debe mantener durante tres semanas y, al término de éstas, suspenderlo y continuar con la forma inyectable cada 15 días. Para pacientes que no utilizan risperidona oral, se recomienda la aplicación de la risperidona de acción prolongada de 25 mg/dosis, cada 15 días, y la administración de risperidona vía oral entre 2 y 4 mg/día durante tres semanas, al término de las cuales se debe suspender la medicación oral y continuar la aplicación de risperidona inyectable de liberación prolongada cada quince días. No

se recomiendan dosis superiores a 50 mg cada dos semanas (Möller 2007) [A1].

Por otra parte, el palmitato de paliperidona (metabolito activo de risperidona) inyectable de liberación prolongada se utiliza en dosis inicial de 150 mg de aplicación IM el día uno y 100 mg IM el día ocho, ambos casos en deltoides. Para la fase de mantenimiento se recomienda seguir con una dosis promedio de 75 mg (en un rango de 50-150 mg según la respuesta clínica y tolerabilidad) IM en deltoides o glúteo cada 30 días. Las dos primeras aplicaciones se utilizan con una semana de diferencia y las dosis recomendadas son de 150 mg el día 1 y 100 mg el día 8, indistintamente de la gravedad de los síntomas. La dosificación para la fase de mantenimiento se basa en la gravedad del cuadro y la mejoría del paciente. No debe utilizarse sin antes haber comprobado en el paciente la tolerabilidad previa del tratamiento oral, ya sea con paliperidona o con risperidona (Carter 2012) [A1].

Las dosis bajas de antipsicóticos de segunda generación aumentan el riesgo de una recaída, aunque estos pacientes presentan menos riesgos de disquinesia tardía y sus recaídas suelen ser de moderada intensidad; otros autores recalcan lo mismo, consideran que la reducción de la medicación comporta un excesivo riesgo de recaída en este tipo de pacientes. En otro estudio encontraron una mayor tasa de recaídas en el grupo tratado con dosis bajas; sin embargo, considera que este grupo presentó mejor ajuste social que el tratado con dosis altas o estándar (Lin 2010) [B2].

De la misma manera, los tratamientos intermitentes parecen conllevar excesivos riesgos de recaídas (Sampson 2013) y se han fundamentado habitualmente en el abordaje precoz de síntomas que se interpretan como prodrómicos de recaída. Por otra parte, algunos autores señalan mayores riesgos de disquinesia tardía en los tratamientos intermitentes. Se ha observado también que pacientes con esquizofrenia estables que han sufrido una recaída tras la interrupción de la medicación pueden tener muchas dificultades para recuperar los niveles previos de estabilización que presentaban antes de la recaída. En lo que se refiere específicamente a la eficacia de los antipsicóticos, cabría sintetizar la información actualmente existente de la siguiente manera:

En episodios agudos la respuesta es del 70 al 75%, mientras que solo responden un 25% con placebo; en el tratamiento de mantenimiento las recaídas son de un 20 a un 25%, en aquellos pacientes que están bajo tratamiento antipsicótico, y de un 55% con placebo (National Collaborating Centre for Mental Health 2009, Case 2011). La mayoría de los pacientes deben seguir tratamiento con antipsicóticos durante largos periodos de tiempo. El perfil típico de los pacientes con alto riesgo de recaída se caracteriza por la baja conciencia de enfermedad, gran inquietud al tomar medicación, ánimo expansivo en las recaídas y familias de alta expresividad emocional (Amaresha 2012, Butzlaff 1998); en todo caso, a la hora de considerar si un tratamiento antipsi-

cótico es eficaz, debemos establecer las siguientes consideraciones (NICE 2009, Nyhuis 2010):

- En 6 a 8 semanas se sabe si un paciente es un verdadero no respondedor.
- Se necesitan entre 3 a 6 meses para determinar la eficacia global en un respondedor.
- Los niveles plasmáticos de los antipsicóticos permiten identificar a los no cumplidores o metabolizadores rápidos, a los pacientes con niveles altos y efectos indeseables que se confunden con la psicopatología, pero ello solo es posible para algunos antipsicóticos.

Efectos indeseables de los antipsicóticos típicos (Arana 2000) [A1]:

- Sedación (cuando no se busca)
- Hipotensión
- Sequedad de boca
- Estreñimiento
- Visión borrosa
- Retención urinaria
- Alteraciones cardíacas (básicamente arritmias)
- Reacciones alérgicas
- Alteraciones hormonales
- Disminución de hormonas sexuales femeninas: alteración del ciclo menstrual
- Aumento de la prolactina: galactorrea y ginecomastia
- Disminución de la hormona del crecimiento
- Alteraciones neurológicas:
  - Extrapiramidalismo farmacológico
  - Acatisia
  - Reacciones disquinéticas agudas (disonía de torsión)
  - Disquinesia tardía
  - Síndrome neuroléptico maligno

#### *Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada y adherencia terapéutica*

El tratamiento de mantenimiento con fármacos antipsicóticos en la esquizofrenia es muy efectivo en la reducción de las tasas de recaída (Kirk 2013) [A1], (Lang 2010) [B2]. Sin embargo, los pacientes con esquizofrenia tienen una alta tasa de recaídas. En los estudios de primer episodio psicótico se ha observado una remisión de los síntomas psicóticos en el 80% de los pacientes tratados con antipsicóticos (Lieberman 1992) [B2], (Robins 1999) [B2]. A pesar de esta excelente respuesta al tratamiento, se ha documentado que el 80% de los pacientes diagnosticados con un primer episodio de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo presentan aproximadamente dos recaídas en los primeros 5 años de evolución (Robinson 1999) y la remisión de los síntomas es menos probable después de cada recaída (Wiersma 1998). Además, un mayor número de recaídas se ha correlacionado con un mayor deterioro funcional y una disminución en la respuesta al tratamiento (Lieberman 1996, Shepherd 1989).

## FACTORES ASOCIADOS A LA RECAÍDA

Los datos de un estudio de cohorte de 2,588 pacientes con primer episodio de esquizofrenia revelaron que solo el 58% de los pacientes recogió su receta durante los primeros 30 días del alta hospitalaria, y solo 46% continuaron con su tratamiento inicial por 30 días o más (Tiihonen 2011). De hecho, los estudios han demostrado que más del 40% de los pacientes con primer episodio no presentan una adherencia adecuada y suspenden sus medicamentos durante los primeros nueve meses de tratamiento, incrementando la probabilidad de una recaída (Miller 2008). En México, se realizó un estudio de seguimiento a 18 meses en un grupo de pacientes con esquizofrenia tras haber sido dados de alta de una hospitalización; a los 6 meses del egreso, solo el 62% tomaba sus medicamentos; a los 18 meses del egreso, el porcentaje de los que tomaban la medicación descendió al 59%, y a los 6 meses del egreso, el 10% de los pacientes había reingresado al hospital (Valencia 1994).

El principal factor que se asocia con la recaída es la suspensión del tratamiento por la falta de adherencia, evidencia documentada en México mediante un estudio de seguimiento de pacientes con primer episodio psicótico, que registró una tasa de recaída de 47% en una muestra de 66 pacientes que se siguieron durante un año, donde la principal variable asociada con la recaída fue la suspensión del tratamiento, ya que el 42% de los pacientes abandonaron el tratamiento sin indicación médica (Apiquian 2006), hallazgo que concuerda con otros estudios de seguimiento (Geddes 1995).

Otros factores asociados son un bajo funcionamiento premórbido, una duración de la psicosis no tratada prolongada (> 1 año) y la presencia de síntomas depresivos severos (Robinson 1999).

La alta tasa de incumplimiento puede ser explicada por poca conciencia de enfermedad, déficits cognitivos y elevado abuso de sustancias asociados con la esquizofrenia y, por otro lado, efectos secundarios asociados con los antipsicóticos tales como anhedonia y síntomas extrapiramidales (Tandon 2009).

La introducción de antipsicóticos de segunda generación trajo consigo la enorme esperanza de que la adherencia mejorara debido a la presencia de menos efectos secundarios extrapiramidales (Borison 1997). Sin embargo, una serie de estudios han demostrado que la falta de adherencia a los antipsicóticos de segunda generación no es muy diferente a la de los antipsicóticos convencionales (Dolder 2002, Valenstein 2004).

### Concepto y medición de la adherencia terapéutica

La adherencia se define como el grado en el que la conducta de una persona coincide con las recomendaciones que hace el médico (Haynes 2000).

El criterio para considerar a un paciente con falta de adherencia es que no tome ninguna de las dosis prescritas o interrumpa su tratamiento posterior a un periodo adecuado de adherencia. El término de adherencia parcial describe a los pacientes que tienen periodos donde fallan en la toma de sus medicamentos, incluidas las pérdidas ocasionales de dosis (Oehl 2000). Un criterio que actualmente se considera adecuado para clasificar a los pacientes con adherencia parcial es la toma menor al 70% de la dosis prescrita en la última semana (Keith 2003).

Es recomendable realizar una evaluación objetiva de la adherencia al tratamiento; existen distintas mediciones como la determinación de niveles plasmáticos del medicamento, monitoreo con frascos electrónicos y el interrogatorio directo al paciente. Esta última opción es la menos confiable. Algunos métodos son sofisticados y poco factibles de implementar, por lo que se recomienda utilizar el Test Morisky-Green, además de aplicar la fórmula de Haynes-Sackett para determinar el grado de adherencia. Sin embargo, los métodos actuales para evaluar adherencia son complejos y no efectivos, de acuerdo con el meta-análisis de estudios controlados realizado por Haynes (2000) [A1].

#### Metodología de Haynes-Sackett

$$PC = \frac{\text{No. comp. tomados}}{\text{No. comp. prescritos}} \times 100$$

#### Test de Morisky-Green:

- ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?
- ¿Toma los fármacos a la hora indicada?
- Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?
- Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?

Una vez realizados los cálculos, se considera no adherencia al paciente cuyo PC sea menor a 70%. Se ha estimado de acuerdo con estas definiciones que un tercio de los pacientes cumple con su tratamiento, otro tercio se clasifica con adherencia parcial y el tercio restante no cumple con su tratamiento (Wright 1993) [B3].

#### Factores asociados con la no adherencia

Los factores de riesgo para la falta de adherencia han sido conceptualizados en tres elementos: los relacionados con el paciente, con el tratamiento y con el medio ambiente (Fleischacker 2003).

La escala de actitudes hacia el medicamento (Robles 2004) ayuda a identificar algunos de los factores de riesgo de no adherencia enlistados en el cuadro 2. Actualmente no se cuenta con una escala validada para determinar signos de alarma de una recaída, pero es importante que sean evaluados en cada visita (cuadro 3) ya que junto con los factores de riesgo de no adherencia, ayudan a establecer el grado de riesgo de una recaída.

**Cuadro 2.** Factores asociados con la no adherencia

| Relacionados al paciente             | Relacionados al tratamiento | Relacionados con el medio ambiente |
|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| Pobre insight                        | Falta de eficacia           | Falta de apoyo familiar            |
| Deterioro cognitivo                  | Efectos colaterales         | Carencia de soporte social         |
| Comorbilidad con abuso de sustancias |                             | Mala relación médico-paciente      |

## Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada en la prevención de la recaída

Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada surgen como respuesta para disminuir la tasa de recaídas al incrementar la adherencia al tratamiento. Se han realizado varios estudios aleatorizados, controlados, comparando los índices de recaídas de los antipsicóticos orales o de liberación prolongada. Los hallazgos de estos estudios favorecen a los antipsicóticos de liberación prolongada (Davis 2012) [B2], (Hasan 2013) [A1]. Sin embargo, hay una subutilización de los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada debido a ciertas creencias de los médicos. En una encuesta, los médicos consideraron como la mayor preocupación la presencia de síntomas extrapiramidales asociados, el riesgo de complicaciones con el síndrome neuroléptico maligno o la disquinesia tardía. En general, los médicos percibieron la indicación de formulaciones inyectables de larga duración solo para pacientes graves y con problemas de adherencia (Lambert 2003).

Se ha establecido que los antipsicóticos atípicos inyectables de liberación prolongada se asocian con menos síntomas extrapiramidales al compararlos con los antipsicóticos típicos (Adams 2001) [A1], (Farah 2005) [A1]. Tampoco hay una evidencia de mayor frecuencia de disquinesia tardía y no es una contraindicación el antecedente previo de síndrome neuroléptico maligno para la prescripción de los antipsicóticos típicos inyectables de liberación prolongada (Kane 2006) [B3].

También existe la opinión arraigada entre los clínicos de que los pacientes presentan una actitud negativa hacia

las formulaciones inyectables, limitando su prescripción. Lo anterior ha sido descartado en encuestas dirigidas a pacientes ambulatorios tratados con antipsicóticos típicos inyectables de liberación prolongada, ya que el 87% reporta que prefiere continuar con esta presentación (Pereira 1997).

En general, varias de las barreras para la prescripción de los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada se relacionan con la falta de conocimiento sobre la utilización de estas presentaciones y la idea concebida de que solo están indicados para un grupo específico de pacientes, generalmente los pacientes severos y con mala adherencia. La opinión actual es que los antipsicóticos atípicos inyectables de liberación prolongada representan una solución prometedora ya que se asocian con menos efectos adversos (Hasan 2013) [A1]. Un reciente meta-análisis de estudios de largo plazo comparando antipsicóticos orales con antipsicóticos inyectables de liberación prolongada reporta una reducción de las tasas de recaída de los pacientes ambulatorios con esquizofrenia, en promedio, de 33.2 a 21.5%. Esta diferencia significa una reducción del 10% del riesgo absoluto y de un 30% del riesgo relativo para la presencia de una recaída con los antipsicóticos inyectables de larga duración, hallazgo corroborado al disminuir el número de abandonos del tratamiento por falta de eficacia (Leucht 2011) [A1].

En el cuadro 4 se muestran los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada disponibles en México.

**Cuadro 3.** Signos de alarma de una recaída

|                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pensamiento acelerado (muchos pensamientos a la vez, siendo difícil concentrarse en uno solo). |
| Sentirse más callado y aislado.                                                                |
| Sentirse triste o irritable.                                                                   |
| Sentirse inquieto o nervioso.                                                                  |
| Sentirse confundido, con experiencias extrañas.                                                |
| Tener poco apetito, perder peso.                                                               |
| Volverse olvidadizo.                                                                           |
| Perder de pronto el sueño.                                                                     |
| Descuido personal.                                                                             |

**Cuadro 4.** Antipsicóticos inyectables de larga duración disponibles en México

| Primera generación                              | Rango de dosis/tiempo                                                                            |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Decanoato de haloperidol                        | 50-150 mg / Cada 4 semanas                                                                       |
| Decanoato de flupentixol                        | 20-40 mg / Cada 2-4 semanas                                                                      |
| Decanoato de zuclopentixol                      | 200-400 mg / Cada 2-4 semanas                                                                    |
| Segunda generación                              | Rango de dosis/tiempo                                                                            |
| Risperidona inyectable de liberación prolongada | 25-50 mg / Cada 2 semanas*                                                                       |
| Palmitato de paliperidona                       | Inicial de 150 mg y 100 mg (día 1 y 8) y para la fase de mantenimiento: 50-150 mg cada 4 semanas |

\*Aplicación intramuscular en región deltoidea o glútea.

Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada de primera generación están constituidos mediante la formación de un éster con un ácido graso como el ácido decanoico, y se inyectan en una solución aceitosa de aceite de semilla de sésamo (decanoato de haloperidol) o de un aceite vegetal de baja viscosidad (decanoato de flupentixol y decanoato de zuclopentixol), maximizando así su lipofilia y afinidad para el tejido graso. Estas formulaciones deben ser inyectadas lentamente y, por lo general, en el punto de inyección puede haber dolor agudo y reacciones en piel que pueden durar hasta tres meses. Además, pueden inducir síntomas extrapiramidales el día de la inyección debido a una liberación inmediata de una pequeña cantidad libre del fármaco. También pueden ser detectables en plasma hasta por seis meses después de la inyección, aumentando la posibilidad de interacción con otros fármacos. Estos eventos han disminuido con los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada de segunda generación, que están constituidos por soluciones acuosas con nanopartículas como el palmitato de paliperidona, con microcristales como el pamoato de olanzapina y microesferas como la risperidona (Zhornitsky 2012).

*Evidencias y recomendaciones generales de los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada*

Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada de primera generación como el decanoato de haloperidol, decanoato de flupentixol y el decanoato de zuclopentixol, están constituidos para ser aplicados con solución aceitosa y requieren del uso de una aguja de tamaño 21G, empleando generalmente la técnica de inyección en Z; no necesitan refrigeración o reconstitución y tampoco demandan terapia antipsicótica oral suplementaria (Taylor 2009) [A2]. La evidencia actual establece que la eficacia y la frecuencia de síntomas extrapiramidales de este grupo de antipsicóticos es similar al tratamiento con antipsicóticos orales de primera generación, por lo que requieren de una evaluación rutinaria de efectos secundarios. Han demostrado su utilidad en los pacientes con problemas de adherencia terapéutica (Haddad 2009) [C2].

Para minimizar los efectos secundarios con decanoato de haloperidol se realizaron dos estudios con el siguiente esquema:

- La dosis total inicial (DTI) calculada con base en la dosis efectiva del último neuroléptico recibido. Se considera una dosis como efectiva aquella asociada con una respuesta antipsicótica detectable y/o con la presencia de síntomas extrapiramidales. Las dosis de los antipsicóticos se convierten a equivalentes de mg de HLP/día según los valores convencionales (Woods 2003) [B1] y se multiplican por 20 para determinar la DTI.
- En los pacientes sin tratamiento previo se calcula la DTI tomando en cuenta una dosis estándar de 10 mg de haloperidol. La DTI se divide en 2 partes iguales y se apli-

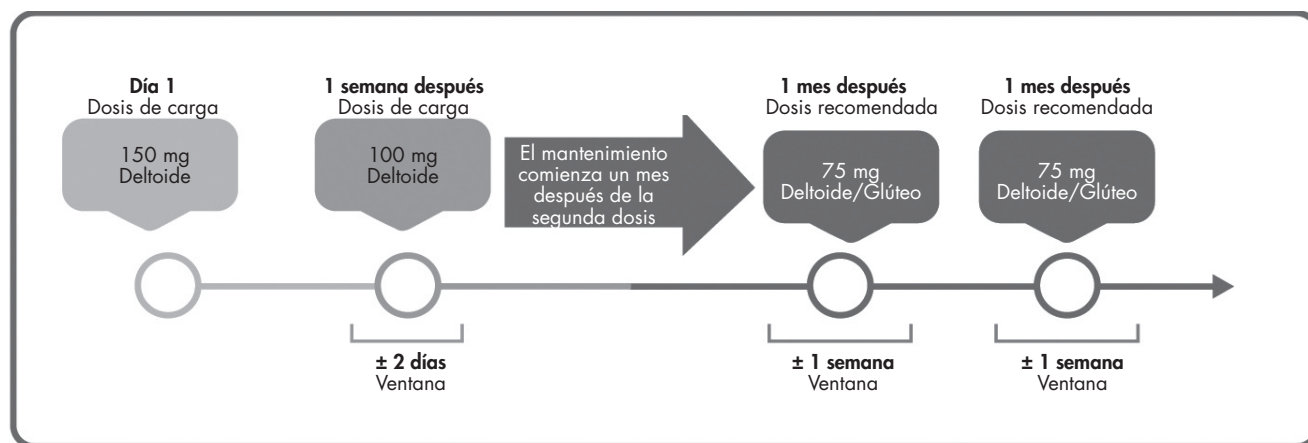
can con un intervalo entre ellas de 4 a 7 días. En caso de que la respuesta antipsicótica fuera nula o los síntomas extrapiramidales no se presenten 15 días después de la primera aplicación, se aplica una dosis adicional del 50% de la DTI. En estos casos, se considera como la DTI la cantidad total de D-HLP administrada en el primer mes. En la cuarta semana de tratamiento se aplica el 75% de la DTI, y en la octava semana el 50%; esta última dosis es la que se considera de mantenimiento y se aplica cada 4 semanas (Ortega 1995) [B2].

La risperidona inyectable de liberación prolongada requiere estar refrigerada, necesita ser reconstituida y se aplica de forma intramuscular en región glútea con aguja de tamaño 21G cada 2 semanas. En el inicio del tratamiento se recomienda durante las primeras tres semanas continuar con terapia antipsicótica oral suplementaria, y posteriormente suspender la terapia oral (Taylor 2009) [A2].

La risperidona inyectable de liberación prolongada no se ha asociado con la presencia del síndrome post-inyección de delirium/sedación (Alphs 2011). Este síndrome se ha reportado solo con el pamoato de olanzapina, restringiendo su uso únicamente para clínicas con un equipo médico capacitado, ya que requiere un período de observación posterior a la inyección de 3 horas (Detke 2010). En México no se cuenta por lo pronto con pamoato de olanzapina.

Recientemente contamos en México con palmitato de paliperidona, que ofrece la ventaja de una aplicación cada 4 semanas, no requiere refrigeración ni reconstituirse o terapia antipsicótica suplementaria. Se aplica de forma intramuscular en región deltoidea o glútea con aguja de tamaño 22 G (Taylor 2009). En estudios a corto plazo, el palmitato de paliperidona ha mostrado una adecuada eficacia con efectos secundarios similares a los observados con paliperidona oral (Nussbaum 2012). La dosis de 50 mg, 75 mg y 100 mg cada cuatro semanas de palmitato de paliperidona es comparable en eficacia y tolerabilidad a la dosis de 25 mg, 37.5 mg y 50 mg (no disponible en México) cada dos semanas de risperidona inyectable de liberación prolongada (Información para prescribir Inveda Sustenna). La ventaja es que el palmitato de paliperidona se puede iniciar el día después de suspender el tratamiento previo con antipsicóticos orales. Después de la dosificación de iniciación, palmitato de paliperidona se administra en la fase aguda y posteriormente en la fase de mantenimiento sobre una base mensual, siendo el primero de los antipsicóticos de segunda generación en estar disponible y aprobado con este régimen de dosificación (Samtani 2011). La eficacia y tolerabilidad en corto y largo plazo se encuentra establecida en diversos estudios (Kramer 2010, Gopal 2011, Nasrallah 2010, Gopal 2010, Hough 2010, Kramer 2010).

El consenso actual es que por las ventajas que ofrece el palmitato de paliperidona en términos de tolerabilidad, aplicación cada 4 semanas y el esquema de dosis inicial que



**Figura 1.** Inicio y mantenimiento de palmitato de paliperidona.

se utiliza para evitar terapia antipsicótica suplementaria (figura 1), debería ser indicado en pacientes con primer episodio para prevenir las recaídas y promover la adherencia (Newton 2012) (Algoritmo 1).

#### Recomendaciones finales

Los antipsicóticos inyectables de liberación prolongada permiten incrementar la adherencia al mantener niveles plasmáticos estables, aumentar la confiabilidad de la evaluación del cumplimiento del tratamiento y asociarse con menos efectos secundarios (Hasan 2013) [A1].

Los principales criterios para iniciar el manejo con antipsicóticos de larga duración inyectables son los siguientes (Emsley 2008, Parellada 2006):

- Pacientes sin adherencia o con adherencia parcial
- Respuesta subóptima al tratamiento (eficacia parcial)

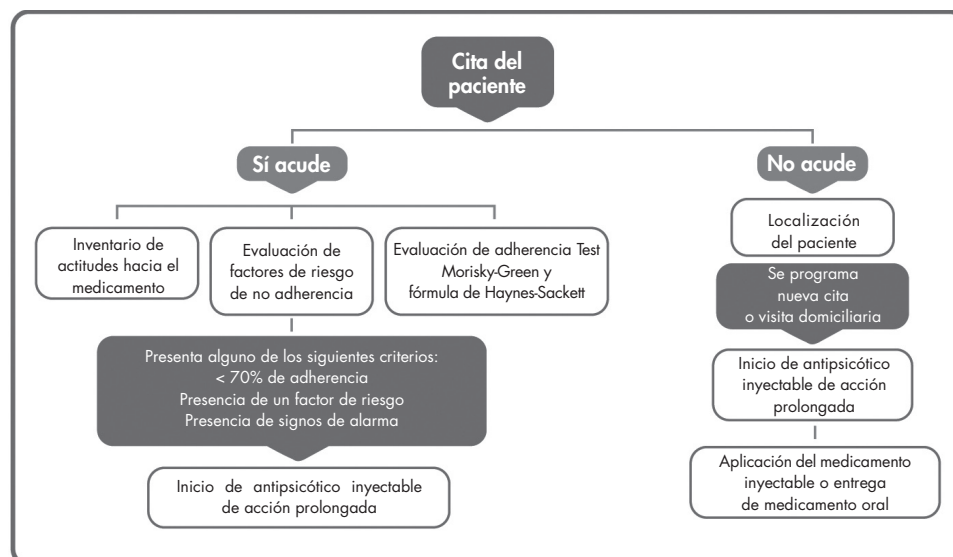
- Falta de conciencia de enfermedad (insight)
- Pacientes con antecedentes de abuso de sustancias o conductas agresivas
- Pacientes con efectos colaterales producidos por otros antipsicóticos
- Pacientes con primer episodio psicótico

## EVENTOS ADVERSOS

### Metabólicos

Desde que se describieron los primeros antipsicóticos típicos (o convencionales), la clorpromazina y el haloperidol, al finalizar la sexta década del siglo XX, se hizo latente que con su uso surgían algunas alteraciones metabólicas o se exacerbaban otras ya existentes en los pacientes que los recibían. Se

**Algoritmo 1.** Evaluación de la adherencia e intervenciones para prevenir la recaída en el paciente ambulatorio.



reportó, en particular, ganancia de peso, aunque también se encontraron otras alteraciones metabólicas tales como cambios en el metabolismo de los carbohidratos (intolerancia a carbohidratos, o bien, franca diabetes mellitus) y de los lípidos (cambios en los niveles de colesterol y triglicéridos).

Los cambios metabólicos fueron asociados, sobre todo, con la administración de algunas clases de antipsicóticos; más notablemente las fenotiazinas alifáticas (v.g. levomepromazina y la propia clorpromazina) y las fenotiazinas piperidínicas (v.g. tioridazina). Sin embargo, todo el grupo de los antipsicóticos fue relacionado en mayor o menor grado con estos cambios, aunque con el paso del tiempo se dejó de poner interés en estas consecuencias (O'Donoghue 2013; Papanastasiou E 2013).

Con la aparición de los nuevos antipsicóticos, denominados atípicos (o de segunda generación), ha resurgido un interés creciente por la detección, estudio y manejo de los cambios metabólicos relacionados con el uso de estos medicamentos, dadas las altas tasas de prevalencia e incidencia con las que se han encontrado alteraciones metabólicas en pacientes que reciben este tipo de fármacos, particularmente relacionados con la administración de algunos de ellos (Papanastasiou E 2013).

En 1988, Reaven acuñó el concepto del llamado síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, conjunto de alteraciones del metabolismo orgánico que representa de manera general los efectos metabólicos que se han relacionado con el uso de antipsicóticos (tal vez con excepción de la hipertensión arterial) y que para ser diagnosticado requiere de al menos 3 de los 5 criterios siguientes:

- A. Obesidad abdominal: Circunferencia abdominal  $\geq 102$  cm [40 pg] (varones)  $\geq 88$  cm [35 pg] (mujeres)
- B. Niveles séricos de triglicéridos (en ayunas)  $\geq 150$  mg/dL
- C. Niveles séricos de colesterol-HDL  $< 40$  mg/dl (varones)  $< 50$  mg/dL (mujeres)
- D. Presión sanguínea  $\geq 130/85$  mmHg
- E. Niveles séricos de glucosa (en ayunas)  $\geq 110$  mg/dL

La fisiopatogenia de este síndrome se ha relacionado con resistencia a la captación de glucosa estimulada por insulina a nivel celular (mecanismo que pudiera también estar involucrado con los efectos metabólicos de al menos algunos de los antipsicóticos atípicos). Su prevalencia se ha reportado en un rango entre 20 a 30% de la población general, con una relación directa entre ésta y una mayor edad.

La relevancia clínica de este síndrome se sustenta en que establece para quien lo padece una tendencia incrementada para la aparición de diabetes mellitus, hipertensión arterial y trastornos del metabolismo de los lípidos, todas estas alteraciones asociadas con aterosclerosis, principal responsable de enfermedad vascular cardíaca (cardiopatía isquémica) y cerebral (enfermedad isquémica y hemorrágica), condiciones que generan la mayor morbilidad, incapacidad y muerte en el ser humano (O'Donoghue 2013; Papanastasiou E 2013).

Es pertinente señalar que los efectos metabólicos descritos suelen presentar un impacto mayor en los pacientes tratados con antipsicóticos (v.g. pacientes psicóticos crónicos como los esquizofrénicos), comparado con el que se esperaría en la población general, ya que los primeros están predispuestos a estas consecuencias metabólicas tanto por factores biológicos (v.g. herencia) como por factores relacionados con el estilo de vida (v.g. sedentarismo), incluso antes de que se les inicie la administración de este tipo de fármacos. En esquizofrénicos se han reportado prevalencias de alrededor de 40-50% para el síndrome metabólico.

Se analizará a continuación cada efecto metabólico por separado.

### *Ganancia de peso*

El uso de antipsicóticos se asocia con frecuencia a ganancia de peso secundaria, efecto que se ha vinculado sobre todo con las acciones que los antipsicóticos tienen sobre distintos receptores cerebrales; destacan el antagonismo de receptores de histamina tipo 1 (H1) y los efectos sobre receptores serotoninérgicos (5-HT1a, 5-HT2c) y adrenérgicos (-1), todos ellos vinculados con la regulación del apetito.

En los últimos años se han reportado algunos estudios que han comparado los efectos sobre el peso corporal de diferentes antipsicóticos, entre los más destacados se encuentran los siguientes:

- En 1999 Allison y cols. evaluaron los cambios ponderales de 81 pacientes esquizofrénicos después de 10 semanas de tratamiento con diferentes antipsicóticos; se reportó una mayor ganancia de peso (promedio) en pacientes que recibieron clozapina (4.4 kg) y olanzapina (4.15 kg); les siguió tioridazina (3.19 kg), sertindol (2.92 kg) y risperidona (2.1 kg) y, finalmente, ziprasidona (0.04 kg), molindona (-0.39 kg) y el placebo (-0.74 kg).
- En un estudio retrospectivo que incluyó 121 pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos atípicos, la ganancia semanal de peso (promedio) reportada fue de 0.76 kg/semana para olanzapina, 0.22 kg/semana para clozapina y 0.15 kg/semana para risperidona; los resultados fueron similares para individuos obesos y no obesos al inicio del tratamiento.
- En un estudio doble ciego con 152 pacientes se reportó una asociación entre la ganancia de peso y la respuesta terapéutica al antipsicótico para olanzapina y clozapina, pero no se encontró tal relación con risperidona y haloperidol (Chue 2003).
- En otro estudio de pacientes con esquizofrenia tratados por al menos 4 semanas con olanzapina, risperidona, quetiapina o haloperidol, se reportó la mayor ganancia de peso con olanzapina; en este estudio la ganancia de peso fue considerada como un efecto adverso en 74.5% de los pacientes tratados con olanzapina, 53.4% de aquellos tratados con risperidona, 40% de los que re-

cibieron haloperidol y 13.5% de los que recibieron quetiapina; una “ganancia de peso clínicamente relevante” (definida como un incremento  $\geq 7\%$  del peso basal) estuvo presente en 45.7% de los pacientes que recibieron olanzapina, 30.6% de los que recibieron risperidona, 22.4% de aquellos con haloperidol y 0% de quienes recibieron quetiapina. Los resultados de este estudio con quetiapina no fueron comparables ya que la duración del tratamiento fue más corta con este medicamento (Volavka 2002).

De los datos anteriores se puede concluir que la vigilancia del peso corporal es un punto importante a observar cuando se prescriben antipsicóticos. En esta intención, se ha considerado al acumulo de grasa abdominal como un parámetro de mayor impacto en la salud del individuo, por ello la importancia de la medición de la circunferencia abdominal. Otro parámetro útil en la evaluación y seguimiento del peso corporal es el índice de masa corporal (IMC), cociente de la fórmula: peso (kg)/estatura (m/2), con el cual se pueden establecer los siguientes rangos aproximados:

- 21 -24 IMC      Peso normal
- 25-29 IMC      Sobre peso
- $\geq 30$  IMC      Obesidad

Resultaría apropiado además promover medidas higiénico dietéticas convenientes y un régimen de actividad física regular en los pacientes que reciben estos medicamentos, de la mano del seguimiento clínico de los parámetros arriba mencionados.

#### *Trastornos del metabolismo de la glucosa*

Los trastornos en el metabolismo de la glucosa que se han asociado con la administración del antipsicóticos incluyen:

- A. Aparición de niveles de glucosa en sangre elevados, tanto en rangos de intolerancia a la glucosa ( $\geq 110$  mg/dL  $\leq 125$  mg/dL de glucosa en sangre en ayuno) como en franca diabetes mellitus ( $> 125$  mg/dL de glucosa en sangre en ayuno).
- B. Aumento en los niveles de glucosa, o bien, mayor nivel de desequilibrio metabólico, o dificultad para lograr su control en pacientes con diabetes mellitus diagnosticada antes de la administración de antipsicóticos.
- C. Reporte de casos de descontrol metabólico agudo (v.g. cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar) que eventualmente han llevado a la muerte a los individuos afectados sin diagnóstico previo de trastorno en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Dentro de los antipsicóticos típicos, las fenotiazinas de baja potencia antipsicótica (i.e., fenotiazinas alifáticas y fenotiazinas piperidínicas) han sido consideradas como promotoras de cambios en el metabolismo de la glucosa; algunos reportes involucran a la clorpromazina como causante de hiperglucemia, aun en voluntarios sanos.

En el caso de antipsicóticos típicos de mayor potencia como el haloperidol, la relación de su uso con trastornos del metabolismo de la glucosa es incierta. Incluso un reporte de Mukherjee y cols. (1996), encontró una menor predisposición a padecer diabetes mellitus en pacientes esquizofrénicos que recibieron antipsicóticos típicos comparado con aquellos que no los recibieron.

Los antipsicóticos atípicos han sido vinculados de forma mucho más habitual con los cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono. Los reportes que han evaluado los efectos en los niveles de glucosa en sangre de este grupo de antipsicóticos son cada vez más numerosos, y algunos de ellos destacan que existen diferencias notables respecto a la frecuencia y severidad con las que se presentan dichos efectos, dependiendo del antipsicótico involucrado.

Algunos de los estudios más representativos al respecto incluyen los siguientes reportes: en el 2001, Koller y cols, reportaron 384 casos de asociación entre la administración de clozapina y aumento en el nivel de glucosa; 242 casos correspondieron a diabetes de novo y 54 casos a exacerbación de diabetes preexistente. Además se reportaron 80 casos de cetoacidosis diabética aparentemente inducida por este fármaco, la mayoría de ellos aparecidos durante los primeros 6 meses de tratamiento, relacionados con 25 muertes. En el 2002 este mismo autor, junto con Doraiswamy, reportaron 289 casos de asociación entre la administración de olanzapina y el diagnóstico de diabetes mellitus; 225 casos correspondieron a diabetes mellitus de nueva aparición; se reportaron además 100 casos de cetoacidosis diabética y 25 muertes relacionadas.

En 1997, en otro tipo de reporte, Popli y cols reportaron 4 casos de pacientes con esquizofrenia quienes al recibir clozapina presentaron diabetes de novo o exacerbación de una diabetes preexistente, ambas condiciones independientes de la presencia de ganancia de peso en los pacientes. En correspondencia, Wirshing y cols. reportaron en 1998 4 casos de diabetes mellitus asociados a clozapina y 2 casos de diabetes mellitus asociados a olanzapina, con ganancia de peso durante el tratamiento farmacológico presente solo en el 50% de los casos.

A través de otros medios de evaluación, en 1998 Hagg y cols se valieron de la prueba de tolerancia a la glucosa y encontraron que 12% de los individuos tratados con clozapina cumplieron con criterios clínicos para el diagnóstico de diabetes mellitus y 10% de los sujetos evaluados cumplieron con los criterios para intolerancia a la glucosa. Al considerar en esta evaluación a individuos que recibieron manejo con antipsicóticos típicos de depósito, la casuística reportada para diabetes mellitus y para intolerancia a carbohidratos fue del 6 y 3%, respectivamente. En 1999, Melkersson y cols. utilizaron como medio de evaluación la medición de insulina en ayunas y llevaron a cabo un estudio comparativo que incluyó 28 pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos típicos, contrastados con 13 pacientes con tratamiento

con clozapina. Los niveles de insulina se reportaron más elevados en los sujetos tratados con clozapina respecto al grupo de comparación que recibió antipsicóticos típicos.

Cuando otros antipsicóticos atípicos han sido considerados respecto a la relación entre su administración y la presencia de trastornos del metabolismo de la glucosa, los estudios hasta ahora realizados han dado lugar solo a algunos reportes aislados que asocian a la risperidona y a la quetiapina con la aparición de diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa, siempre en menor proporción y severidad que los reportes que han involucrado a las tienobenzodiazepinas. En 2001, Griffiths y Springuel reportaron 37 casos diferentes de trastornos en el metabolismo de la glucosa asociados con la administración de diferentes tipos de antipsicóticos atípicos: 8 casos de diabetes mellitus, 5 casos de cetoacidosis y 3 casos de hiperglucemia relacionados a clozapina; 2 casos de diabetes mellitus, 3 casos de cetoacidosis, 3 casos de hiperglucemia y 2 casos de coma por estado hiperosmolar relacionados a olanzapina; 1 caso de diabetes mellitus y 2 de cetoacidosis relacionados a quetiapina; 1 caso de diabetes mellitus, 3 casos de hiperglucemia sin criterios para diabetes mellitus y ningún caso de cetoacidosis relacionados con risperidona. Finalmente, no se ha reportado hasta la actualidad una relación significativa entre la administración de ziprasidona y aripiprazol y trastornos del metabolismo de la glucosa, aunque hay que considerar que se trata de productos de reciente aparición. De acuerdo con los datos hasta ahora conocidos, en los pacientes en quienes se prescriban antipsicóticos, sobre todo si se trata de antipsicóticos atípicos como clozapina y olanzapina, deberá tenerse un monitoreo cercano de los parámetros que evalúan el metabolismo de la glucosa, particularmente en aquellos individuos que cuenten con factores de riesgo que los predispongan a estos trastornos (como obesidad), sobre todo si es de larga evolución, tienen familiares de primer grado diabéticos, diabetes gestacional e hijos macrosómicos.

#### *Trastornos del metabolismo de los lípidos*

Los lípidos son elementos biológicos importantes en el funcionamiento orgánico y los trastornos en su metabolismo son comunes en los humanos; destacan por sus consecuencias en la salud aquellos que involucran al colesterol y a los triglicéridos:

- 1) Elevación de colesterol total.
- 2) Elevación de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- 3) Disminución de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL).
- 4) Elevación de triglicéridos.

Estos trastornos suelen presentarse acompañando a condiciones como la obesidad y la diabetes mellitus, aunque también se presentan de manera independiente. El paciente esquizofrénico presenta una mayor prevalencia de estos trastornos respecto a la población general, situación que puede

ser influida por factores biológicos y psicosociales tales como el sedentarismo y la inatención del cuidado de la salud.

Algunos estudios han vinculado la administración de antipsicóticos y la aparición de trastornos en el metabolismo de los lípidos: diferentes trastornos en el metabolismo de los lípidos fueron evaluados en un estudio retrospectivo que incluyó 215 pacientes; los individuos que fueron tratados con clozapina y olanzapina desarrollaron aumento significativo en los niveles séricos de triglicéridos, comparado a individuos que fueron manejados con haloperidol. Atmaca y cols. estudiaron 56 pacientes esquizofrénicos manejados con diferentes antipsicóticos atípicos; los sujetos tratados con clozapina y olanzapina desarrollaron un aumento evidente en los niveles séricos de triglicéridos, no así en otros parámetros del metabolismo de los lípidos; además presentaron incremento en los niveles de leptina. Los sujetos que recibieron quetiapina y risperidona solo desarrollaron cambios mínimos en los mismos parámetros. Por último, los estudios hasta ahora llevados a cabo con aripiprazol y ziprasidona sugieren que estos fármacos parecen no influir negativamente en el metabolismo de los lípidos.

#### *Conclusiones*

Después de todos los datos consignados, se vuelve obligada la vigilancia y seguimiento de los efectos metabólicos derivados del uso de antipsicóticos. Con este propósito será conveniente llevar a cabo tanto una evaluación basal como evaluaciones de seguimiento de los distintos parámetros metabólicos, con la frecuencia que cada caso en particular requiera. En este sentido es pertinente reconocer que la población de América Latina representa, en su conjunto, un grupo humano que por factores étnicos y de hábitos de alimentación se encuentra predispuesto al desarrollo de trastornos metabólicos, situación que exige mantener una vigilancia y seguimiento más cercanos de los pacientes que sean manejados con antipsicóticos.

### **Extrapyramidales**

Los fármacos más frecuentemente asociados con la aparición de síntomas extrapyramidales son los antipsicóticos, particularmente los que son de primera generación de alta potencia (haloperidol, trifluoperazina, perfenazina) (Tandon 2011). Sin embargo, existen otros fármacos implicados como los antieméticos, antidopaminérgicos (metoclopramida y domperidona) (Pinder 1976), antivertiginosos bloqueadores de los canales de calcio (cinnarizina y flunarizina) (Fabiani 2004) y antidepresivos (tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y duales) (Madhusoodanan 2010).

Se ha propuesto que los síntomas extrapyramidales ocasionados por antipsicóticos se producen por bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 a nivel de la vía nigroestriada, lo que origina un desbalance entre la dopamina y la acetilcolina. Los síntomas extrapyramidales aparecen cuando

existe un 80% o más de ocupación de los receptores mencionados a nivel nigroestriado (Uchida 2011; Nord 2011).

Los efectos extrapiramidales (EPS) ocasionados por los antipsicóticos se dividen en agudos y crónicos (tardíos). Los síntomas extrapiramidales agudos son aquellos que ocurren en los primeros días o semanas posteriores a la administración del antipsicótico, son dosis dependientes y son reversibles una vez que se haya reducido o suspendido el fármaco. Dentro de estos síntomas tenemos: distonía aguda, parkinsonismo inducido por antipsicóticos y acatisia. Por otro lado, los síntomas extrapiramidales crónicos (tardíos) son aquellos que ocurren después de meses o años de la administración de los antipsicóticos y no están claramente asociados a dosis-dependencia, además de persistir aun después de haber suspendido el medicamento. Los síntomas tardíos que han sido reportados son la distonía, corea o disquinesia, acatisia, temblor, mioclonías y tics tardíos (Bakker 2011; Caroff 2012).

Más del 60% de los pacientes que reciben antipsicóticos de primera generación llegan a presentar efectos extrapiramidales, algunos en más de una forma (parkinsonismo y acatisia, por ejemplo). Los antipsicóticos de segunda generación tienen menos riesgo de producir este efecto; sin embargo, estudios recientes han observado que dosis altas terapéuticas también pueden llegar a producir estos efectos (Kluge 2012; Leucht 2009).

- a) *Distonía aguda.* Está caracterizada por contracciones espásticas de un grupo pequeño de músculos, principalmente de la cara y el cuello. Se presenta entre el 2 y 5% de los pacientes que inician con un antipsicótico incisivo de primera generación, como el haloperidol, trifluoperazina, perfenazina (Ripniak 1986); ocurre en las primeras aplicaciones, generalmente dentro de los tres primeros días (van Harten 1999). Se observa con mayor frecuencia en hombres jóvenes y con enfermedad afectiva (Tarsy 1983). La distonía aguda responde a la administración de anticolinérgicos (biperideno, trihexifenidilo), así como de difenhidramina en niños (Derinoz 2012) [B2]. Lo indicado, si es posible, una vez que el paciente haya presentado una distonía aguda, es considerar el cambio de De Hert antipsicótico a uno de segunda generación, o bien, la disminución de la dosis.
- b) *Parkinsonismo secundario a antipsicóticos.* Los síntomas típicos son hipocinesia, rigidez muscular y temblor. Clínicamente puede ser indistinguible de la enfermedad de Parkinson. La hipocinesia se manifiesta con lentitud generalizada del movimiento voluntario y facies inexpresiva ("de máscara") que pueden confundirse con síntomas negativos o con síntomas depresivos. La rigidez muscular puede ser continua ("tubo de plomo") o discontinua ("rueda dentada"). El temblor es de reposo, rítmico y suele afectar extremidades (unilateral o bilateralmente), cabeza, mandíbula, lengua o labios ("síndrome del conejo"). Puede haber hipersalivación

y seborrea. Suele presentarse dentro de los primeros días o semanas de iniciado el antipsicótico o de haberse incrementado la dosis del mismo (Guitton 2011). El manejo del parkinsonismo secundario a antipsicóticos debe hacerse en primer lugar, si es posible, disminuyendo o suspendiendo el fármaco y manejar temporalmente anticolinérgicos como trihexifenidilo o biperideno. En algunas instituciones se tiene como protocolo de manejo, una vez que se ha iniciado un antipsicótico de primera generación, el uso concomitante (profiláctico) de los medicamentos anticolinérgicos, lo que no es aceptado por ninguna de las guías de manejo de efectos secundarios por antipsicóticos (2007) [B2].

- c) *Acatisia.* Se describe como una sensación subjetiva de intranquilidad o malestar difícil de describir, acompañado de la necesidad de estar en continuo movimiento, con incapacidad para relajarse o quedarse quieto en una posición. Los casos severos pueden llegar a la agitación o al intento suicida. Puede ser confundida con exacerbación de la sintomatología psicótica, lo cual conlleva al riesgo de un incremento en la dosis del antipsicótico con el consecuente empeoramiento. Suele presentarse dentro de los primeros días o semanas de iniciado el antipsicótico o de haberse incrementado la dosis del mismo. Se ha inferido una vía noradrenérgica en su fisiopatología. El tratamiento de primera elección para el manejo de la acatisia aguda es disminuir o suspender el medicamento asociado y administrar un bloqueador B adrenérgico, como propranolol o metoprolol (Miller 2000) [B2]. De segunda elección pueden manejarse benzodiacepinas, o bien, recientemente se está estudiando con evidencia positiva el uso de mirtazapina (Sachdev 1995) [A3].
- d) *Síndromes tardíos.* El síndrome tardío es un grupo de trastornos del movimiento inducido por el uso de fármacos, principalmente antipsicóticos, que puede presentarse de diversas maneras clínicas, meses o años después de haber iniciado el tratamiento, y que no desaparecen con la suspensión del medicamento. Se han reportado trastornos tales como corea, acatisia, tics, temblor, mioclonía y distonía. En la literatura suele utilizarse el término de disquinesia tardía para referirse a este grupo de síntomas en general; sin embargo, cada uno de ellos implica una condición clínica y fisiopatológica diferente, al igual que su tratamiento y pronóstico. La prevalencia de la disquinesia o corea tardía se relaciona con el tiempo (años) de tratamiento, llegando a una prevalencia de 50% a diez años de manejo con antipsicóticos de primera generación (Woods 2010; Morgenstem 1987). Se presenta con mayor frecuencia en mujeres y en personas de mayor edad (Aichhron 2006). La forma más usual es la corea bucolingual, llamada también disquinesia bucolingual, o disquinesia tardía, propiamente. Se caracteriza por movimientos de la len-

gua involuntarios, no coordinados y sin una finalidad aparente, pudiendo variar desde un exceso discreto de movimientos hasta una hiperquinesia que interfiere en el habla, masticación y deglución. Usualmente, la disquinesia bucolingual incluye también movimientos de los labios que recuerdan reflejos de chupeteo u otras formas, siendo también estereotipados y predecibles. Una forma especial es el movimiento rítmico del orbicular de los labios, de excepcional aparición, el síndrome del conejo. La disquinesia bucolingual incluye movimientos de apertura y cierre de mandíbula, movimientos de protrusión y laterales, de masticación y otros, pudiendo ser tan severos que llegan a lesionar las piezas dentales (Kane 1995).

La distonía tardía, frecuentemente, es la segunda forma de presentación de los síndromes tardíos, entre el 1 y 4% de los pacientes tratados con antipsicóticos (Dayalu 2008); es más frecuente observarla en personas del sexo masculino y en jóvenes (De Hert 2007). Puede adquirir cualquier patrón clínico, aunque se ven afectados con mayor frecuencia los segmentos corporales axiales y de predominio cervico-cefálico. Las distonías tardías también pueden afectar a segmentos de tronco, con inclinación lateral (síndrome de Pisa) y alteraciones de la marcha por posturas anómalas. Cabe mencionar la “marcha de dromedario”, forma peculiar donde el paciente presenta un balanceo arriba-abajo sobre su eje axial. Los trastornos de la marcha pueden afectar solo a ciertos patrones motores, de manera tal que un severo trastorno de la marcha hacia delante, secundaria a una distonía axial, puede disminuir notablemente o hasta desaparecer al caminar hacia atrás o el trotar, hecho que se puede llegar a confundir con movimientos propios de la enfermedad de base como los movimientos estereotipados. El mejor tratamiento para los síndromes tardíos es la prevención. En primer lugar, el uso de antipsicóticos debe tener una adecuada justificación. Es común observar disquinesias tardías en gente mayor en la cual se utilizó el antipsicótico (perfenazina, risperidona) para el manejo de síntomas ansiosos. Por otro lado, es preferible la utilización de antipsicóticos de segunda generación para disminuir el riesgo de la aparición de estos síntomas. Una práctica común es dar como profiláctico medicamentos anticolinérgicos cuando se inicia un antipsicótico, principalmente de primera generación, lo que aumenta hasta cinco veces el riesgo de síndrome tardío (De Hert 2007). Una vez detectado el síndrome tardío, se debe considerar la posibilidad de cambiar el antipsicótico por uno de segunda generación, y en particular la clozapina, que tiene la mayor evidencia de no generar estos movimientos. El tratamiento de la disquinesia tardía, al igual que su fisiopatología, es diferente que la distonía tardía. Sin embargo, el común denominador es la pobre respuesta a los diferentes tratamientos que se han intentado para ambos fenómenos clínicos. La resolución

completa espontánea al suspender el medicamento es rara, menos del 3% (Glazer 1984; Glazer 1990), por lo que no se recomienda el dejar sin tratamiento antipsicótico al paciente con esquizofrenia y movimientos anormales por el alto riesgo de recaída y la falta de evidencia de mejoría al suspender el antipsicótico (Gilbert 1995). A la fecha, no se tiene un manejo efectivo contundente para la disquinesia tardía en sus diferentes modalidades. La utilización de clozapina en este tipo de pacientes ha dado resultados controvertidos; aun así es el tratamiento más utilizado y con el que se ha visto una mayor tasa de respuesta (Spivak 1997). Por otro lado, se habla en la literatura de la tetrabenacina, que es un potente depletor de la terminal dopaminérgica, como medicamento coadyuvante en el tratamiento de la disquinesia tardía en esquizofrenia (Kimiagar 2012). No obstante, hasta fechas recientes no se ha incorporado al mercado en el país, por lo que no existe experiencia en América Latina sobre este fármaco. Los anticolinérgicos se utilizan frecuentemente en la distonía tardía; sin embargo, los pocos estudios controlados que se tienen comparados con placebo no demuestran efectividad, e incluso podrían agravar el componente disquinético (De Hert 2007). Por otro lado, existen muchos estudios sobre el uso de agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa con resultados no concluyentes, hipótesis que se basa en la observación de que los medicamentos anticolinérgicos empeoran la disquinesia tardía, por lo que nuevas investigaciones tendrán que realizarse sobre vía colinérgica (Carroff 2007). La vitamina E, vitamina B6, benzodiazepinas y gabaérgicos se han propuesto como alternativas de manejo, sin que haya resultados contundentes al respecto (Macêdo 2011; Bishnoi 2007; Howland 2011). Los betabloqueadores que funcionan para la acatisia aguda tampoco han resuelto el problema de la acatisia tardía. Existen casos anecdóticos de cirugía funcional de los ganglios basales, sin que haya una evidencia sólida sobre efectividad y sin el riesgo de efectos secundarios que comprometerían más la calidad de vida del paciente (Wojtecki 2012). Los otros fenómenos tardíos como los tics y mioclonías son poco frecuentes y aún no existe evidencia de tratamientos efectivos.

### Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno está caracterizado por fiebre, distonía, rigidez generalizada (tubo de plomo), temblor y otros movimientos anormales (mioclonías), disartria, disfagia, mutismo, inestabilidad autonómica (taquicardia, taquipnea, hipertensión arterial), alteración del estado de conciencia (delirium), en ocasiones estado catatónico, así como un estado hipermetabólico que se traduce en elevación de la creatinina (CPK), mioglobulinuria, leucocitosis, acidosis metabólica, hipoxia, elevación de catecolaminas en sangre y disminución de los niveles séricos de hierro (Stanley 2011). La prevalencia del SNM es menor al 1% con antipsicóticos de primera generación y mucho menor con los de segunda gene-

ración. Existen factores de riesgo como el género masculino, jóvenes, enfermedad neurológica de base, deshidratación, estados catatónicos, dosis altas de antipsicóticos de primera generación, agitación psicomotora, preparaciones intramusculares y medicamentos de depósito (Keck 1989). Por lo general, se llega a presentar en los primeros días de haber iniciado el tratamiento con antipsicóticos. El diagnóstico diferencial debe realizarse con catatonía maligna, infecciones del sistema nervioso, síndrome serotoninérgico, síndrome anticolinérgico. En la mayoría de los casos ocurre en las dos primeras semanas de haber iniciado el antipsicótico. El síndrome neuroléptico maligno es potencialmente fatal debido a sus complicaciones como la falla renal, el paro cardiorrespiratorio, la coagulación intrínseca diseminada (CID), la embolia pulmonar y la neumonía. El tratamiento del SNM inicia con la detección temprana cuando se tiene el conocimiento del mismo; una vez hecho el diagnóstico, lo primero que debe hacerse es suspender el neuroléptico y canalizar al paciente a la terapia intensiva, ya que el riesgo de mortalidad es alto, entre 20 a 50% de acuerdo con diversos estudios. En la terapia intensiva, el primer objetivo es la hidratación agresiva para cuidar la función renal ya que la falla renal es la complicación más severa que puede llevar a la muerte al paciente. El dantrolene, las benzodiacepinas, agonistas dopaminérgicos como bromocriptina y amantadina, así como la terapia electroconvulsiva, han sido tratamientos propuestos para el síndrome neuroléptico maligno sin que haya una evidencia contundente de su efectividad. El mejor tratamiento es el soporte médico integral en una terapia de cuidados intensivos (Stanley 2011).

## Efectos cardiovasculares

### *Padecimientos cardiovasculares en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia*

Se ha estimado que la esperanza de vida de las personas con diagnóstico de esquizofrenia es 15 años menor que la de la población general (Crump 2013). El médico psiquiatra debe diagnosticar e intervenir en los riesgos cardiovasculares que incluyen el sedentarismo, tabaquismo, alimentación rica en grasa saturada y el efecto de los medicamentos antipsicóticos.

### *Problemas cardiovasculares asociados con el tratamiento de la esquizofrenia: hipotensión arterial y taquicardia*

La hipotensión arterial y la taquicardia son los efectos adversos cardiovasculares más comunes inducidos por los antipsicóticos. Ambos efectos parecen estar relacionados con la dosis y obligan a revisar el esquema de escalamiento de los antipsicóticos.

La hipotensión ortostática se presenta más comúnmente con clozapina y quetiapina, típicamente acompañada de mareo. El ajuste de la dosis y el tiempo suelen resolver este efecto (Fan 2013).

### *QT prolongado*

El síndrome de QT largo se caracteriza por la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) en el electrocardiograma y se asocia con la precipitación de la arritmia helicoidal, una taquicardia polimórfica ventricular que puede causar muerte súbita. El síndrome de QT largo adquirido es una alteración secundaria a un estrés ambiental con reversión a la normalidad cuando el factor productor de estrés es retirado. Los factores más comunes son los fármacos. Se considera un QTc prolongado cuando el intervalo es mayor de 440 ms, pero el riesgo de arritmia es mayor cuando el intervalo se encuentra por encima de 500 ms (Glassman 2001).

### *Factores de riesgo para la arritmia helicoidal inducida por fármacos (Guan 2003)*

- Sexo femenino
- Hipocaliemia
- Bradicardia
- Conversión reciente de una fibrilación auricular
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Concentraciones altas de fármacos
- Infusiones intravenosas rápidas con una sustancia que prolonga el QT
- Prolongación del QT basal
- Síndrome QT prolongado subclínico
- Polimorfismo de canal iónico
- Hipomagnesemia severa

### *Fármacos implicados en la arritmia helicoidal (Guan 2003)*

#### *Antiarrítmicos*

- Clase IA (quinidina, procainamida y disopiramida)
- Clase III (dofetilida, ibutilida, sotalol y amiodarona)
- Clase IV (verapamilo)

#### *Medicamentos promotilidad*

Cisaprida

#### *Antimicrobianos*

- Macrólidos
- Eritromicina
- Claritromicina
- Fluoroquinolonas
- Antiprotazoarios
- Pentamidina
- Antimalaria
- Cloroquina

#### *Antipsicóticos*

- Fenotiazinas
- Tioridazina
- Clorpromazina
- Butirofenonas
- Haloperidol
- Otros: Ziprasidona, Sertindol

*Misceláneos*

Trióxido arsénico

Metadona

*Muerte súbita*

La OMS define la muerte súbita como la muerte inesperada que ocurre dentro de la primera hora posterior al inicio de síntomas si existe un observador, o dentro de las 24 horas siguientes en personas aparentemente asintomáticas si no existe un observador.

La enfermedad coronaria es responsable de aproximadamente el 70% de los casos de muerte súbita y puede ser su primera manifestación. Sin embargo, establecer la causa puede ser difícil debido a la multiplicidad de posibilidades: sobredosis, suicidio, accidentes cerebrovasculares, convulsiones, etc. En el caso de ausencia de lesión estructural, la arritmia es la etiología más probable.

Se ha estimado que el paciente con esquizofrenia tiene una probabilidad de muerte súbita 4.9 veces superior a la población general. La exposición a antipsicóticos incrementa el riesgo de muerte súbita 2.4 veces comparado con los no usuarios.

La arritmia cardíaca de una enfermedad coronaria no diagnosticada y el riesgo por exposición a antipsicóticos son las dos causas más importantes de muerte súbita; sin embargo, otras explicaciones son posibles como la disquinesia respiratoria, la distonía faringolaríngea, la vasodilatación periférica y la sedación como causas del colapso cardiovascular (Ray 2009; Glassman 2001).

*Cómo calcular el QTc*

Existen dos fórmulas frecuentemente usadas para calcular el QTc: la fórmula QTcB (Bazett) y la QTcF (Fridericia); la segunda se considera más apropiada para casos de bradi o taquicardia. En ambas se utiliza el QT como dividendo, solo que en QTcB el divisor es la raíz cuadrada del RR y en QTcF es la raíz cúbica de RR. Esto es:

$$QTcB = QT / \sqrt{RR} \text{ y } QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$$

*Clozapina*

La clozapina sigue siendo el medicamento de elección en pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento y en pacientes con ideación suicida. Sin embargo, se cree que el riesgo cardiovascular rebasa el riesgo por alteraciones hematológicas. La clozapina se ha asociado con miocarditis y miocardiopatía.

La incidencia de miocarditis se calcula que es de 1/500 con una fatalidad del 50%. El cuadro clínico de la miocarditis incluye síntomas de catarro, fiebre, disnea, taquicardia sinusal, palpitaciones, fatiga, dolor al respirar y malestar en el pecho.

Se presenta dolor si está involucrado el pericardio. Los hallazgos primarios en el EKG son elevaciones del ST e in-

versiones de la T. Las alteraciones del laboratorio incluyen: elevación de creatinina sérica, leucocitosis y eosinofilia. La forma óptima de diagnosticar miocarditis es la medición de los niveles séricos de troponina ya que esta proteína refleja daño miocárdico. Por otra parte, es importante recordar que hasta 20% de los pacientes con clozapina presentan hipertermia en las primeras tres semanas de tratamiento.

La cardiomiopatía dilatada puede presentarse en pacientes que reciben clozapina. Esta inicia usualmente en el ventrículo izquierdo. Se ha calculado un riesgo de 51.5 por 100,000 pacientes al año, cinco veces más que la observada en la población general.

Más del 65% de los casos ocurren después de 6 meses de tratamiento, con una mortalidad aproximada de 20%. Aparentemente ni la miocarditis ni la cardiomiopatía están relacionadas con la dosis. Los síntomas de la cardiomiopatía son aquellos relacionados con la insuficiencia cardíaca: disnea de esfuerzo, fatiga, edema periférico, ortopnea y dolor torácico.

Los hallazgos electrocardiográficos incluyen taquicardia sinusal, arritmias atriales y ventriculares, cambios en el ST, T y P. El examen más sensible en la detección de la miocardiopatía es el ecocardiograma.

El análisis de mortalidad de Tiihonen sugiere que la clozapina, en forma global, representa el menor riesgo de muerte, incluidas las muertes por suicidio y enfermedad cardiovascular, en comparación con el resto de los antipsicóticos y a la no exposición a antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia; este resultado puede obedecer a la efectividad del fármaco, a la vigilancia y manejo asociado a su uso, o a una combinación de factores.

*Recomendaciones*

(Ray 2009; Glassman 2001; Haddad 2002)

- Realizar EKG antes de iniciar el tratamiento y en condiciones de estado estable.
- Escalamiento lento de dosis y ajuste de la misma en caso de alteraciones de la eliminación o uso concurrente de medicamentos con la misma vía metabólica.
- Monitoreo regular de EKG en pacientes de alto riesgo y en aquellos que toman medicamentos adicionales que prolongan el intervalo QTc.
- Monitoreo de la concentración sérica de potasio (que debe mantenerse en el límite normal alto en pacientes con alto riesgo).
- Atención cuidadosa de la pérdida potencial de electrolitos por diarrea, vómito, sudoración profusa, desnutrición, tratamiento con diuréticos, uso de alcohol o drogas y trastornos de la alimentación.
- Administración de sulfato de magnesio (oral o IV) si el QTc está marcadamente prolongado.
- Suspender los medicamentos si el QTc es mayor que 500 ms, la concentración de potasio es normal y el QRS es de duración normal, aun si el paciente no tiene síntomas, y considerar la posibilidad de arritmia cardíaca

como posible causa de cualquier caso de palpitaciones, mareo, síncope o convulsiones.

- No combinar medicamentos que prolongan el QT, por ejemplo, no utilizar antidepresivos tricíclicos asociados con haloperidol en pacientes con QTc prolongado.

## MANEJO DE LOS EVENTOS SECUNDARIOS

Una cuestión interesante es el manejo de los eventos secundarios de los medicamentos antipsicóticos y, de esta manera, siempre en el supuesto de que se estuvieran utilizando fármacos adecuados y dosis adecuadas, se recomienda el cambio de la medicación y utilizar antipsicóticos atípicos en casos de bradicinesia persistente y rigidez muscular. En acatisia persistente, se prescribirán benzodiacepinas, propranolol o antipsicóticos atípicos; ante efectos sexuales o amenorrea, reducir dosis o cambiar el antipsicótico. La aparición de disquinesia tardía justificaría el cambio a clozapina u otro atípico, al igual que el desarrollo de un síndrome neuroléptico maligno (Meltzer 2010) [B2], (Novick 2010) [A2].

La utilización profiláctica de antiparkinsonianos solo debe considerarse en aquellos pacientes que toman antipsicóticos típicos de alta potencia y que presenten antecedentes de cuadros extrapiramidales agudos, de manera que pudieran afectar no solo a la seguridad del paciente sino también el cumplimiento del tratamiento (Burgoyne 2004) [A2].

Ante las faltas de cumplimiento de medicación debidas a efectos extrapiramidales, está recomendado el cambio de medicación eligiendo fármacos tipo risperidona, olanzapina u otros atípicos; cuando las faltas de cumplimiento obedecen a otras causas, parece razonable pensar en formas de depósito de los medicamentos antipsicóticos (Meltzer 2010) [A2], (Novick 2010) [B2].

La elección del antipsicótico debe hacerse siguiendo criterios de eficiencia y seguridad.

Para una mejor prescripción de los mismos, se deben considerar los siguientes aspectos:

1. Relacionados con el paciente: historia médica y psiquiátrica, historia familiar, tratamientos previos y cumplimiento.
2. Relacionados con las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la medicación: efectos secundarios, reacciones adversas medicamentosas y metabolismo.
3. Relacionados con aspectos socioeconómicos: costos directos e indirectos.

## OTROS FÁRMACOS

*Litio*: su uso es controversial en pacientes resistentes a tratamiento. Es necesario tener precaución por los efectos secundarios (Leucht 2004) [A1].

*Carbamacepina y ácido valproico*: pueden ser eficaces como coadyuvantes de los antipsicóticos en pacientes con anomalías del electroencefalograma indicativas de una actividad convulsiva y en pacientes con conducta agitada o violenta.

No se recomienda el uso de carbamazepina con clozapina por el potencial de ambos fármacos de producir agranulocitosis (Daughton 2006) [A2].

Carbamazepina y valproato reducen las concentraciones hemáticas de los antipsicóticos como consecuencia de la inducción de las enzimas hepáticas, y han sido de utilidad en pacientes que presentan conducta agresiva. También se han utilizado en pacientes resistentes al tratamiento, pero los resultados son controvertidos (Schwarz 2008) [A1], Leucht 2007) [A1].

*Benzodiacepinas*: muy utilizadas en el manejo del paciente con esquizofrenia ya que sufren de ansiedad e insomnio. También se les utiliza para controlar la agitación aunque con resultados discutibles. Se ha agregado al tratamiento antipsicótico en pacientes resistentes a tratamiento con resultados dudosos. En general, se debe aceptar que estos fármacos, frecuentemente asociados con antipsicóticos en casos de deficiente respuesta terapéutica, no se han mostrado más eficaces que la clozapina; por ello, debe reservarse su uso para aquellos casos en que los tratamientos con clozapina o con antipsicóticos atípicos no sean eficaces (Volz 2007) [A1].

## ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA

Desde la definición de Kane de esquizofrenia refractaria en 1988 (Kane 88), ha habido mucha controversia sobre el concepto de respuesta. ¿Qué se entiende por respuesta a los antipsicóticos en la esquizofrenia? ¿El objetivo del tratamiento es la disminución de los síntomas positivos (psicosis) o buscar el buen funcionamiento del paciente en la sociedad? (Andreasen 2006). Entre estas dos metas existe una gran diferencia. Si nos basamos en la primera, la disminución de los síntomas positivos, podríamos considerar que existe al menos un 20 a 30% de pacientes refractarios, pero si basamos la meta en la funcionalidad del paciente, podríamos considerar que existe más de 80% de pacientes refractarios, por lo que tendríamos que replantear el tratamiento de la esquizofrenia hacia un manejo integral y no solo hacia la administración de antipsicóticos (McGlashan 2005) como se hace en la mayoría de las instituciones de salud mental de América Latina. Por otro lado, el principal tratamiento de la esquizofrenia en la actualidad sigue siendo con antipsicóticos (primera y segunda generación); sin embargo, el buen funcionamiento del paciente no solo depende de la disminución de los síntomas positivos sino también de la disminución de los síntomas negativos y cognitivos, para los cuales, a la fecha, no existen tratamientos óptimos (farmacológicos y no farmacológicos) que presenten

una alta evidencia (Whittington 2010). Ante este panorama no nos queda más que seguir contemplando la respuesta al tratamiento en términos de los síntomas positivos y proponer la definición de la Asociación Psiquiátrica Americana, que establece como refractario a un paciente que no ha respondido a 2 antipsicóticos diferentes en monoterapia de 4 a 6 semanas de duración (de primera o segunda generación) a dosis adecuadas (equivalente a 400 mg/día de clorpromazina). En este concepto, la respuesta está basada en la disminución de manera significativa de los síntomas positivos, valorada por escalas de psicopatología como la PANSS y la BPRS, con una disminución de al menos 30% en los ítems relacionados (American Psychiatric Association 2004).

En la actualidad, a nivel de intervención farmacológica, una vez que el paciente cumple los criterios para esquizofrenia refractaria, el siguiente paso es la utilización de clozapina antes, inclusive, que la combinación de antipsicóticos, que no ha demostrado eficacia y sí mayores efectos secundarios (Marian 2010) [B3], Hill 2013) [A2].

### Utilización de la clozapina

La clozapina es el antipsicótico, prototipo, de segunda generación (atípico), aprobado por la FDA en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria o con alto riesgo suicida (Meltzer 1997; American Psychiatric Association practice guidelines 2003, Kerwin 2003). Fue utilizado como antipsicótico desde 1972 y retirado del mercado en 1975 por haber producido muertes, en ese entonces de origen desconocido.

Reintroducido en 1989, cuando después de muchos estudios se llegó a la conclusión de que era el antipsicótico más efectivo y de haber encontrado el mecanismo de la causa de muerte, es decir, la agranulocitosis y, en menor grado, las miocardiopatías, fue aprobado por la FDA solo para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria y con muchas advertencias sobre los efectos secundarios, probablemente letales (Crilly 2007) (cuadro 5).

#### Farmacocinética

La absorción de clozapina es compleja, la biodisponibilidad es de 60 a 70% después del primer paso metabólico. El pico de concentración después de una dosis oral se observa a las dos horas y media, y la comida no parece afectar la biodisponibilidad del medicamento. La vida media de la clozapina es de 14 horas; sin embargo, está comprobado que una sola dosis al día es suficiente; se excreta en orina. El mayor metabolito de la clozapina es la norclozapina (desmetil-clozapina), que es un metabolito activo. El sistema P450 isoenzima 1A2 es el principal responsable del metabolismo: no obstante, las isoenzimas 2C, 2D6, 2E1 y 3A3/4 también tienen un rol importante en el metabolismo. Agentes que inducen (fumar cigarros) o inhiben (teofilina, ciprofloxacina, fluvoxamina) dichas enzimas, incrementan o disminuyen el metabolismo de la clozapina (Trevor 2003).

#### Cuadro 5. Guía internacional de monitoreo de clozapina (Lieberman 1989)

- A. Primeras 18 semanas: Recuento de glóbulos blancos (neutrófilos) cada semana, después de las 18 semanas: Recuento de glóbulos blancos (neutrófilos) cada mes.
- B. Si la cuenta de glóbulos blancos está por debajo de 3,500 y/o los neutrófilos están por debajo de 1,500: el recuento será dos veces por semana.
- C. Si manteniendo el tratamiento o suspendiéndolo temporalmente los leucocitos están por arriba de 3,000, y los neutrófilos por arriba de 1,500: se puede entonces continuar con la clozapina o bien reiniciarla como a un nuevo paciente.
- D. Si la cuenta de leucocitos está por debajo de 3,000 y/o los neutrófilos por debajo de 1,500: se debe suspender inmediatamente la clozapina y nunca volverla a reiniciar.
- E. Si después de suspender la clozapina la cuenta de leucocitos está por debajo de 2,000 y/o los neutrófilos están por debajo de 1,000, se debe continuar la supervisión por parte del servicio de hematología.

#### Indicaciones

Las únicas indicaciones en la actualidad aprobadas por la FDA son: esquizofrenia refractaria, pacientes con esquizofrenia y alto riesgo suicida (American Psychiatric Association practice guidelines 2003) [A2]. Existen otras condiciones, aún no aprobadas por la FDA, en las que se ha llegado a utilizar la clozapina, como en la enfermedad de Huntington, en los síndromes tardíos, en el trastorno bipolar y en la psicosis del paciente con enfermedad de Parkinson; algunos autores la están proponiendo como primera elección en el primer episodio psicótico (Girgis 2011) [B1].

#### Contraindicaciones

Pacientes con problemas mieloproliferativos, epilepsia descontrolada, pacientes con neutropenia, alergia a la clozapina y en pacientes con antecedentes de haber presentado agranulocitosis y miocardiopatías en el tratamiento con clozapina. No está contraindicado, pero debe utilizarse con precaución en pacientes que experimentaron neutropenia y síndrome neuroléptico maligno con el uso de clozapina, en pacientes con epilepsia con buen control, pacientes con cardiopatía en control (Manu P. 2012).

#### Dosis

La dosis que regularmente se utiliza para el paciente con esquizofrenia refractaria va de los 200 mg/día hasta los 900 mg/día, aunque se ha observado pacientes que han respondido con dosis de 50 mg/día. Los niveles séricos de clozapina no se han asociado con la respuesta terapéutica (Stark 2012; González 2011).

La forma de instalación varía de acuerdo con las condiciones del paciente; sin embargo, se recomienda iniciarlo en un proceso lento de trituración para evitar los efectos secundarios dependientes de la dosis como la sedación, la

hipotensión ortostática y las crisis convulsivas. En pacientes menores de 50 años se recomienda una dosis inicial de 25 mg/día e ir aumentando 25 mg cada tercer día, hasta llegar a la dosis de 200 a 300 mg/día, que es la dosis mínima promedio. Como en la mayoría de las ocasiones el paciente está con otros antipsicóticos, se recomienda no suspender el mismo hasta que la dosis de clozapina esté por arriba de 200 mg/día. Es recomendable tener al paciente hospitalizado durante este proceso de inicio de la clozapina para llevar una vigilancia estrecha de los efectos secundarios y de la combinación temporal de dos antipsicóticos (Nielsen 2011).

#### *Efectos secundarios*

A pesar de que es el antipsicótico que más efectos secundarios tiene (incluyendo típicos y atípicos), la clozapina es el antipsicótico más seguro y con mayor adherencia terapéutica (McEvoy 2006). Estudios recientes lo han asociado con menor mortalidad en los pacientes con esquizofrenia (Tiihonen 2009). Por otro lado, el hecho de que su uso conlleva a un monitoreo estrecho favorece el apego al tratamiento.

Los principales efectos secundarios, no por frecuencia, sino por ser potencialmente letales, son la agranulocitosis y la miocarditis. Ambos tienen un alto riesgo de mortalidad y es por ello que se tienen que conocer e identificar tempranamente (Cohen 2012).

La agranulocitosis ocurre entre el 1 y 2% de los pacientes tratados con clozapina (Alvir 1993), es un efecto que no depende de la dosis (Alvir 1993) y se piensa que pudiese haber una vulnerabilidad genética (Athanasίου 2011; Reznik 2006); el 85% de los casos ocurre dentro de las primeras 18 semanas de iniciado el tratamiento, el 95% (Young 1998) dentro de los primeros seis meses, con reportes esporádicos de que llega a ocurrir posterior a los seis meses e incluso años después, y en la mayoría de las ocasiones asociada con el inicio de un nuevo medicamento como valproato, lamotrigina, carbamacepina (Delmer 2011). Ante esta condición es requisito la monitorización de la cuenta de leucocitos y neutrófilos, semanalmente las primeras 18 semanas y mensualmente durante el resto del tratamiento.

El pródromo de la agranulocitosis es por lo general mayor a una semana, lo que fundamenta la prevención a través del monitoreo semanal. Sin embargo, en pocas ocasiones se llega a presentar en menos de cinco días, por lo que conocer que los síntomas que se presentan son la fiebre, odinofagia y malestar general que podrían observarse en otras condiciones en pacientes que están tomando clozapina, nos llevan a tomar una biometría hemática para evaluar la situación y decidir sobre la continuación o suspensión del medicamento. La agranulocitosis, neutrófilos por debajo de 500, es una condición médica grave que requiere de manejo por el servicio de urgencias (Alvir 1993).

La miocarditis asociada a clozapina es un evento poco frecuente pero con alto riesgo de letalidad, por lo que es necesario tenerlo en cuenta. El riesgo absoluto de miocardi-

tis asociado a clozapina es del 0.01 al 0.08% (Committee on Safety of Medicines 1993; La Grenade 2001). El tiempo de presentación es de 14 a 22 días de haber iniciado el tratamiento en más del 90% de los casos. Los signos y síntomas principales son: fiebre, taquicardia y dolor torácico. Los estudios de laboratorio pueden indicar eosinofilia (que puede ser el primer marcador), aumento de la proteína C reactiva, aumento de la CPK mb y aumento de la troponina i, siendo ésta la más sensible de las pruebas de laboratorio para hacer el diagnóstico (Kathlyn). Es necesario, cuando se sospecha de miocarditis asociada a clozapina, la valoración por cardiología, que se deberá apoyar con estudios de gabinete como la placa de tórax, el EKG y el ecocardiograma. Al igual que en la agranulocitosis, si se llegase a sospechar de esta entidad, lo primero que hay que hacer es suspender súbitamente el medicamento (Alvir 1993).

Existen otros efectos secundarios más frecuentes pero menos peligrosos que la agranulocitosis y la miocarditis. Estos efectos como la sedación, crisis convulsivas, hipotensión y taquicardia, son efectos dependientes de la dosis; el aumento gradual de la misma es un factor importante para disminuir estos efectos (Carl 1998). En el caso de las crisis convulsivas, dosis por arriba de 600 mg/día aumentan un 5% el riesgo de las mismas (Sandoz 1995); en este caso se podría disminuir la dosis o bien agregar un antiepiléptico para la protección del paciente. Al igual que con otros antipsicóticos, la clozapina tiene efectos severos sobre el metabolismo, mismos se manejan en el capítulo de efectos metabólicos (Volavka 2002).

En un estudio (Tiihonen, 2009) realizado en Finlandia se analizaron los registros de casos de pacientes con esquizofrenia (cohorte de 66,881) con tratamiento antipsicótico desde 1996 a 2006, para comparar la mortalidad de estos pacientes contra la población general y correlacionar estos datos con el uso de antipsicóticos.

Contrario a lo esperado se comprobó algo muy importante: la sobrevida se incrementó con el uso de antipsicóticos respecto a la población general. De igual forma, la sobrevida también fue mayor en los pacientes con tratamiento antipsicótico respecto a los pacientes con esquizofrenia que no recibieron tratamiento. Durante el tiempo del estudio, el uso de antipsicóticos atípicos se incrementó de 13 a 64%.

En conclusión, la clozapina ha demostrado superioridad sobre varios fármacos estándar en un gran número de comparaciones en cuanto a adherencia al tratamiento y en la disminución de las tasas de recaída, asociadas a un tratamiento prolongado con otros antipsicóticos.

Según un meta-análisis, ha mostrado eficacia superior en pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento, siendo considerada el antipsicótico más efectivo en el control de síntomas en pacientes con una inadecuada respuesta a tratamiento con neurolépticos convencionales, por lo que sigue siendo el fármaco de elección para esquizofrenia refractaria, reportándose menos efectos adversos extrapiramidales, razón por la cual es bien tolerada (Wahlbeck 2000).

En contraste con los antipsicóticos típicos y muchos otros atípicos, clozapina no solo reduce los síntomas positivos sino que también puede mejorar los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, así como disminuir la agresividad. Además, se ha asociado con la reducción de las conductas suicidas, por lo que ha sido aprobada para este fin. Desafortunadamente, su uso ha sido limitado por sus efectos adversos, raros pero fatales, siendo el más importante la agranulocitosis, aun cuando se presenta con una incidencia relativamente baja debido a la vigilancia médica cercana necesaria para su uso seguro; en consecuencia, es indispensable un monitoreo adecuado del tratamiento.

En general, los pacientes parecen responder mejor a clozapina que a los antipsicóticos típicos cuando se evalúan las puntuaciones de síntomas y la mejoría clínica global, además de ser más tolerable en el tratamiento a largo plazo.

## TERAPIA ELECTROCONVULSIVA (TEC)

En 1934, Ladislav Von Meduna, médico del Instituto Psiquiátrico de Praga, observó que 38% de los pacientes con esquizofrenia que presentaban convulsiones tenían una dramática disminución de los síntomas de aquella enfermedad y, por otra parte, no encontró ningún paciente con epilepsia y esquizofrenia. Consideró entonces que podría existir un mecanismo por el cual las crisis convulsivas confieren un factor protector contra la psicosis; por lo tanto, el siguiente paso de Meduna fue desarrollar un método (el cual ya había probado antes en modelos animales) de inducción de convulsiones por métodos químicos en humanos. De esta búsqueda nace el Cardiazol (Fink 1984). De esta forma, inició la historia del uso de la Terapia Electroconvulsiva (TEC) en las enfermedades mentales, específicamente orientada al tratamiento de la esquizofrenia. Posteriormente, dos médicos italianos, Lucino Bini, Cerletti (Endler NS 1988), inspirados en el trabajo de Meduna, buscaron inducir crisis convulsivas por medio de estímulos eléctricos, y fueron ellos quienes por vez primera utilizaron un equipo capaz de generar estas crisis a través de una corriente eléctrica. Su primer paciente fue un joven a quien se le había diagnosticado esquizofrenia; en su reporte, dichos autores comentaron que el desenlace de ese paciente fue la recuperación *ad integrum*. Por muchos años, la TEC fue el tratamiento para pacientes con enfermedades psiquiátricas. Hasta los años cincuenta, con el advenimiento de los psicofármacos, el uso de la TEC entró en una fase de relegación ante la expectativa de control de la enfermedad mental con estas nuevas herramientas terapéuticas; sin embargo, como se discute en la presente guía en los capítulos de tratamiento farmacológico, dichas intervenciones tienen limitaciones en las tasas de remisión y respuesta de los síntomas de la esquizofrenia, por lo que en los últimos años se ha regresado a un antiguo conocido: el tratamiento con TEC, con nuevos equipos electro-médicos que restringen de manera importante la dosis total de energía que

el cerebro recibe para provocar una crisis generalizada y con el uso de anestésicos y relajantes musculares que limitan de manera importante efectos no deseados, primordialmente los osteomusculares (Max Fink 1996).

Con la finalidad de orientar el uso clínico de la terapia electroconvulsiva en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, se analizó la información disponible con respecto a este tema en la literatura médica, siguiendo las recomendaciones para el desarrollo de guías clínicas basadas en la evidencia. Es importante resaltar que esta metodología adolece de sesgo metodológico toda vez que en el uso de la TEC existe la dificultad ética de efectuar ensayos clínicos empleando la terapia electroconvulsiva “sham” (TEC simulada en donde solo se anestesia al paciente, se colocan los electrodos de descarga del estímulo eléctrico y se efectúan todos los demás procedimientos con excepción de no permitir la descarga del estímulo de ondas cuadradas bifásicas), por lo que de antemano se consideró que al final de estas recomendaciones de uso de la TEC en esquizofrenia, se revisarán algunas otras para el diseño de dichos estudios, los cuales son necesarios para incrementar la evidencia científica de los hallazgos hasta el momento encontrados.

## Metodología

Se efectuó una revisión de las bases de datos de PubMed, Psycinfo, HighWire, Ovid, COCHRANE, considerando los siguientes aspectos de interés para la presente revisión:

Artículos que reportaron el uso de la TEC en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento, reportes del uso de la TEC con la consiguiente evaluación de los cambios cognitivos resultantes, reporte de uso de TEC de mantenimiento en pacientes con el subtipo catatónico, evaluaciones costo-beneficio de la TEC en este grupo de pacientes, resultados obtenidos en el tratamiento coadyuvante de antipsicóticos más la TEC, desenlaces obtenidos en el tratamiento de los episodios psicótico-agudos en pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia, estudios con criterios de remisión para esquizofrenia, reportes del uso de este tratamiento en pacientes con esquizofrenia y problemas secundarios por el uso de antipsicóticos de tipo disquinéticos tanto agudos como tardíos, aspectos del uso en el síndrome neuroléptico maligno, indicación en pacientes con esquizofrenia y comorbilidades con depresión, así como publicaciones de reportes de efectos adversos.

## Indicaciones de la TEC en esquizofrenia

En esquizofrenia la TEC parece más efectiva cuanto más agudo sea el cuadro, menor sea la duración de éste y mayor sea el componente afectivo. En las formas catatónicas, la eficacia de la TEC es claramente superior (alrededor del 80%) al tratamiento farmacológico. En los cuadros agudos los resultados son similares a los de los antipsicóticos. En la esquizofrenia

crónica, estudios controlados han demostrado menor eficacia de la TEC (Sociedad Española de Psiquiatría 1999) [A3].

#### *Indicación primaria de TEC en esquizofrenia*

- a) Pacientes con grave agitación psicomotriz o en estupor catatónico.
- b) Pacientes en condiciones de grave desorganización conductual.
- c) Pacientes que hubiesen tenido tratamientos previos con TEC y se reporte una buena respuesta.
- d) Resistencia (6-8 semanas sin respuesta) al tratamiento farmacológico antipsicótico.
- e) Imposibilidad de administrar la medicación antipsicótica por negativa persistente del paciente.
- f) Existencia de efectos adversos graves de los antipsicóticos.
- g) Existencia de clínica afectiva predominante y resistencia (esquizoafectivos o depresión secundaria) (Sociedad Española de Psiquiatría 1999) [A3].
- h) Preferencia de los pacientes por este tipo de terapia sobre otras.

### **Recomendaciones generales para la administración de la TEC**

En el área clínica de aplicación de la TEC se debe mantener una estricta observación de los parámetros de cuidados clínicos en el proceso de evaluación y tratamiento de la TEC. Se debe documentar cuidadosamente cada sesión de TEC anotando los parámetros de impedancia, dosis administrada, tiempo total de crisis, índice de concordancia e índice de supresión posictal; asimismo, los signos vitales previos y posteriores a cada tratamiento. Se recomienda un estrecho seguimiento por medio de escalas clínicas; éstas pueden ser divididas en dos tipos: aquellas que miden el estado actual del paciente en relación con la esquizofrenia y las escalas clínicas que miden las variables de seguridad de los pacientes, tales como el funcionamiento cognitivo, primordialmente orientadas a observar cambios negativos y/o positivos, orientación en tiempo, lugar, personas y circunstancia. (Anexo 1. Formato de registro del INNN MVS) (Anexo 2. Algoritmo de seguimiento del paciente con esquizofrenia y TEC).

La guía de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) y otras más consideran la obligación y necesidad de monitoreo de parámetros vitales en cada sesión de TEC. En nuestro centro se utilizan presión arterial pre, trans, post TEC a los 5, 10 y 15 minutos, así como al momento de la reincorporación del paciente a las actividades de la sala; saturación de oxígeno durante todo el evento anestésico y durante la crisis convulsiva, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, monitoreo electroencefalográfico de la crisis convulsiva, monitoreo visual de la crisis motora (se recomienda ligar en el tercio medio de la pierna más próxima al observador) reportando el tiempo de duración.

La crisis convulsiva generalizada se considera terapéutica desde los 25 hasta los 120 segundos; después de esto no se observan mayores beneficios terapéuticos pero sí se incrementa el riesgo de confusión posictal prolongada y las fallas en la memoria reciente. Un adecuado entrenamiento y conocimiento de los procedimientos de la TEC deben prevalecer en el grupo encargado de proporcionar los tratamientos, un amplio conocimiento de los algoritmos para yugular crisis convulsivas es fundamental, así como la disponibilidad de un carro rojo.

El personal recomendado para la administración de este tratamiento es: 1 médico neuroanestesiólogo cuando sea posible e indispensable; 1 anestesiólogo, 1 médico psiquiatra con entrenamiento en TEC y 1 enfermero(a), quien monitorea las constantes vitales y la crisis motora.

El tipo de equipo que debe ser usado para proporcionar el tratamiento debe tener la posibilidad de dar pulsos ultra-breves de trenes de onda cuadrada; el empleo de equipos con ondas sinusoidales debería desestimarse dada la importante frecuencia de complicaciones físicas y cognitivas que se han reportado con su uso; el equipo debe tener disponible la posibilidad de monitoreo electroencefalográfico y electromiográfico, así como la posibilidad de conteo automatizado de los segundos de duración de las crisis convulsivas; es deseable el monitoreo audible de la crisis convulsiva.

Cada una de las sesiones de TEC deberá efectuarse bajo la técnica anestésica más actual. Las recomendaciones de todas las guías de manejo indican usar anestesia y relajación muscular; en algunos centros aún se encuentra en controversia el empleo de atropina.

#### *Revisión y comentarios de la información publicada*

Desde el momento en que se ha decidido hacer uso de la TEC como parte del tratamiento que recibe un paciente con esquizofrenia, se deberán considerar previamente las recomendaciones de la presente guía clínica en lo relacionado con aspectos de tratamientos farmacológicos, debiendo el clínico estar familiarizado con los criterios de esquizofrenia resistente y criterios de remisión en esquizofrenia. Además, deberá estar al tanto de posibles comorbilidades con sustancias, con trastornos del estado de ánimo, de ansiedad, etc., conforme cada caso particular, ya que cada situación clínica comórbida hará la diferencia en la tasa de reducción de síntomas. En lo posible, el médico psiquiatra tratante deberá —previo al consentimiento del paciente (cuando es posible), de los familiares y/o de los responsables legales— precisar los objetivos clínicos que se persiguen en el paciente con esquizofrenia que será sometido a tratamiento con TEC; p. ej.: disminución del riesgo suicida secundario a depresión grave, romper con un estado catatónico, etc.

Los criterios de remisión en esquizofrenia reportados por Andreasen (2005, 2006) se han basado en la evolución de los síntomas longitudinales, en combinación con el tiempo de aparición del primer episodio y de los cuadros de agudiza-

ción; sin embargo, cuando se aplicó este criterio como medida de desenlace en pacientes esquizofrénicos tratados con TEC, la mayoría de los estudios fueron diseñados con el objeto de observar respuestas globales. Pocos reportes han considerado síntomas particulares como medidas de desenlace. También se han usado criterios diagnósticos del DSM-IV y del CIE-10 por igual; asimismo, los instrumentos clínicos han sido variados, solo existen pocos reportes en los cuales se usa la PANSS como medida de efectividad. El uso de dicho instrumento es deseable en el caso de nuestros pacientes; de manera general, BPRS y CGI deberán ser contemplados para el seguimiento del paciente durante su tratamiento.

#### *Estudios clínicos*

Tharyan y Adams realizaron una revisión sistemática de TEC para esquizofrenia, mencionando dentro de sus conclusiones: "Los ensayos incluidos en esta revisión abarcan 5 décadas y no es sorprendente que haya una considerable variación en el diseño de la investigación, en la calidad de los ensayos, calidad de la información y los métodos de administración de la TEC". La revisión contiene algunas pruebas que apoyan la impresión de que se produce una mejoría sintomática más rápida y mayor en el estado mental de los pacientes con esquizofrenia cuando la TEC se agrega a la medicación antipsicótica. Por otro lado, en un resultado de cómo había mejorado el estado mental, se observó una diferencia que sugiere un posible beneficio agregado para la combinación de TEC con antipsicóticos. No obstante, estos datos son limitados, primordialmente en la metodología empleada en los diversos estudios, por lo que las anteriores conclusiones solo deberían considerarse como base de hipótesis para futuros trabajos de investigación. Los resultados de los ensayos que favorecen más firmemente la TEC en el corto plazo (Abraham 1987) [B1] sí sugieren una función clara en el algoritmo de tratamiento del paciente con esquizofrenia al indicar el uso de TEC para las personas que muestran una respuesta limitada a la medicación antipsicótica. Otras revisiones llegan a la misma conclusión (cuadro 5).

Considerando la controversia anterior, también existe además la dificultad de que se dispone de pocos datos sobre los efectos adversos de la TEC en general; aquí se presentan algunos reportes de efectos cognitivos; sin embargo, los resultados también tienen la dificultad de que los estudios no fueron diseñados específicamente para medir estos efectos adversos, especialmente sobre la pérdida de la memoria; de igual manera, existe controversia sobre cuáles son los instrumentos adecuados para medir las fallas cognitivas en la esquizofrenia. A pesar de lo anterior, se puede considerar que la observación clínica reportada en estos estudios es que el deterioro de la memoria no es importante, siendo transitorio, aunque algunos informes cuestionan la validez y perspectivas de estas impresiones. No existen pruebas claras que apoyen o rechacen el uso de la TEC para subgrupos específicos de esquizofrenia. Los autores de ensayos sugieren a partir

del análisis primario de los datos continuos, limitados y asimétricos (Fink 2001) [A3], que las personas con esquizofrenia catatónica que no muestran una mejoría rápida después de un ensayo inicial de benzodiazepinas mejoran más rápido con un ciclo de TEC que con la risperidona. Sin embargo, la resolución de los síntomas en algunas personas en este subgrupo puede requerir más de seis aplicaciones de TEC. Los datos limitados sugieren que la TEC no proporciona beneficios adicionales sobre los fármacos antipsicóticos para las personas con esquizofrenia cuya enfermedad es de muy corta duración — menos de 2 meses — (Sarkar 1994) [B1] o en aquellas personas hospitalizadas con enfermedad crónica (10 años o más). Ahora bien, los datos de algunos de los ensayos incluidos en esta revisión sugieren que las personas con exacerbaciones de los síntomas de esquizofrenia pueden responder a la TEC independientemente de la duración de la enfermedad (Chantpattana 2000) [B1]. Ninguno de los ensayos incluidos tomó en consideración directamente la aceptabilidad de los tratamientos para las personas con esquizofrenia. Los datos podrían utilizarse para apoyar el uso de ciclos de hasta 12 sesiones de TEC y, para algunas personas, hasta 20 tratamientos. No existen pruebas para sugerir que solo aquellas personas con esquizofrenia que experimentan características depresivas o catatónicas se beneficiarán de este tratamiento.

Ucok (2006) [B2], en un estudio comparativo, concluye que la eficacia de la TEC fue satisfactoria en un primer episodio a corto plazo, pero la misma eficacia no fue continua a lo largo de un año de seguimiento.

Braga RJ (2005) [A2] refiere en su estudio que la información de datos proporcionada aún es insuficiente para dar conclusiones definitivas sobre la combinación de TEC y antipsicóticos, pero es una estrategia de tratamiento segura y eficiente para pacientes con esquizofrenia resistentes al tratamiento.

#### *Recomendaciones de TEC en esquizofrenia*

1. Esquizofrenia catatónica.
2. Pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento farmacológico.
3. Estado de agitación psicomotriz que no cede ante el uso de antipsicóticos.
4. Esquizofrenia más trastorno depresivo mayor severo con alta intencionalidad suicida.
5. Puede ser usada en adolescentes, pacientes ancianos, mujeres embarazadas con esquizofrenia.
6. Recabar en todo momento el consentimiento informado.
7. Deben darse de 6 a 12 sesiones de TEC con monitorización clínica continua.
8. Medición de la respuesta con PANSS, BPRS, CGI y CALGARY son necesarios.
9. Un esquema de aplicación cada tercer día es recomendable con la finalidad de reducir el riesgo de alteraciones en la memoria.

10. La recomendación de aplicación de TEC es bajo sedación con relajación muscular y apoyo ventilatorio, monitoreo de crisis convulsivas y de signos vitales constantes; en el centro debe existir un protocolo para yugular crisis convulsivas prolongadas (más de 120 segundos).

## **ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL REPETITIVA (RTMS)**

La rTMS de baja frecuencia (1 Hz) sobre la corteza parietotemporal izquierda es recomendada por este autor al efectuar su revisión en el tratamiento de alucinaciones auditivas que no respondieron adecuadamente al tratamiento farmacológico. Buchan revisó 12 estudios encontrando una ventaja significativa a favor del uso de la rTMS activa comparada con la rTMS “sham” para el tratamiento de alucinaciones auditivas refractarias (Cohen  $d = 0.76$ ). Encontró una gran diversidad en los estudios. En los primeros estudios efectuados se describen pausas entre las sesiones de estimulación. Actualmente es sabido que la aplicación en la fase aguda de esta terapia es de manera cotidiana; excluyendo este traba-

jo, el valor de Cohen se incrementó a 0.88. De dos estudios que no se incluyeron en meta-análisis, uno tuvo datos insuficientes para calcular el tamaño del efecto. En conclusión, este meta-análisis demuestra que la rTMS es efectiva y segura al ser usada para reducir las alucinaciones auditivas refractarias. El impacto en la funcionalidad global en el curso natural de la enfermedad con el uso de esta modalidad de tratamiento en pacientes con esquizofrenia, aún está por definirse (Buchan 2010) [B2].

En una revisión efectuada por Stanford AD 2008, se consideró que la rTMS ofrecía además la oportunidad de entender y probar algunos aspectos fisiopatológicos de la esquizofrenia y que, posiblemente, a partir de estudios de la rTMS se podrían desarrollar algunos objetivos terapéuticos. En consecuencia, los estudios que correlacionen las mediciones psicopatológicas que, a su vez, se correlacionen con la excitabilidad cortical, también plantean la necesidad de optimizar los parámetros de la TMS tales como la frecuencia, intensidad y estimulación, y áreas anatómicas. Por lo tanto, actualmente la recomendación para el uso de TMS en esquizofrenia es para estudios experimentales.