

# Terapéutica de la esquizofrenia y trastornos relacionados

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave, persistente y debilitante que puede tener una repercusión funcional drástica, aunque la gravedad de afectación de los pacientes es heterogénea. Existe una gran variedad de presentaciones clínicas, pronósticas y de respuesta al tratamiento farmacológico. Los variables signos y síntomas incluyen distorsiones y alteraciones en la percepción, el afecto, la cognición, el pensamiento y el comportamiento. No hay ningún síntoma o signo patognomónico del trastorno, y la clínica puede ir cambiando a medida que evoluciona.

El uso de sustancias adictivas (las más utilizadas son el tabaco y la cafeína) es la situación clínica que más frecuentemente acompaña la esquizofrenia y se asocia con un peor pronóstico, peor rendimiento cognitivo, mayor involucración en actos violentos y peor funcionalidad global. La comorbilidad médica es, asimismo, mucho más frecuente que en la población general. Por otra parte, existe probablemente una contribución genética a la mayoría o todas las formas de esquizofrenia, y la probabilidad de que una persona sufra esquizofrenia está relacionada con la cercanía de parentesco de familiares afectados.

## Epidemiología:

- El comienzo de los síntomas suele aparecer entre los 14 y los 25 años, y raramente más allá de los 30 años o en edades prepúbereles. No es fácil determinar el comienzo del trastorno, ya que inicialmente puede pasar desapercibido o aparecer con síntomas poco específicos o atípicos.
- El curso suele ser cíclico en el 60% de los casos, progresivo sin periodos claros de remisión en un 30% de los casos e incierto en el 10% restante.

- El inicio de los síntomas se produce antes en hombres que en mujeres, en las que aparece un segundo repunte de incidencia alrededor de los 50 años.
- Las tasas de prevalencia parecen ser mayores en entornos urbanos que en áreas rurales.

**Etiopatogenia. Neurotransmisores y circuitos:** las últimas investigaciones plantean un modelo teórico en el que la esquizofrenia sería el resultado de una alteración del neurodesarrollo, junto con, en mayor o menor medida, una neurodegeneración de las células cerebrales. Así, existen fenotipos identificables mucho antes del comienzo de los síntomas cardinales de la esquizofrenia. Aunque la disfunción dopaminérgica ha sido la hipótesis principal para la explicación de la esquizofrenia, el conocimiento actual nos dice que la fisiopatología de la esquizofrenia probablemente es mucho más compleja y que puede involucrar también la disfunción de otros circuitos y neurotransmisores. De acuerdo con esto, surgen las siguientes hipótesis:

- Hipótesis dopaminérgica.
- Hipótesis GABAérgica.
- Hipótesis serotoninérgica.
- Hipótesis glutaminérgica.
- Implicación del sistema inmune.
- Hipótesis del neurodesarrollo.

**Neuroimagen en esquizofrenia:** los estudios de neuroimagen cerebral demuestran una activación asincrónica de la corteza prefrontal cerebral que explicaría las alteraciones cognitivas de los pacientes con esquizofrenia. Los síntomas afectivos y negativos de la esquizofrenia involucran otras áreas del córtex prefrontal que, junto con la amígdala y el núcleo *accumbens*, constituyen el sistema de procesamiento de emociones. También

están involucradas en la identificación y valoración de estímulos y la generación de una respuesta emocional apropiada.

## Factores pronósticos:

- Los trastornos del espectro de la esquizofrenia son heterogéneos, y la gravedad de los síntomas puede predecir factores pronósticos, como los déficits cognitivos. El escaso conocimiento general del trastorno suele conllevar un retraso en el diagnóstico.
- La mayor parte del deterioro suele producirse en los primeros años tras el desarrollo del síndrome, y el resultado funcional final suele relacionarse con la funcionalidad previa a la aparición de los primeros síntomas y con una menor duración de la psicosis sin tratamiento.
- En general, la respuesta clínica es mejor entre las mujeres que entre los hombres.

**Terapéutica:** los **antipsicóticos** (Figura 1) son los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la psicosis, síndrome que aparece en multitud de trastornos mentales y psiquiátricos. Clásicamente se dividen en **antipsicóticos convencionales** (primera generación) y **antipsicóticos atípicos** (segunda generación). A grandes rasgos, los antipsicóticos convencionales son especialmente eficaces en el control de los síntomas positivos (delirios, alucinaciones, agresividad, etc.), mientras que los antipsicóticos atípicos permiten el tratamiento de síntomas pertenecientes a otras dimensiones de la esquizofrenia, como los síntomas negativos, cognitivos o afectivos. Estas cualidades se explican por la intensa acción antagonista D2 en antipsicóticos convencionales, y la acción multirreceptorial sobre receptores

Los **objetivos del tratamiento** se dividen en tres grupos:

- Disminuir o eliminar los síntomas.
- Mejorar la calidad de vida y la funcionalidad.
- Mantener la recuperación y prevenir recaídas.

Cada objetivo tendrá un peso diferente según la fase de la enfermedad en la cual nos encontremos:

- Fase aguda: el tratamiento farmacológico es fundamental. En

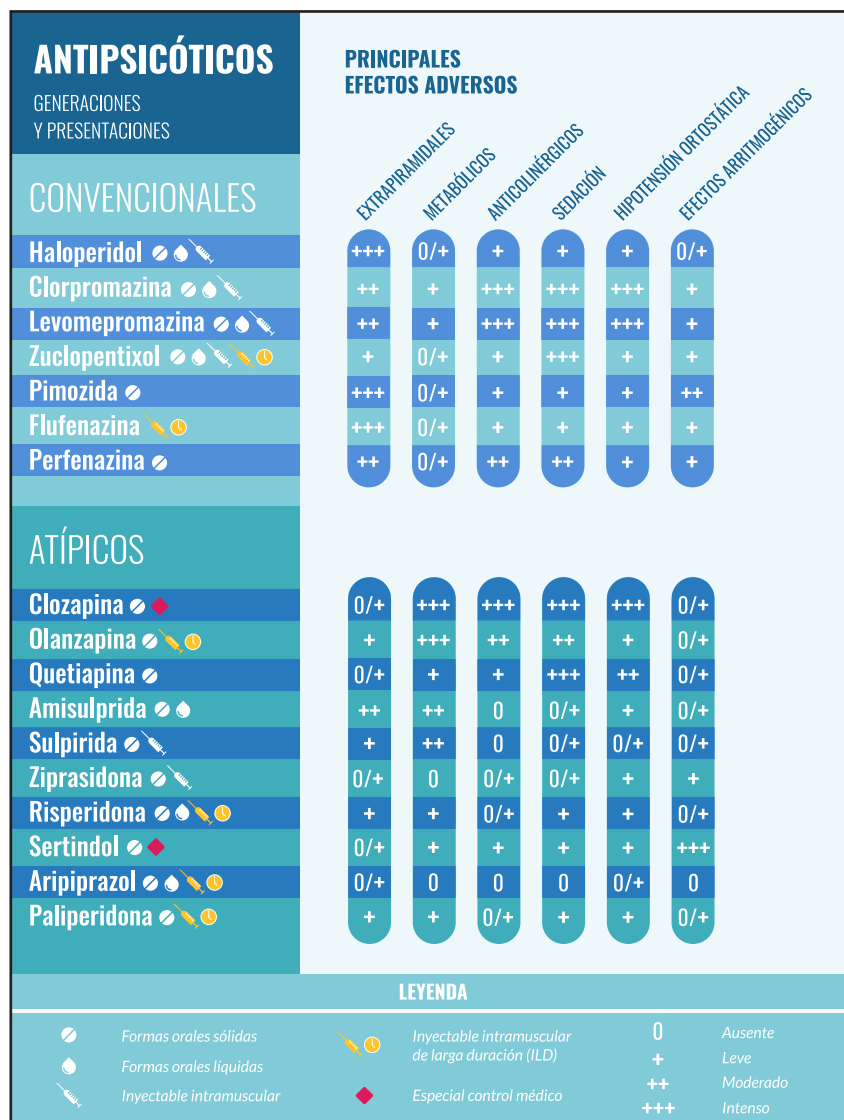
este caso, los objetivos más específicos serían disminuir la gravedad de los síntomas psicóticos, controlar las alteraciones de la conducta, evitar la autoagresividad y la heteroagresividad.

- Fase de recuperación: en esta fase se tratará de minimizar el estrés sufrido por el paciente, evitar recidivas, potenciar la readaptación a la sociedad y favorecer el proceso de recuperación, manteniendo la reducción continuada de los síntomas.
- Fase de estabilidad: los objetivos del tratamiento, en este caso, serían mantener la remisión y el control sintomático, recuperar funcionalidad, mantener calidad

de vida, minimizar efectos adversos y evitar recaídas.

### Futuros tratamientos de la esquizofrenia:

- **Inhibidores del transportador de la glicina:** algunos estudios han demostrado que una hipofunción del receptor glutamatérgico NMDA, y los antagonistas selectivos de este receptor pueden causar síntomas parecidos a la esquizofrenia. Algunos agentes, como la glicina y la serina, aumentan la respuesta de los receptores NMDA. La disponibilidad cerebral de glicina es regulada por el transportador de glicina T1 (GlyT1), por lo cual se han desarrollado potentes inhibidores de este transportador para aumentar la concentración de glicina cerebral y aumentar la sensibilidad de los NMDA al glutamato.
- **Moduladores alostéricos positivos (PAM) del receptor metabotrópico del glutamato:** los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR) también se han relacionado con la esquizofrenia porque modulan la transmisión NMDA, sobre todo el subtipo 5 (mGluR5). Recientemente se han desarrollado PAM del mGluR5 que potencian la respuesta al glutamato. Uno de ellos ha demostrado una actividad antipsicótica y de aumento de la cognición.
- **PAM del receptor del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA):** los receptores AMPA del glutamato se han asociado con el aprendizaje y la memoria. Los PAM, conocidos también como potenciadores, no tienen efectos sin el ligando natural y pueden modular la acción glutamatérgica sin excitotoxicidad. Se han estudiado para mejorar las alteraciones cognitivas en varias enfermedades como la esquizofrenia, la depresión y la enfermedad de Parkinson. Recientemente se han sintetizado varias moléculas con resultados prometedores en estudios preclínicos.
- **Precusores del glutatión:** el tratamiento adyuvante con N-acetilcisteína, precursor del



**Figura 1.** Principales antipsicóticos usados en terapéutica: clasificación, presentaciones y efectos adversos.

glutación utilizado en otras condiciones clínicas, ha demostrado mejorar los síntomas de la esquizofrenia, sobre todo los negativos y cognitivos.

- **Agonistas selectivos del receptor nicotínico alfa 7 de la acetilcolina ( $\alpha 7$  nAChR):** la mayoría de los pacientes con esquizofrenia sufren también de un trastorno por uso de tabaco. Esta vulnerabilidad compartida entre esquizofrenia y tabaco se debería a la desregulación del sistema colinérgico/nicotínico. Evidencias preclínicas relacionan este sistema con ciertos déficits neurocognitivos asociados que mejoran después de la administración de nicotina en esquizofrenia.
- **Cannabidiol (CBD):** estudios recientes sugieren un rol para una disfunción del sistema de señalización endocannabinoide en la aparición de la psicosis. Estudios controlados han demostrado una eficacia de CBD –significativamente superior a placebo– en pacientes con es-

quizofrenia cuando se adiciona al tratamiento antipsicótico habitual. Otros trabajos recientes también señalan propiedades antiepilépticas del CBD, efecto opuesto al de los antagonistas dopaminérgicos D2.

#### Otros tratamientos no farmacológicos:

- La **estimulación magnética transcraneal con corriente directa** puede ser una estrategia prometedora, ya que los resultados de un reciente ensayo clínico aleatorizado sugieren su eficacia en el control a corto plazo de las alucinaciones auditivas resistentes a tratamiento, siendo tratamientos bien tolerados. Es necesario verificar sus efectos a largo plazo.
- **Abordaje psicoterapéutico/psicosocial:**
  - Programas de rehabilitación: son un complemento necesario a los fármacos para pacientes con esquizofrenia, y tienen como objetivo principal disminuir las discapacidades sociales

que se producen como consecuencia de la enfermedad, para facilitar la reintegración y rehabilitación del paciente. Se basan en el planteamiento de la recuperación de estrategias adaptativas previas, o la generación de nuevas, para compensar las dificultades asociadas a la esquizofrenia.

- **Psicoeducación:** es necesaria en el tratamiento de los trastornos mentales graves. Implica que los pacientes reciban información sobre las características de su trastorno, las opciones de tratamiento, los posibles efectos secundarios, la evidencia sobre la evolución del trastorno y los factores modificables que pueden mejorar su pronóstico. Las familias deben ser incluidas en cualquier actividad psicoeducativa.
- **Terapias psicológicas:** son importantes para mejorar las vivencias adaptativas que surgen ante los síntomas, y pueden ayudar a reducir el estigma asociado. Se han utilizado tanto terapias individuales como psicoterapia de grupo, con diferentes marcos teóricos.

Jornada Profesional de

# ORTOpedia



*Ampliando Horizontes*

SAVE  
THE  
DATE

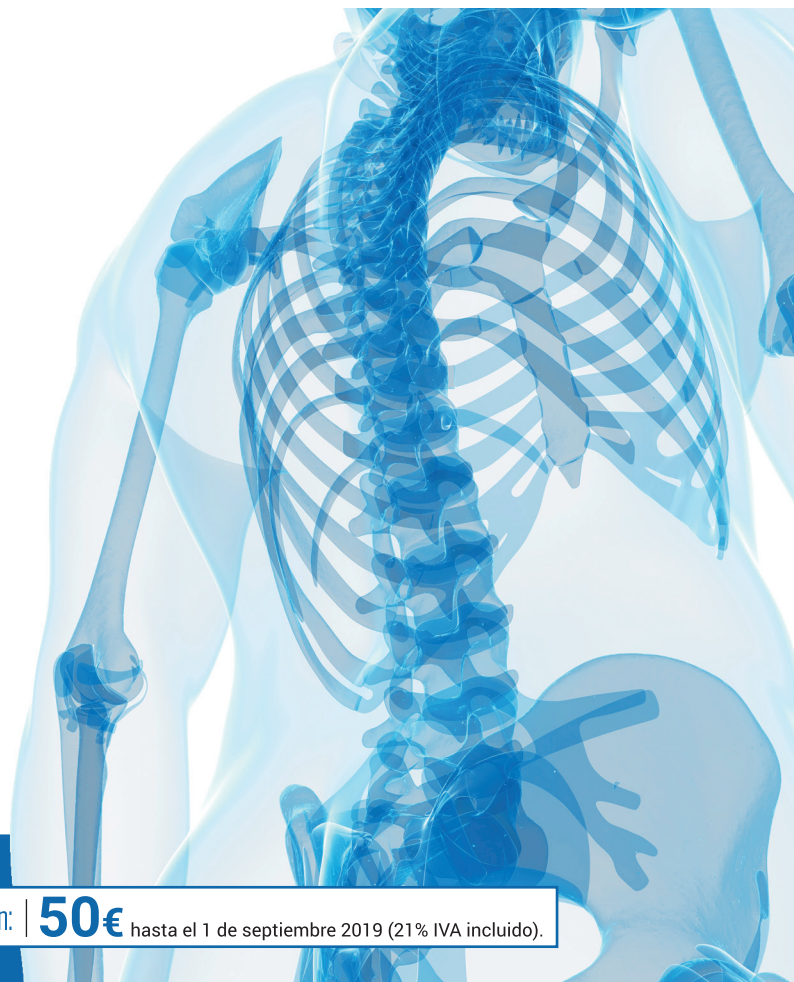
27

septiembre  
2019

9:00 h-18:00 h

SALÓN DEL CEAPAT

Calle Extremeños, 1, Madrid.



## INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
<a href="mailto:cac@redfarma.org">cac@redfarma.org</a>	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 h / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC <sup>(1)</sup>		
<a href="mailto:pnfc@redfarma.org">pnfc@redfarma.org</a> / <a href="mailto:tutoriafc@redfarma.org">tutoriafc@redfarma.org</a>	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA <sup>(2)</sup>		
<a href="mailto:secretariatecnicacgcof@redfarma.org">secretariatecnicacgcof@redfarma.org</a>	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-V: 9:00-14:30 h

<sup>(1)</sup> Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

<sup>(2)</sup> Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

## DIRECCIONES DE INTERÉS

<b>CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS</b>	<b>Consejo General de Farmacéuticos:</b> c/ Villanueva, 11 - 7.ª 28001 Madrid
<b>SECCIÓN DE FORMACIÓN CONTINUADA EN PORTALFARMA</b>	<a href="http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada">http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada</a>
<b>PLATAFORMA DE FORMACIÓN ONLINE</b>	<a href="https://formacion.nodofarma.es">https://formacion.nodofarma.es</a>

## CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de inscripción	Inicio	Cierre
<i>Conceptos generales de vacunas y vacunación del viajero 2ª edición</i>	Hasta el 2/9/19	9/9/19	11/10/19
<i>Vacunación antimeningocócica 2ª edición</i>	Hasta el 16/9/19	23/9/19	25/10/19
<i>Vacunación frente al rotavirus 2ª edición</i>	Hasta el 30/9/19	7/10/19	8/11/19
<i>Trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino</i>	Hasta el 7/10/19	14/10/19	14/4/20
<i>Buenas prácticas de distribución farmacéutica 2ª edición</i>	Hasta el 11/9/19	16/9/19	18/11/19

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados*
<i>Buenas prácticas de distribución farmacéutica</i>	Pendiente
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Pendiente
<i>Medicamentos biológicos: innovadores y biosimilares</i>	Pendiente
<i>Gestión de los productos de autocuidado en la farmacia comunitaria</i>	Pendiente
<i>Conceptos generales de vacunas y vacunación del viajero</i>	Pendiente
<i>Vacunación antimeningocócica</i>	Pendiente
<i>Vacunación frente al rotavirus</i>	Pendiente

\* Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.