



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

MEDICAMENTOS EN EL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA: LA VISIÓN GLOBAL EN LA SELECCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Schizophrenia medication treatment: Global vision in the
selection of the drugs

Autor: Cristina Alburquerque Prieto

Director/es: Francisco Javier Adín Ibarra

Santander, Junio 2016

Índice

1.	Abstract	3
2.	Key Words	3
3.	Resumen	3
4.	Objetivos	4
5.	Introducción	4
6.	Tratamiento	8
	6.1 Farmacológico	
	6.2 Efectos adversos	13
	6.2.2 Metabólicos	14
	6.2.3 Prolongación del intervalo QT	18
	6.2.4 Síntomas extrapiramidales	19
	6.2.5 Hiperprolactinemia	21
	6.2.6 Relacionados con el embarazo	22
	6.2.7 Neutropenia	23
	6.3 Terapia psicosocial	23
7	Visión global: casos clínicos en la práctica médica	25
	7.2 Depresión	25
	7.3 Acatisia	27
	7.4 Obesidad	29
	7.5 Embarazo	31
	7.6 Tabaco	32
8	Conclusiones	33
9	Bibliografía	35
10	Agradecimientos	40

Abstract

Schizophrenia is a mental illness that produces in the patient a distortion of the reality with hallucinations and behavioral disorders. This disease has a great impact in their lives, it affects to the health status and also to the personal, social and economic aspects. Schizophrenic patients must be seen in a global vision; their illness causes a higher morbidity to nonpsychiatric illnesses and they have a increased risk of death. This is a multifactorial fact. In first place they are prone to have a unhealthy lifestyle, linked to junk food, alcohol, tobacco. Moreover compared to individuals of the same age without the disease, they are more susceptible to develop a cardiovascular disease, and they usually come to have diabetes. Lastly, their treatment is chronic; their stability depends on their adherence to the antipsychotics. They are the key to their recovery, and on the other hand they produce numerous side effects that the clinicians have to keep in mind to choose the one that better fits with the patient. The solution is to create a completely vision that takes in account the social inclusion of the patient thanks to their maintenance with the medication; controlling all the side effects and reducing the morbidity due to the schizophrenia.

Key words

Schizophrenia, antipsychotic drugs, morbidity, side effects.

Resumen

La esquizofrenia es una enfermedad mental que produce en el paciente una distorsión de la realidad con alucinaciones y alteraciones del comportamiento. Esta enfermedad tiene un gran impacto en sus vidas, afectando a su salud, y a los aspectos personales, sociales, y económicos. Los pacientes diagnosticados de esquizofrenia deben ser valorados desde una visión global; su enfermedad causa una alta morbilidad teniendo además un riesgo mayor de muerte. Se debe a una causa multifactorial. En primer lugar son más propensos a llevar un estilo de vida no saludable, ligado a hábitos alimenticios perjudiciales, y consumo de alcohol y tabaco. Además comparados con otros individuos de la población general son más susceptibles de desarrollar una enfermedad cardiovascular, siendo también frecuente la aparición de diabetes. Por último su tratamiento es crónico, su estabilidad depende de la adherencia a los antipsicóticos. Son la pieza esencial de su remisión, dando lugar por otro lado a numerosos efectos secundarios que el médico tiene que tener en mente a la hora de elegir aquel que sea más beneficioso para el paciente. Es necesario por tanto adquirir una completa visión que tenga en cuenta la inclusión social del paciente siendo para ello necesario los fármacos antipsicóticos, controlando los efectos secundarios y reduciendo la morbilidad.

Objetivos

El propósito principal es romper con la idea que asocia exclusivamente la esquizofrenia con la administración de fármacos antipsicóticos al paciente por parte del médico para su recuperación. Es crear la idea de que al paciente diagnosticado de esquizofrenia hay que valorarlo en todo su contexto; las enfermedades asociadas, la terapia que mejor se adecua a cada individuo, la inclusión social imprescindible para un buen desarrollo de la persona.

- a) Valorar el contexto global en el que se encuentra el enfermo diagnosticado de esquizofrenia,
- b) Revisar los mecanismos de acción de los fármacos antipsicóticos, enfatizando en los receptores sobre los que actúan y de ahí su perfil terapéutico, para aumentar la consistencia de la decisión del médico a la hora de instaurar tratamiento,
- c) Estimar los efectos secundarios más graves que se producen y las comorbilidades asociadas con la toma de los fármacos antipsicóticos; estableciendo cuál es su fisiopatología y considerando los fármacos que más producen cada uno de ellos,
- d) Valorar la introducción de terapias psicosociales en el tratamiento de la esquizofrenia como herramienta coadyuvante a la mediación antipsicótica,
- e) Crear escenarios posibles en la práctica clínica para establecer el mejor marco de acción desde un punto de vista integral, viendo si es necesaria la introducción de otras terapias farmacológicas y eligiendo aquel fármaco más eficaz en cada caso.

Introducción

Las enfermedades de la esfera mental se encuentran ubicadas en un contexto formado por un conocimiento del mismo que evoluciona a pasos agigantados pero que aún tiene un largo camino por recorrer; además de caracterizarse por una evolución dependiente del contexto socio-cultural. Se trata de enfermedades crónicas, con una alta prevalencia en la sociedad a edades tempranas^{1,2} y que dan lugar a una minusvalía en un gran porcentaje de los casos³.

La Psiquiatría engloba en su conjunto a un tipo de enfermedades que hasta a mediados del siglo XX se denominaban como “la locura”¹. Ahora sin embargo se está dando un proceso de eliminación de estigmas, gracias a la aparición de los psicofármacos y al movimiento generado que aboga por tratar a estos pacientes en su medio, en vez de ser apartados del mismo. El problema que ahora se da es la creación de unos límites entre lo saludable y lo patológico.

<<Este trastorno se caracteriza por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, estas últimas en forma de embotamiento o falta de adecuación de las mismas. En general, se conservan tanto la

claridad de la conciencia como la capacidad intelectual, aunque con el paso del tiempo pueden presentarse déficits cognoscitivos. El trastorno compromete las funciones esenciales que dan a la persona normal la vivencia de su individualidad, singularidad y dominio de sí misma. El enfermo cree que sus pensamientos, sentimientos y actos más íntimos son conocidos o compartidos por otros y pueden presentarse ideas delirantes en torno a la existencia de fuerzas naturales o sobrenaturales capaces de influir, de forma a menudo bizarra, en los actos y pensamientos del individuo afectado. Este se siente el centro de todo lo que sucede. >> El CIE 10 define así el concepto de esquizofrenia, facilitando la organización y la comunicación científica⁴. No obstante nos deja ver sólo un pequeño porcentaje de lo que es en realidad la esquizofrenia. Se olvida de que se trata de un proceso muy dependiente de la personalidad pre mórbida de cada uno, de los factores familiares y socio-económicos, obligándonos a generar una visión global que no se centre exclusivamente en el cumplimiento de un número de síntomas⁵.

La esquizofrenia es una enfermedad muy heterogénea, tanto a nivel clínico, refiriéndonos a la variabilidad de síntomas; como a nivel patogénico, habiendo varias hipótesis sobre los mecanismos neuroquímicos que participan en el desarrollo de esta enfermedad.

Respecto al diagnóstico de la esquizofrenia hay una heterogeneidad en los grados de los distintos síntomas, categorizados en síntomas positivos, negativos o deficitarios, depresivos y disfunción cognitiva⁶. No hay una distinción como entidades diferentes, pero sí que se ha demostrado que según los síntomas prevalentes unos tratamientos tienen mejor efectividad que otros. Hay que visualizar la esquizofrenia como una alteración psicopatológica que se produce durante al menos seis meses, teniendo en cuenta que entre un 13 y un 23 % de la población general presentará sintomatología psicótica al menos una vez en la vida^{1,7}.

La evolución de la ciencia y de los conceptos fisiopatológicos ha permitido una aproximación más cercana a la esquizofrenia. La patogénesis más afianzada en la actualidad es la creencia de que un individuo vulnerable se ve expuesto a distintos factores ambientales (alcohol, consumo de drogas, estrés, adversidades sociales en la infancia y/o adolescencia) condicionando un desarrollo anormal del cerebro, predisponiendo al sujeto al desencadenamiento de la enfermedad⁷. Se trata por lo tanto de una interacción gen-ambiente que conduciría al deterioro cognitivo y funcional propio de la esquizofrenia.

Dentro de la perturbación del lenguaje, la percepción, la esfera social, el pensamiento, y la voluntad; nos encontramos síntomas negativos como deterioro funcional, expresión emocional reducida, anhedonia, alteración de la concentración y una pérdida en las relaciones sociales^{8,9}. El conjunto de estos síntomas suele ser más resistente al tratamiento habitual. Luego están los síntomas positivos como pensamientos delirantes, desorganización del lenguaje y la conducta, alucinaciones. Los síntomas positivos son los que más asociados están con la hospitalización, siendo las ilusiones el síntoma más prevalente en los pacientes esquizofrénicos con un 65% de aparición. Las alucinaciones y el pensamiento desorganizado están en un 50% de los pacientes, dando sobre todo alucinaciones auditivas^{10,11}. En estos pacientes el inicio suele ser más brusco;

respondiendo mejor al tratamiento neuroléptico. La esquizofrenia alterna episodios recurrentes de psicosis acuda con periodos de parcial o completa remisión.

En los estudios realizados se objetivan alteraciones que afectan principalmente a las estructuras del sistema límbico, la corteza prefrontal y frontal, los ganglios de la base y el diencefalo¹². Pueden darse modificaciones en la densidad neuronal, por una disminución en las espinas dendríticas y su longitud.

Centrándonos en la patogenia, vamos a encontrar diferentes vías alteradas. Se postula la existencia de un desequilibrio dopaminérgico, con una hipofunción de la vía dopaminérgica mesocortical (D1) asociada a la hipofunción glutamatérgica de la corteza, e hiperactividad subsiguiente de la vía dopaminérgica mesolímbica (D2)^{13,14}. Como primera alteración existe una desregulación de la dopamina a nivel del cuerpo estriado. Hay estudios que creen que es a nivel del receptor post sináptico, pero recientes investigaciones realizadas con PET se ha visto que el mayor defecto se encuentra a nivel pre sináptico, caracterizado por una elevada síntesis de dopamina y posterior liberación¹³. La causa de esta aberrante función no se conoce todavía, pero los estudios clínicos sugieren que la hiperfunción dopaminérgica a nivel meso límbico está asociada a alteraciones del comportamiento y se atribuye directamente a la actividad del hipocampo. Específicamente existe un aumento patológico de la actividad del área ventral del tegmento.

Además alguna de las disfunciones cognitivas en la esquizofrenia podrían estar relacionadas con un complejo sistema neurotransmisor que se compone de glutamato y su receptor N-metil aspartato¹⁵. Existe una hipótesis en la que el receptor NMDA situado entre la primera y la segunda neurona glutamatérgicas constituye el principal déficit que subyace a la esquizofrenia. La pobre función de NMDA hace menos efectiva la función gabérgica de la interneurona. Así, esta pérdida de GABA ocasiona una insuficiente inhibición de la segunda neurona glutamérgica, permitiendo que se active más frecuentemente pero con menos sincronía, dando lugar a una excesiva activación dopaminérgica en la vía mesolímbica. Además la administración de ketamina¹⁶, que es un antagonista de los receptores NMDA, da lugar a unos síntomas muy parecidos a los de la esquizofrenia, apoyando esta hipótesis. Esta hipofunción de NMDA y la asincronía neuronal causada por el detrimento de la función de las interneuronas gabérgicas comienza al menos diez años antes del inicio de los síntomas psicóticos.

En cuanto a los sistemas de neuropéptidos hay una reducción de colecistocinina^{17,18}; siendo de interés por su papel como cotransmisor en las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico. Su función como elemento limitante en la liberación de dopamina se ve disminuido, por lo que significaría la reducción de un factor frenador de la actividad dopaminérgica.

El tercer mecanismo que podría estar detrás de la esquizofrenia es un estado proinflamatorio aumentado en el cerebro, viendo en estudios post mortem una inflamación de bajo grado en el cerebro de estos pacientes. Relacionado con esta inflamación podría estar la molécula MHC de clase I, se ha visto que podrían tener efectos directos en el desarrollo del cerebro, incluyendo formación sináptica, crecimiento neuronal, y plasticidad homeostática¹⁹.

Los antipsicóticos son el pilar básico del tratamiento, tanto en la rutina práctica en la desaparición de los síntomas en la fase aguda, como para prevenir las recurrencias durante largos periodos^{1,20}. La falta de eficacia, la pobre adherencia, los síntomas extrapiramidales, la ganancia de peso y la sedación pueden interferir en el tratamiento a largo plazo. Aunque los antipsicóticos de segunda generación han demostrado un riesgo menor de aparición de síntomas extrapiramidales, tienen una mayor aparición de síndrome metabólico.

La esquizofrenia causa un acortamiento de la esperanza de vida del 20% en comparación con la población que no padece esquizofrenia. Un 10% de los pacientes se suicidarán, mientras que otros factores contribuirán al acortamiento de la edad^{21,22}. Esta mayor mortalidad se asocia principalmente a causas cardiovasculares, atribuyéndose a un riesgo mayor de presentar factores de riesgo modificables como el tabaquismo, diabetes, hipertensión, dislipemia, etc. de 1 a 5 mayor que en la población general.

Factores de riesgo modificables	Esquizofrenia	
	Prevalencia (%)	RR
Obesidad	45 a 55	1,5 a 2
Tabaquismo	50 a 80	2 a 3
Diabetes mellitus	10 a 15	2 a 3
Hipertensión	19 a 58	2 a 3
Dislipidemia	25 a 69	< 5
Síndrome metabólico	37 a 63	2 a 3

Tabla extraída de Marc De Hert, Christoph U. Correll, Julio Bobes, Marcelo Cetkovich-Bakmas, Dan Cohen, Itsuo Asai. Enfermedades físicas en pacientes con trastornos mentales graves. 1. Prevalencia, repercusión de los medicamentos y discrepancias en la asistencia sanitaria. World Psychiatry 2011;10:52-77

Los antipsicóticos bloquean los receptores D2; y éste bloqueo en la vía mesolímbica es el responsable del alivio de los síntomas positivo, del resultado terapéutico. Sin embargo hay cuatro vías dopaminérgicas principales en el cerebro, no sólo la vía mesolímbica. Así en el lóbulo frontal al revés que en la diana terapéutica, hay un déficit de dopamina a nivel de la vía mesocortical, agravándose por la acción de los antipsicóticos. Éste sería uno de los mecanismos implicados en la aparición de los síntomas negativos y su posible empeoramiento con la toma de antipsicóticos. En tercer lugar, los síntomas extrapiramidales se producen por el bloqueo de la vía nigro estriada. Por último, el bloqueo de la vía tubero-infundibular origina la aparición de un incremento de prolactina.

El curso de la esquizofrenia suele ser crónico; un 80% de los pacientes con un primer episodio psicótico recaerá en los siguientes cinco años. De esta manera el tratamiento farmacológico será en la mayoría de los casos permanente, tendiendo así mucho interés centrarse en las consecuencias derivadas de los efectos secundarios que puedan dar lugar con su administración²³. Por tanto es lógica una elevada preocupación sobre las consecuencias físicas como aumento de peso, cambios en los aspectos metabólicos y cambios endocrinos; además de los síntomas extrapiramidales, que debido a la

introducción de los fármacos de segunda generación ya no se producen tanto, o la neutropenia, que es esencial debido a su gravedad.

Tratamiento

En el tratamiento y el manejo continuo de la esquizofrenia los antipsicóticos van a ser la pieza clave en la terapéutica. Aunque los neurolépticos no son exclusivos de la patología esquizofrénica, su asociación es muy fuerte; promoviendo un mayor conocimiento de la misma la investigación del mecanismo de acción de los antipsicóticos^{6,24}. Su introducción en 1952 supuso un cambio de dirección total en la forma de tratar a los pacientes con esquizofrenia²⁵; ya no necesitaban estar ingresados o institucionalizados durante grandes periodos de tiempo, si no que podían tratarse de forma ambulatoria. Además este hecho hizo que fuera más fácil su incorporación en la sociedad y su calidad de vida mejoró hasta límites insospechados. El tratamiento de la esquizofrenia va a tener un componente dual e inseparable; los antipsicóticos como fármacos de elección y la terapia psicosocial como herramienta esencial en la mejora del paciente permitiendo una vida plena en sociedad²⁶.

Su uso está indicado en toda su globalidad; en el tratamiento de los episodios agudos, en la prevención secundaria de brotes psicóticos, en las emergencias por descompensaciones, y para la reducción de síntomas.

La elección farmacológica del antipsicótico como tratamiento eficaz en la esquizofrenia va a depender del balance entre las circunstancias clínicas del paciente y sus preferencias. Hay que ofrecer al paciente un conocimiento amplio acerca de los beneficios y riesgos que conlleva cada fármaco. Según los receptores que cada fármaco afecte, vamos a tener mejoría en unos síntomas u otros, a la vez que va a ser más probable la aparición de la sintomatología.

Actualmente las acciones farmacológicas de los antipsicóticos pueden estar a nivel dopaminérgico, serotoninérgicos, colinérgicos, alfa adrenérgicos e histaminérgicos, según los receptores que se vean afectados^{24,27,28,29}.

Bloqueo receptor	Efecto terapéutico	Efecto adverso
D2 (dopamina)	Mejora de los síntomas positivos. Efectos antieméticos	SEP, hiperprolactinemia.
5-HT2 (serotonina)	Mejora de los síntomas negativos. Reducción de los extrapiramidales	Náuseas, vómitos, síndrome metabólico.
M (acetilcolina)	Reducción de los extrapiramidales	Visión borrosa, aumento de la PIO, RAO, trastornos cognitivos.
H1 (histamina)	Sedación	Somnolencia, aumento de peso.
A1 (adrenérgico)	Ansiólisis	Hipotensión ortostática, somnolencia.

Bloqueo a nivel:

1. Dopaminérgico:

- **Receptores dopaminérgicos D2:** el bloqueo de este tipo de receptores es una propiedad general de la farmacodinamia de todos los antipsicóticos. En el caso de los antipsicóticos convencionales el nivel de bloqueo de los receptores D2 se asocia directamente con el efecto antipsicótico; de esta manera es el que se relaciona con la mejora de los síntomas positivos (alucinaciones, delirio, etc). En el caso de los atípicos sería diferente al estar mediando más subtipos de receptores.

Este bloqueo se asocia además con la secreción de prolactina y con la aparición de síntomas extrapiramidales³⁰.

- **Receptores dopaminérgicos D1:** En un primer momento fue considerado la llave a los antipsicóticos atípicos, debido al gran poder antagonista D1 de la clozapina. Estos receptores se hallan a nivel del córtex prefrontal y están estrechamente relacionados con los efectos terapéuticos de los nuevos antipsicóticos en los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia. Además puede influenciar bajos niveles en el sistema nervioso a nivel de las regiones límbicas o temporales, disminuyendo la sintomatología positiva y explicando así su eficacia en esquizofrenias resistentes. El bloqueo de D1 exclusivamente por tanto no da lugar a su gran eficacia, si no la delicada coordinación modulando otros receptores en el sistema nervioso.

- **Receptores dopaminérgicos D3:** Hay nuevos antipsicóticos como el amisulpride que actúan por diferentes vías. En primer lugar tienen mayor afinidad por el receptor D3 que D2. Éstos están localizados en el área límbica, y su bloqueo resulta en un acentuado efecto sobre los síntomas positivos.

En segundo lugar lo que les da la característica de atípicos es el efecto pro-dopaminérgico que ejercen bloqueando los autorreceptores D2 presinápticos. Éste bloqueo a nivel del tálamo y el córtex temporal aumenta los niveles de dopamina en el córtex prefrontal siendo responsable de actuar sobre los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia.

2. Serotoninérgico

- El bloqueo de **receptores serotoninérgicos 5-HTA2** se relaciona en la clínica con el control de los síntomas negativos (anhedonia, apatía...) y con la neutralización de los efectos extrapiramidales asociados al bloqueo dopaminérgico. Los receptores 5-HTA2 están localizados en el hipocampo y las células piramidales corticales, además en las neuronas GABA. Su alta densidad dentro del neo córtex, donde hacen estación numerosas áreas del cerebro hace interesante a este receptor, que actúa como modulador.

- **Agonismo de los receptores 5-HT1A** se relaciona con la actividad de fármacos antipsicóticos atípicos como aripripazol, risperidona, quetiapina, clozapina, y ziprasidona.

Actúa mediante un mecanismo de acción neuroquímico aliviando la deficiencia de dopamina en las regiones de la corteza frontal. Esta acción de aminorar la hipofrontalidad está en consonancia con la mejora en los síntomas cognitivos y

negativos de la esquizofrenia. De esta manera, la activación del receptor 5-HT_{1A} receptor ayuda a aliviar la sintomatología pero sin acentuar la actividad dopaminérgica en otras zonas, que podría llevar a un agravamiento de la sintomatología psicótica.

3. Muscarínicos:

- **El bloqueo de los receptores colinérgicos** ejerce un efecto beneficioso al producirse un balance entre la dopamina y acetilcolina en los núcleos basales. Estos receptores se encuentran en áreas frontales o límbicas del cerebro donde hay un elevado número de interacciones con neuronas dopaminérgicas. Los antipsicóticos atípicos aumentan los niveles extracelulares de acetilcolina, disminuyendo así la acción de la dopamina, y por tanto teniendo un beneficio sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia.

4. Noradrenérgicos:

- El bloqueo de receptores α -adrenérgicos sobre todo los receptores α ₁-adrenérgicos da lugar a su potencialidad para producir efectos cardiovasculares, ortostatismos y sedación que, puede contribuir a agravar la sintomatología negativa de la esquizofrenia, aumentando el retraso motor.

5. Histaminérgicos

- En el caso de los receptores histaminérgicos se asocia con efectos sedantes, potencialmente útiles en algunos pacientes, pero también con efectos adversos como la somnolencia y el aumento de peso, debido este último al incremento del apetito.

Los **antipsicóticos convencionales** son antagonistas dopaminérgicos, actuando principalmente bloqueando los receptores D₂^{30,31}. Estos fármacos mejoran como hemos visto la sintomatología positiva, disminuyendo el delirio y las alucinaciones, las alteraciones de la lógica y la organización del pensamiento; teniendo mal control sobre los síntomas negativos, cuya principal característica es el aplanamiento afectivo, con empobrecimiento progresivo del contenido en el lenguaje y falta de motivación.

Dentro de los antipsicóticos típicos, los fármacos más utilizados en la práctica clínica son las fenotiazinas y las butiferrinas^{6,25}, teniendo como principal protagonista cada grupo farmacológico, la clorpromazina y el haloperidol.

- **Clorpromazina: D₂**

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos da lugar a la disminución más marcada de los síntomas positivos, y a su vez éste mismo mecanismo de acción da lugar a un perfil farmacológico de efectos adversos. Considerado en las clasificaciones como antipsicótico de baja potencia, puesto que necesita una dosis terapéutica del orden de 50 mg; tiene correlación con una acción sedante elevada y bajo efecto sobre la aparición de SEP.

- **Haloperidol: D₂**

En este caso nos encontramos ante bloqueo dopaminérgico del mismo modo, pero en cambio el haloperidol es considerado antipsicótico de baja potencia, con unas dosis terapéuticas de 1-2mg, y unas reacciones adversas que por el contrario no producen tanta sedación, pero sí generan un riesgo elevado de SEP.

A menudo, la utilidad de estos fármacos se ve limitada por su tendencia a causar frecuentes efectos adversos, sobre todo SEP, pero también hiperprolactinemia, sedación, aumento de peso, y síndrome neuroléptico maligno; teniendo por tanto una mala tolerancia por parte de los pacientes.

Los **antipsicóticos atípicos** presentan una afinidad baja por los receptores dopaminérgicos D2; actuando más sobre D1, D3, D4 y D5; una alta tasa de ocupación de los receptores serotoninérgicos (5 HT2 de la corteza prefrontal especialmente), y actúan también sobre los receptores noradrenérgicos, colinérgicos y antihistamínicos.

Esta afinidad por distintos receptores corticales (multi-acting receptor-targeted antipsychotics, MARTA) ^{27,32} se correlaciona con su eficacia sobre los síntomas negativos y la mejora del área cognitiva; así pues, este sería el aspecto farmacológico diferencial más notable de los nuevos antipsicóticos. Este espectro mayor les hace de elección en aquellos pacientes con mayor sintomatología negativa y en los pacientes refractarios a los antipsicóticos típicos.

La principal ventaja de los antipsicóticos atípicos frente a los clásicos se debe a su mejor perfil de seguridad, debido a que presentan una menor incidencia de efectos extrapiramidales y discinesia tardía. Sin embargo estos nuevos antipsicóticos no están exentos de efectos adversos, por lo que es necesario mantener un seguimiento del mismo modo.

Características diferenciales de los antipsicóticos clásicos y atípicos

	Clásicos	Atípicos
Mecanismo de acción	Bloqueo receptores dopaminérgicos	Bloqueo receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos
Eficacia	Fundamentalmente sobre los positivos	Positivos y negativos
Efectos adversos	Fundamentalmente extrapiramidales	Escasos
Tolerancia	Mala	Aceptable

Gráfica tomada de J. Sáiz Ruiz y J.M. Montes Rodríguez. Fármacos neurolépticos. Medicine 2015

Una revisión de estudios comparando la eficacia de los antipsicóticos típicos frente a los atípicos, llega a la conclusión de que los nuevos antipsicóticos no son superiores en eficacia. Sin embargo por el mejor perfil de tolerancia los consensos se decantan por antipsicóticos atípicos (risperidona y olanzapina) como primera línea de tratamiento. En el transcurso de la enfermedad crónica, los antipsicóticos atípicos se asocian a los siguientes beneficios: mayor adherencia al tratamiento, menor riesgo de suicidio, mejora en la calidad de vida, eficacia en pacientes con esquizofrenia resistente y mejor capacidad funcional. Todo esto debido a la neuroplasticidad generada por los antipsicóticos atípicos actuando a diferentes niveles.

Cada fármaco tendrá un perfil según qué receptores se vean implicados en su mecanismo de acción; lo cual será concluyente a la hora de elegir un fármaco u otro e individualizar a cada paciente:

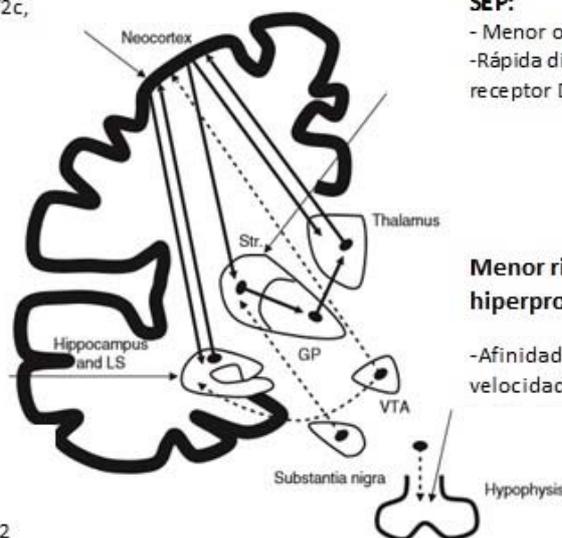
- **Risperidona** (D2, 5-HT2, α 1 y α 2, H1)
Dentro de los antipsicóticos atípicos debido a su alta afinidad por D2 es el que más riesgo tiene de producir SEP y aumento de los niveles de prolactinemia. Sin embargo esta misma afinidad hace que sea también muy útil en los tratamientos agudos de la esquizofrenia al actuar sobre la sintomatología positiva de la esquizofrenia.
- **Olanzapina** (D1, D2, 5HT2A, 5HT2C, 5HT6, 5HT3, α 1, α 2)
La alta afinidad por los receptores de serotonina marca su perfil de efectos secundarios, especialmente sedación y aumento de peso, que comentaremos en los efectos adversos más detalladamente. Es muy efectivo en el tratamiento de mantenimiento; siempre y cuando el paciente consiga un control del perfil cardiovascular con ayuda del médico.
- **Quetiapina** (D1, D2, 5HT1A, 5HT2A, α 1, α 2, H1)
Tiene una afinidad no selectiva sobre los múltiples receptores con una mayor afinidad por los receptores serotoninérgicos, teniendo así una baja tendencia a producir SEP.
- **Amisulpride** (D2, D3)
Este fármaco tiene un perfil muy favorable, al ser efectivo tanto en síntomas positivos como en negativos. Además tiene un bajo riesgo de producir SEP. Los efectos adversos más frecuentes son el insomnio y la ansiedad; que pueden ser controlados en caso de requerirlo con fármacos benzodiazepínicos de acción corta.
- **Aripripazol** (D2, 5-HT1A y 5-HT2A)
Es un fármaco que tiene el riesgo de producir SEP pero que sin embargo por su perfil dual D2-5HT1A es mínimo. Es uno de los antipsicóticos atípicos mejor tolerados, siendo su eficacia mayor en el tratamiento de mantenimiento; no tanto en los brotes agudos.
- **Clozapina** (D1, D2, D3, D4, 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT6, 5-HT7, α -1, α -2, H1, M1)
Es el fármaco de elección en la esquizofrenia resistente, con gran eficacia en su tratamiento. No obstante, tiene un perfil terapéutico que debemos controlar por sus graves efectos adversos, sobre todo la neutropenia. Los demás efectos adversos, gastrointestinales, mareos, taquicardia, suelen ser aceptados por el paciente y en general esta tolerancia maximiza los beneficios del tratamiento.

Mejora sintomatología negativa:

- Bloqueo 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, D₂, D₂.
- Agonismo D₁.

Disminución del riesgo de SEP:

- Menor ocupación de D₂.
- Rápida disociación del receptor D₂.



Menor riesgo de hiperprolactinemia:

- Afinidad menor por D₂ y velocidad de disociación mayor.

Mejora sintomatología positiva:

- Modulación del receptor D₂ mediante D₁.
- Afinidad D₃.
- 5-HT_{2a} disminuye los niveles dopaminérgicos.

Figura esquemática acerca de los hipotéticos funcionamientos de los antipsicóticos atípicos, modificada de Jiri Horacek, Vera Bubenikova-Valesova, Milan Kopecek, Tomas Palenicek, Colleen Dockery, Pavel Mohr, and Cyril Hoschl. *CNS Drugs* 2006; 20 (5)

Efectos adversos

La elección va a depender fundamentalmente del perfil adverso farmacológico de cada antipsicótico^{33,34}. Hay un amplio rango de efectos adversos, tanto a corto plazo, como a largo plazo, dando lugar a una baja adherencia³⁶. Efectos adversos como boca seca o efectos extrapiramidales pueden ser detectados con una correcta exploración; sin embargo otros se mantienen asintomáticos antes de dar lugar a una repercusión grave; sería el caso de un QT largo, asintomática hiperprolactinemia, intolerancia a la glucosa o dislipemia.

De esta manera es un desafío para el médico elegir un antipsicótico para cada paciente, que controle con efectividad sus síntomas respecto a la esquizofrenia, a la vez que minimiza los efectos perjudiciales. Hay que considerar varios aspectos; en primer lugar hay efectos que son dosis dependientes, siendo tarea buscar la mínima dosis eficaz. En segundo lugar la historia clínica del paciente. Antes de empezar con la medicación hay que recoger la siguiente información: Peso, circunferencia de la cintura, pulso y presión arterial, glucosa en ayunas, hemoglobina glicosilada (HbA1c), perfil lipídico en sangre y niveles de prolactina, exploración física e historia sobre enfermedades relacionadas con el movimiento, y un estudio exhaustivo de la dieta del paciente.

Hay que partir de que en la población esquizofrénica hay factores de riesgo modificables sobre los que hay que actuar y son también influyentes a la hora del pronóstico del

paciente y de la aparición de efectos adversos, partiendo de la base clínica. La mitad de este colectivo parte de una obesidad previa, por lo que será mucho más fácil presentar en la posteridad efectos adversos cardiovasculares.

Factores de riesgo modificables	Esquizofrenia	
	Prevalencia (%)	RR
Obesidad	45 a 55	1,5 a 2
Tabaquismo	50 a 80	2 a 3
Diabetes mellitus	10 a 15	2 a 3
Hipertensión	19 a 58	2 a 3
Dislipidemia	25 a 69	< 5
Síndrome metabólico	37 a 63	2 a 3

Prevalencia estimada y riesgo relativo (RR) de factores de riesgo modificables para enfermedades cardiovasculares en la esquizofrenia³.

Los efectos adversos causados por los antipsicóticos más comunes y que más deben preocupar al médico a la hora de elegir el fármaco del paciente y de monitorizarle son: el síndrome metabólico junto al aumento de peso, aspectos cardiovasculares como el aumento del intervalo QT que se unen al riesgo elevado de muerte súbita, la hiperprolactinemia, y la neutropenia. Según los receptores sobre los que actúen cada fármaco tendrá un perfil concreto respecto a los efectos adversos³⁷.

	≥Aumento	Dislipemia	Diabetes	SEP	≥ Prolactina	QT largo
Amisulpride	+	-	+	+	+++	
Aripipazol	-	-	-	+	-	
Clozapina	+++	++	+++	-	-	
Olanzapina	+++	++	+++	-	-	
Quetiapina	++	+	++	-	-	+
Risperidona	++	+/-	++	+	+++	++

Tabla modificada de Nayer et al. American Psychiatric Association, 2005.

Metabólicos

Los pacientes con esquizofrenia tienen una menor esperanza de vida respecto a la población general, además de tener un riesgo mayor de muerte debido a causas cardiovasculares³⁸.

Se debe a un componente multifactorial, en general hay un mayor sedentarismo en estos pacientes, junto a un consumo mayor de tóxicos (alcohol) que sumado a la sintomatología negativa se tiende a reforzar estas conductas. El tratamiento antipsicótico, lejos de mantener estable esta situación produce también síndrome metabólico como uno de los efectos adversos más comunes^{38,39}.

La incidencia del síndrome metabólico en la población es de un 3-4% mientras que en la sección esquizofrénica se eleva hasta en un 10% incluso antes del tratamiento antipsicótico.

En 2005 se realizó un estudio para valorar la eficacia de los antipsicóticos, CATIE³³, en el que se vio que el grupo de pacientes que tomaba olanzapina ganó más peso que los demás grupos; con una media de 0.9 kilogramos por mes, ganando un 7% más de su peso de base. Olanzapina aumentaba el riesgo de desarrollar síndrome metabólico además de producir un aumento en la hemoglobina glicosilada y el colesterol total.

Se realizó un estudio que comparaba un grupo tratado con olanzapina exclusivamente, y a otro grupo que era polimedicado. De los 48 sujetos con esquizofrenia, 25 de ellos presentaron más tarde síndrome metabólico, siendo de estos 19 tratados con olanzapina.

Las hipótesis que se contemplan respecto al mecanismo de producción por el cual los antipsicóticos dan lugar al síndrome metabólico son variadas. El bloqueo de receptores serotoninérgicos, muscarínicos e histaminicos, que actúan sobre el circuito hipotalámico regulador del apetito dando lugar a un aumento del mismo podría liderar el incremento de peso y masa corporal. El mecanismo diabético envuelve los receptores muscarínicos M3 localizados en las células beta del páncreas; su bloqueo altera el metabolismo de la glucosa, promoviendo el posterior desarrollo de diabetes, cetoacidosis diabética, síndrome hiperosmolar, etc. sobre todo en aquellos tratados con olanzapina y clozapina^{40,42,43}. La ganancia de peso podría estar inducida además por los receptores 5HT_{2C} y H₁, que están localizados en los centros hipotalámicos reguladores del apetito, siendo responsables de la hiperfagia. El síndrome metabólico en los pacientes esquizofrénicos viene dado principalmente por la obesidad abdominal y la dislipemia. Además de los mecanismos relacionados con el aumento de peso y la obesidad, al parecer hay un efecto directo de los antipsicóticos que contribuye al agravamiento del riesgo de enfermedad cardiovascular mediante el antagonismo de los receptores D₂.

Los pacientes que están en tratamiento con antipsicóticos; entre un 15 y un 72% ven incrementado su peso con rangos que varían enormemente según el fármaco en cuestión. Así se ha visto que en un periodo de diez semanas, aquellos en pauta con clozapina y olanzapina tenían un aumento mucho mayor (+4.54 kgrs, y 4.15 kgrs) que con otros antipsicóticos como risperidona (2.1 kgrs) o ziprasidona donde el aumento no llegaba a un kilogramo^{37,45}. Estos datos han sido confirmados por numerosos ensayos clínicos como CATIE o EUFEST^{37,46}.

La explicación para las diferencias entre los antipsicóticos y su patrón de ganancia de peso está en consonancia con la afinidad de cada fármaco con el receptor H₁. Así clozapina y olanzapina son los que más inducen ganancia de peso por su alta afinidad; pudiendo relacionarse además con el efecto sedativo que se produce del mismo y que puede dar lugar a una ganancia de peso secundaria por hábitos no saludables. Sin embargo, volvemos al punto multifactorial de la obesidad. Antipsicóticos atípicos tales como sulpride, no tienen efectos antihistaminérgicos e inducen ganancia de peso⁴⁷.

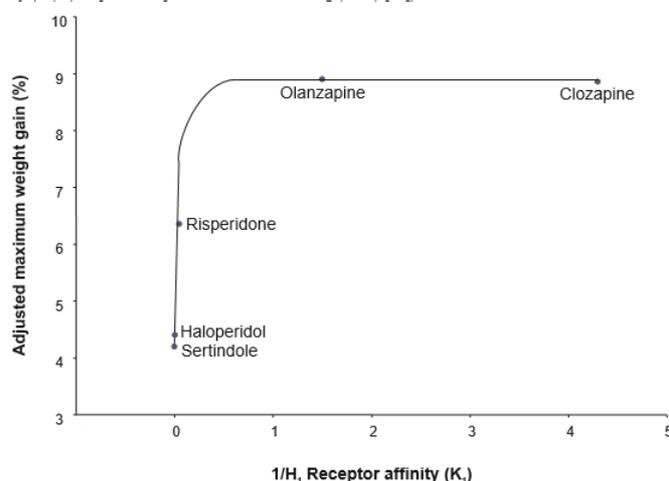


Figura que representa la ganancia de peso según la afinidad por el receptor H1 (Adaptada de Wirshing (1999)⁴⁷)

En la población general la aparición de diabetes tipo II tiene un proceso de 5 o 10 años en aparecer, sin embargo en la población esquizofrenia se acorta este tiempo; el desarrollo del riesgo cardiovascular, la resistencia insulínica, hiperinsulinemia y la disfunción pancreática aparece precozmente. Va a depender del fármaco administrado así como la situación clínica previa del paciente.

En una cohorte examinada en Suecia de 809 pacientes diagnosticados de esquizofrenia siendo tratados con diez antipsicóticos diferentes se valoraron parámetros como hiperglucemia, hipertrigliceridemia, niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL), valores de tensión arterial y la circunferencia abdominal⁴⁸. De esta manera se vio que aquellos que estaban en tratamiento con olanzapina el 17% desarrollaban síndrome metabólico, frente a un 9% aquellos con clozapina y un 3% los que estaban con ziprasidona. Entre todos aquellos pacientes con tratamiento antipsicótico un 34% tenía niveles de glucemia elevados, un 40% hiperlipidemia y un 60% niveles de tensión elevada. Olanzapina en el meta análisis realizado tenía una fuerza de asociación mucho mayor con el síndrome metabólico, debido al incremento en los niveles de colesterolemia, la hiperglucemia, y el incremento de peso consecuente. De esta manera, aunque la potencia de este fármaco en la esquizofrenia sea clara, hay que tener en cuenta el perfil de cada paciente a la hora de administrar este fármaco.

Este aumento de peso no solo va en consonancia con el fármaco elegido, sino que también hay asociados factores clínicos edad joven, un IMC bajo inicial, historia personal y familiar de obesidad, tendencia a comer en periodos de estrés, consumo de cannabis y primer episodio de psicosis. Entre los factores genéticos, hay determinados genes involucrados en la ganancia de peso en consonancia con la toma de antipsicóticos, como el receptor para melanocortinona (MC4R), receptor serotoninérgico (HTR2C), leptina, neuropéptido Y (NPY) y el receptor cannabionideo 1 (CNR1)⁴⁹.

El riesgo de coronariopatía incluye el incremento de los niveles de colesterol de baja densidad (LDL-C) y/o la disminución de colesterol de alta de alta densidad lipoproteica. Al igual que dentro del perfil diabetogénico no todos los antipsicóticos tienen las mismas

características; de esta manera se ha visto que olanzapina y clozapina están asociados a un mayor incremento de LDL y triglicéridos en suero. Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular incluyen la obesidad, el tabaco, diabetes, hipertensión, dislipemia; que como hemos visto son más comunes en personas con esquizofrenia que en los homogéneos pertenecientes a la población general. De esta manera los antipsicóticos pueden inducir aumento de peso o empeorar los factores de riesgo cardiovasculares; siendo realmente una medida terapéutica beneficiosa realizar intervenciones que reduzcan este riesgo. Reducir el nivel de colesterol disminuye un 10% el riesgo de cardiopatía, mientras que la pérdida de peso llega a reducir el riesgo entre un 35-60%^{50,51,52}.

Es muy importante que los médicos a la hora de instaurar el tratamiento adecuado tengan en cuenta las consecuencias a largo plazo de los factores de riesgo metabólicos como hipertensión, diabetes mellitus tipo II, infartos e infartos agudos de miocardio⁵³. Así es necesario individualizar la elección del antipsicótico en cada paciente, monitorizando los efectos adversos, y cambiando de antipsicótico si lo cree adecuado; no olvidando que un estilo de vida que incluya una dieta equilibrada y ejercicio físico moderado es esencial en el manejo de estos pacientes.

- Control de los factores de riesgo cardiovascular

Es necesario que se haga un control exhaustivo de los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer eventos cardiovasculares, y por ello el clínico debe incidir en un estilo de vida saludable y realizar controles periódicos. En primer lugar es importante incidir sobre el hábito tabáquico, su reducción disminuye el riesgo cardiovascular de manera importante, así como un peso saludable. En caso de que el paciente tenga un IMC que nos indique sobrepeso ($> 25 \text{ kg/m}^2$ (especialmente si es > 30), un perímetro de la cintura mayor de 88 cm en mujeres o 102 en varones, o muestre de forma temprana indicios de ganancia ponderal, se aconsejará la pérdida de peso. Menos de un 30% de las personas con esquizofrenia realizan deporte de forma regular, en comparación con la población sin enfermedad mental que llega hasta un 62%. Se recomienda actividad aeróbica moderada mínimo 150 minutos por semana^{54,55}.

Los lípidos plasmáticos deben estar también monitorizados estrechamente, dentro del control de la valoración global del riesgo cardiovascular. Los objetivos de colesterol total y cLDL son $< 190 \text{ mg/dl}$ y $< 115 \text{ mg/dl}$ respectivamente⁵⁶.

Respecto a la diabetes, debido a la mayor prevalencia de esta entidad en los pacientes esquizofrénicos y las consecuencias que derivan de la misma (retinopatía diabética, incremento del riesgo de infección...) se deben realizar controles farmacológicos seriados. La glucemia en ayunas y la HbA1c se tienen que controlar de forma regular, tanto en pacientes diagnosticados de diabetes como en aquellos que no han sido diagnosticados, puesto que como hemos visto, los antipsicóticos van a modificar el perfil diabetogénico. Además es necesario realizar una exploración anual que incluya la determinación de la excreción urinaria de albumina y creatinina, exploración ocular del fondo de ojo y exploración de los pies en búsqueda de posibles complicaciones.

Un buen control de la tensión arterial, con un perfil lipídico favorable y unos valores glucémicos dentro de los rangos de normalidad, va a disminuir notablemente el riesgo de presentar eventos adversos cardiovasculares.

Prolongación del segmento QT

Los antipsicóticos pueden dar lugar a un aumento del intervalo QT. Mediante la utilización de un electrocardiograma podemos medir la actividad del corazón, y por lo tanto obtener una medida del intervalo QT. Éste viene dado por el tiempo desde el inicio de la onda Q y el final de la onda T en el ciclo eléctrico cardiaco. Representa por lo general la despolarización y repolarización de los ventrículos. El intervalo QT es corregido según la frecuencia cardíaca. Varía según la edad, el sexo, los ritmos circadianos, etc. Sin embargo un aumento del QT corregido mayor de 500ms se asocia a un mayor riesgo de producirse taquicardia ventricular como torsade de pointes, fibrilación ventricular y muerte súbita^{57,58}.

Los antipsicóticos pueden prolongar el intervalo QT por su capacidad para unirse a los canales ventriculares de repolarización (HERG canales)⁵⁹. Estos fármacos al unirse a canales iónicos en la membrana de los cardiomiocitos bloquean el componente rápido de los canales rectificadores de potasio; impidiendo así la correcta repolarización. Los fármacos antipsicóticos que están más involucrados en la prolongación del intervalo QT son haloperidol, dentro de los fármacos típicos y risperidona y quetiapina como atípicos; sin que haya estudios significativos que los relacionen con una clínica activa. Es decir, en el caso del haloperidol sí que está asociado no sólo con un aumento del intervalo QT, si no con la aparición de Torsade de Pointes y muerte súbita; en cambio en el caso de los antipsicóticos atípicos el alargamiento del QT no está asociado con Torsade de Pointes.

No hay duda de que debido a la gravedad clínica que conlleva una taquicardia ventricular de torsade de pointes, la prescripción de estos antipsicóticos tiene que ser muy vigilada por el médico, teniendo especial cuidado en aquellos pacientes que de base estén afectados por una enfermedad cardiovascular (síndrome de QT largo, miocarditis, insuficiencia cardiaca, arritmias; o previo torsade de pointes debido a una hipocalcemia).

Los antipsicóticos pueden ser prescritos sin una monitorización ECG previa, sin embargo en ciertos escenarios es altamente recomendable una monitorización:

1. Si la historia clínica del paciente y la examinación sugiere riesgo cardiaco elevado (>65años, alteración del equilibrio electrolítico, síndrome de QT congénito largo, patología cardiaca conocida, medicaciones que inhiben el metabolismo de los antipsicóticos, insuficiencia hepática)
2. Si el antipsicótico prescrito tiene un riesgo establecido de Torsade de Pointes y muerte súbita.
3. Si el paciente ha ingerido una sobredosis de la medicación antipsicótica.

Si la prolongación del QT ocurre mientras el paciente está siendo tratado con antipsicóticos el primer paso es repetir el ECG y si todavía esta prolongado, estabilizar con electrolitos. Si empieza a presentar sintomatología tal como sincope, palpitaciones, debe suspenderse la medicación y referirle directamente al cardiólogo.

Extrapiramidales

Los efectos extrapiramidales de los fármacos antipsicóticos están liderados por el mecanismo dopaminérgico, cuanto mayor sea el poder antagonista D2, mayor será la sintomatología. Risperidona tiene un importante efecto bloqueando los receptores D2, dando lugar a este efecto adverso cuando se ocupan más de un 80% de los receptores; sin embargo su rápida disociación hace que sean más leves que aquellos fármacos como haloperidol de la primera generación²⁴.

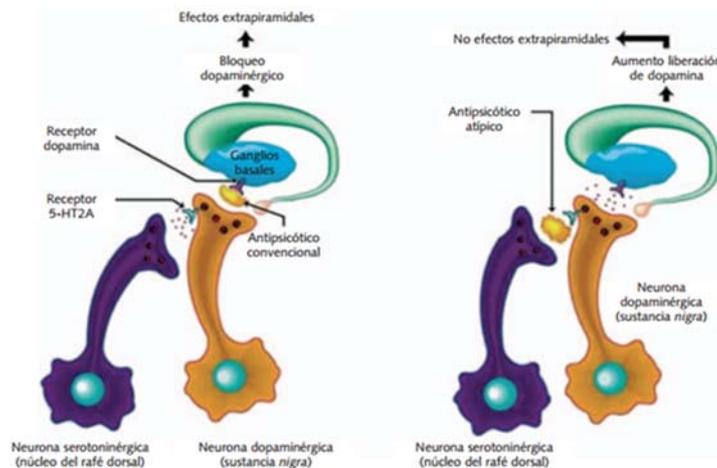


Figura que representa la diferencia entre la naturaleza de los antipsicóticos atípicos y típicos en los síntomas extrapiramidales²⁴.

Al principio se utilizó este efecto adverso para ver la eficacia de los antipsicóticos; la asociación de potencia antidopaminérgica (D2) entre efecto antipsicótico y síntomas extrapiramidales, hizo que se considerara como prueba del potencial de un fármaco antipsicótico la habilidad de poder generar síntomas extrapiramidales.

El efecto terapéutico de los antipsicóticos de primera generación ocurre con una ocupación de los receptores D2 del 60-80%, mientras que los efectos extrapiramidales se dan con el 75-80% de los receptores ocupados^{27.60}. De esta manera el sobrecruzamiento entre los efectos curativos y los efectos adversos es casi inevitable en los fármacos de primera generación. No ocurre lo mismo en los fármacos de segunda generación, que al actuar sobre receptores dopaminérgicos pero también receptores serotoninérgicos, es más evitable este efecto extrapiramidal. Este hecho, que los antipsicóticos atípicos tengan menos tasa de efectos extrapiramidales se explica por:

- La disociación rápida ("fast off") de los receptores D2 que se produce con los antipsicóticos atípicos y su baja afinidad. La ocupación por dopamina endógena de los receptores D2 está en torno al rango de 25-40%, compitiendo los antipsicóticos por esta unión. Aquellos fármacos con una rápida disociación pueden alcanzar más rápido el equilibrio entre asociación ("fast on") y "fast off".

De esta manera la clozapina, que tiene una mayor disociación puede unirse y retirarse cien veces más frecuentemente que el haloperidol^{27,61}.

Esta rápida asociación es necesaria para el efecto antipsicótico, pero insuficiente para causar hiperprolactinemia o síndrome extrapiramidal frecuentemente.

- El efecto terapéutico de los antipsicóticos está relacionado con las neuronas dopaminérgicas A10, localizado en el área tegmental ventral, mientras que las neuronas dopaminérgicas A9 están implicadas en los efectos extrapiramidales. Así se explica que los antipsicóticos atípicos que solo afectan a las neuronas A10 apenas tengan efectos extrapiramidales⁶².

Los síntomas extrapiramidales incluyen distonías, acatisia, parkinsonismos y discinesia tardía. Se presenta en dos fases, una primera que viene marcada por el inicio del tratamiento con antipsicóticos o cuando la dosis se ve aumentada; dando lugar a una baja adherencia del tratamiento antipsicótico. La segunda fase ocurre tras un tratamiento prolongado y se presenta como discinesia tardía, teniendo un impacto más serio en los pacientes respecto a su calidad de vida.

La distonía aguda se produce durante los primeros días después del inicio del tratamiento antipsicótico y puede ser prevenido o revertido con anticolinérgicos como biperideno. Es común que suceda con los antipsicóticos convencionales pero no se produce tanto con los atípicos.

La acatisia es realmente un efecto adverso muy frecuente dentro de los síntomas extrapiramidales; en este caso no responde a anticolinérgicos, pero se ha visto que sí hay una buena respuesta con la reducción de la dosis antipsicótica y con benzodiazepinas. Los estudios sugieren que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los antipsicóticos convencionales y no convencionales; pero que a la larga sí que hay un remanente en aquellos que se tratan con los primeros.

La aparición de parkinsonismos inducidos por antipsicóticos ocurre entre los primeros días y meses después del inicio farmacológico, siendo dosis dependientes. El parkinsonismo farmacológico está caracterizado por los síntomas como rigidez, aquinesia, bradicinesia y temblor. Es la forma más común de efecto adverso extrapiramidal causado por los antipsicóticos típicos⁶¹. Los factores de riesgo para este tipo de parkinsonismo son la edad adulta, el género femenino, déficit cognitivo y un inicio temprano de los síntomas piramidales. Puede ser reversible con fármacos anticolinérgicos pero no deben ser de elección en pacientes ancianos debido a su efecto adverso provocando deterioro cognitivo, retención urinaria, boca seca y exacerbación del glaucoma. Generalmente se resuelve al retirar el fármaco. Aunque con los atípicos también pueden aparecer (hasta un 26% con olanzapina) es la mitad del riesgo que hay con los convencionales, como con el haloperidol donde el riesgo era de un 50%⁶⁰.

La discinesia tardía se produce en meses o años después del inicio del tratamiento antipsicótico. Uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición es la presencia de síntomas negativos de esquizofrenia, por lo que es muy importante tenerlo en cuenta a la hora de intentar monitorizar este efecto adverso. Se manifiesta de forma variada, con movimientos coreicos, bucolinguofaciales, de intensidades múltiples.

En este caso la administración de anticolinérgicos no está recomendada, si no que las guías proponen el intercambio a clozapina y si es necesario tratamiento sintomatológico, como tetrabenazina. Hay evidencias de que la administración de vitamina E puede reducir el riesgo de desarrollar discinesia tardía. Sin embargo el mejor método para que no aparezca la discinesia tardía es evitar la hipersensibilidad que se produce en los receptores dopaminérgicos, que es la causa que a día de hoy se contempla, limitando la dosis del fármaco⁶⁰.

Dado el alto riesgo que hay de que se produzcan efectos adversos extrapiramidales en aquellos pacientes que están en tratamiento con fármacos de primera generación, el uso profiláctico de antiparkinsonianos debe considerarse. Así se ha demostrado que se reduce el porcentaje de pacientes con esta sintomatología; siendo sobre todo un arma eficaz la administración de antiparkinsonianos en aquellos pacientes con una historia previa susceptible de efectos extrapiramidales o en pacientes que ya se conoce que se producen estos síntomas.

Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia se induce por medicación antipsicótica, debido al bloqueo D2 de los receptores en el área tubero infundibular del hipotálamo.

La magnitud de los síntomas se correlaciona con la potencia bloqueando el receptor D2 de la medicación administrada⁶³. Un aumento de los niveles de prolactina da lugar a galactorrea, ginecomastia, oligomenorrea, amenorrea, reducción de la libido, dispareunia, sequedad vaginal, disfunción eréctil. Se postula por tanto la hiperprolactinemia como una importante causa de disfunción sexual tanto en hombres como mujeres que están recibiendo antipsicóticos. Los prolactinomas se han asociado con osteoporosis, hipogonadismo y cáncer de mama; produciéndose cuando los niveles exceden de 5000ng/ml⁶⁴.

Dentro de la hiperprolactinemia también hay que tener en cuenta el riesgo osteoporótico y las consecuencias del mismo. La prolactina promueve el intercambio óseo contribuyendo a la osteoporosis, y de ahí se deriva un aumento de las fracturas de cadera en la población diagnosticada de esquizofrenia. Este aumento además no es solo causado por la hiperprolactinemia si no que los efectos secundarios de los antipsicóticos tales como la sedación, síndrome extrapiramidal y la hipotensión ortostática contribuyen al mayor número de caídas, y por tanto, fracturas de cadera.

Se da más en mujeres que en hombres, a pesar de los bajos valores. Una vez que están los niveles de prolactina elevados, volver a unos niveles basales ocurre rápidamente tras la interrupción del tratamiento; disminuyendo las primeras 48-96 horas, y llegando a niveles normales durante las tres semanas siguientes.

La hiperprolactinemia asociada a la toma de antipsicóticos se ha observado sobre todo con la administración de risperidona, paliperidona, amisulprida y haloperidol; produciéndose en un 74-91%. Cuando los niveles de prolactina son elevados, pero no llegan a 150ng/ml, el médico debe considerar el cambio de fármaco a otro que no esté

asociado con prolactinemia elevada; como aripipazol que debido a su mecanismo de acción no produce aumento hormonal⁶⁵.

El enfoque del clínico debe ser intentar mantener unos niveles óptimos de prolactina y asegurar que el paciente pueda llevar una vida sexual satisfactoria, teniendo importancia en la adherencia terapéutica. Si la disfunción sexual es identificada se debe hacer un abordaje multidisciplinar; disminuyendo la dosis del fármaco, cambiándolo por otro antipsicótico si creemos que con una menor dosis no va a ser eficaz; o utilizando fármacos cuya diana sea la función sexual, como inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil), o terapia hormonal sustitutiva.

Dentro de la hiperprolactinemia también hay que tener en cuenta el riesgo osteoporótico y las consecuencias del mismo. La prolactina promueve el intercambio óseo contribuyendo a la osteoporosis, y de ahí se deriva un aumento de las fracturas de cadera en la población diagnosticada de esquizofrenia. Este aumento además no es solo causado por la hiperprolactinemia si no que los efectos secundarios de los antipsicóticos tales como la sedación, síndrome extrapiramidal y la hipotensión ortostática contribuyen al mayor número de caídas, y por tanto, fracturas de cadera.

Embarazo

Los antipsicóticos difunden fácilmente a través de la placenta debido a su bajo peso molecular y su liposolubilidad. La exposición del feto varía de acuerdo con el nivel del paso placentario. Para cuantificar la permeabilidad placentaria se realizó un estudio prospectivo en el cual fueron recogidos los cordones umbilicales de 50 mujeres embarazadas con exposición previa a antipsicóticos. Se analizó la concentración farmacológica y se definió el ratio del cordón umbilical. De esta manera según las concentraciones, se vio que el ratio más alto fue observado para olanzapina seguido por haloperidol, risperidona y por último y por tanto el que menos atravesó placenta, quetiapina^{67,68}.

En un meta-análisis realizado se demostró una asociación significativa entre la exposición a antipsicóticos durante el embarazo y un riesgo aumentado de eventos adversos obstétricos además de complicaciones relacionadas con malformaciones congénitas, crecimiento fetal y neonatos pre término. El riesgo de teratogenicidad es mucho mayor durante el primer trimestre, debido a que es el periodo crítico para la formación de órganos. Sin embargo los estudios realizados hasta la fecha no son muy concluyentes, por dos motivos principalmente. El primero que no es ético realizar estudios aleatorizados en estos casos. Y el segundo es debido a que es difícil poder no tener factores de confusión (consumo de drogas, alcohol, tabaco, alteraciones genéticas), debido a que la mujer diagnosticada de esquizofrenia normalmente se encuentra en un contexto que individualizar los conceptos no es tarea fácil. Así, sin la toma de antipsicóticos hay un riesgo de base del 1-3% de tener alguna malformación congénita (defectos del septo ventricular, sobre todo) en bebés cuyas madres han sido diagnosticadas de esquizofrenia⁶⁹.

Los fármacos antipsicóticos atípicos han sido prescritos a mujeres durante el embarazo, y no hay suficiente evidencia de la asociación entre esta medicación y muertes fetales o teratogénicos efectos^{70,71}.

Neutropenia

La agranulocitosis y la neutropenia son efectos secundarios nada desdeñables en el tratamiento de la esquizofrenia. Se producen con la administración de clozapina, antipsicótico muy potente, que es eficaz en la desaparición de los síntomas tanto positivos como negativos; siendo de elección en los pacientes refractarios a otros tratamientos. Recalcando su importancia como fármaco útil en las esquizofrenias resistentes y por su efecto adverso grave, la neutropenia; debe ser de última elección en la administración de fármacos, eligiendo muy bien al paciente que se le receta⁷³.

Debido al riesgo que presenta la clozapina de desarrollar agranulocitosis, en los últimos años se ha realizado un esfuerzo por desarrollar moléculas que mejoraran tanto la eficacia de los clásicos, como la tolerancia. Como resultado, han aparecido varios antipsicóticos que han recibido la denominación de atípicos frente a los anteriores denominados típicos (antiguos neurolépticos), o también clásicos o convencionales.

Para ser capaces de descubrir precozmente la neutropenia en estos pacientes, se debe realizar un hemograma completo cada tres semanas. Si controlamos el número de glóbulos blancos sí que podemos utilizar clozapina en aquellos pacientes resistentes. Se considera que un paciente es resistente al tratamiento habitual cuando no responde al tratamiento convencional en monoterapia, o combinada. Su alta efectividad en casos de esquizofrenia resistente hace que pese a su grave riesgo, sea un arma importante en la práctica clínica.

El riesgo de que se produzca este efecto adverso, que se objetiva por un número de neutrófilos menor 500/mm³, se produce en un 1.3% de los pacientes tratados con clozapina. Es mucho mayor el riesgo en los primeros seis meses; después de este tiempo el riesgo de agranulocitosis parece disminuir, pero aun así mientras se mantenga el tratamiento con clozapina debe mantenerse el número de glóbulos blancos por encima de 3000/m³ y de neutrófilos por encima de 1500/mm³^{74,75}.

En caso de producirse la agranulocitosis, normalmente es reversible si se suspende el tratamiento con clozapina de manera inmediata. Cuando se desarrolla, se suele administrar al paciente factor estimulador de colonias para acelerar la función granulopoyética en el periodo más corto posible.

Tratamiento psicosocial

No hay duda que los fármacos neurolépticos tienen un papel indiscutible en el tratamiento de los episodios agudos psicóticos y en la prevención de recaídas. Son la herramienta indispensable para el control de la sintomatología en la esquizofrenia, pero sin embargo tienen limitaciones, entrando en juego la terapia psicosocial⁷⁶. La limitada respuesta de algunas personas a la medicación antipsicótica, la incidencia elevada de efectos secundarios y la pobre adherencia al tratamiento son algunas de las limitaciones

que nos podemos encontrar. En dominios tales como la reinserción socio-laboral, o el desarrollo personal juega un importante rol este tipo de terapias.

Así son necesarias estrategias psicosociales que potencien ese desarrollo, a pesar de que es muy frecuente que queden sintomatología negativa residual.

- **Terapia familiar**

En la línea anterior, si queremos alcanzar todas las esferas posibles; realizar terapia en el ambiente en el que se mueve el paciente va a ser muy importante para poder establecer las bases de recuperación. Se ha visto que un conocimiento adecuado por parte de la familia acerca de la enfermedad ayuda a crear un ambiente facilitador para el paciente.

- **Mejora social**

Las habilidades sociales son las capacidades necesarias para el desarrollo en comunidad. Gracias al entrenamiento en la mejora de estas destrezas el paciente va a tener más fácil la incorporación a un trabajo y su desarrollo en ambientes sociales. Es común que haya más dificultades debido a la sintomatología negativa residual, que se ve mezclado con los estigmas que tanto la sociedad como el paciente puede tener acerca de la enfermedad. Por eso es esencial a través de herramientas como “role playing” en diferentes escenarios, mostrar al paciente que puede desenvolverse, y si no se ve capaz ir incrementando poco a poco su eficacia en las actividades de la vida diaria, con nuevos hobbies, etc⁷⁷.

Mejora neurocognitiva:

Busca la mejora de las funciones neurocognitivas que se han deteriorado debido a la esquizofrenia como: memoria y déficits de atención, resolución de problemas, disminución de la rapidez mental y del lenguaje, y la capacidad de planear y ejecutar acciones. Hay dos aproximaciones, una se conoce como “Terapia de Remediación Cognitiva” y la otra como “Entrenamiento Compensatorio Cognitivo”. En la primera se busca mediante ejercicios cognitivos una mejora sustancial de las limitaciones; sin embargo en la segunda son intervenciones que van a intentar mejorar a una menor escala la funcionalidad, compensando aquellas áreas que han quedado más limitadas.

- **Incorporación laboral**

El desarrollo global pasa por la obtención de un trabajo, para poder así ser independiente y adquirir un papel activo en la sociedad. Para alcanzar este objetivo hay que realizar una valoración individual, promoviendo la realización de cursos con orientación laboral para incorporarse en un segundo tiempo a programas de empleo. Éstos están dirigidos a actividades laborales que sean capaces de desempeñar⁷⁸.

Hay un programa llamado “Inicia” cuyo objetivo es prestar orientación y apoyo a la inserción socio laboral de personas con trastorno mental grave. Les ayudan a adquirir las habilidades necesarias para hacer factible la inserción en el mercado de trabajo, poniéndoles en contacto con empresas, y sensibilizando de esta manera también al colectivo poblacional⁷⁹.

Visión global

El objetivo del tratamiento en un paciente con esquizofrenia se basa en dos puntos imprescindibles. Por una parte, disminuir en la mayor medida los síntomas psicóticos, de manera que sea posible una remisión de la enfermedad; y por otra, igual de importante, permitir la funcionalidad psico-social.

En la mayoría de los casos nos vamos a encontrar en la práctica clínica con pacientes con pluripatología, recordemos que la esquizofrenia está asociada con una gran morbilidad, además del perfil que tenga de base el enfermo. Hay que tener en mente que lo más probable es que nos encontremos ante un paciente con riesgo cardiovascular elevado, que puede asociar otra enfermedad de naturaleza psiquiátrica, y que con una alta frecuencia va a ser un paciente polimedicado. Por eso hay que realizar una valoración general e intentar como médicos realizar una aproximación desde todos los puntos posibles, tratando su sintomatología y la creada debido al tratamiento; así como elegir el antipsicótico más conveniente en cada caso. El tratamiento elegido lo determinaremos además en función de una detallada anamnesis que contemple su actual estado mental, y los antecedentes personales, familiares y sociales; puesto que puede tener gran influencia en la toma del tratamiento y su posterior evolución.

Asimismo en la exploración no solo hay que centrarse en lo que puramente comprende a la patología a tratar, sino que debe realizarse una exploración que contemple el estado afectivo, síntomas negativos y síntomas motores. Es muy importante sobre todo en los primeros episodios psicóticos a la hora de instaurar el tratamiento, y así evitar la aparición de efectos secundarios frecuentes como los extrapiramidales, por ejemplo, si ya de base tiene una afectación motora.

De esta manera vamos a partir de unos escenarios en la práctica clínica médica ver cuál es el mejor enfoque terapéutico. Vamos a ver cuál es el abordaje necesario, si hay que realizar cambios en el tratamiento farmacológico, en primer lugar en cuanto al neuroléptico elegido en cada caso, si es el que mejor le viene a nuestro paciente, valorando su efectividad y el perfil de tolerancia; y en segundo lugar, si hay que añadir tratamiento concomitante.

Cuadro depresivo

Mujer de 26 años, con el primer brote psicótico cinco meses antes, consistente en síntomas positivos delirantes de contenido religioso. La idea guía de su delirio era que Dios había delegado en ella para expandir su misión y a través de mensajes que le iba mandando por telepatía tenía que hacer conocida a la población general de lo que él informaba. Interfería en su vida laboral, en su profesión de maestra, al intentar inculcar con agresividad a los niños estas creencias. Fue ingresada de urgencias, iniciando desde un principio risperidona, con desaparición a las dos semanas casi completa de la sintomatología. Buen insight de la enfermedad, con crítica hacia sus creencias durante el periodo psicótico. Al darle el alta, fue citada para valorarla de nuevo en dos semanas con el tratamiento de aripipazol de 10 mg/d.

En consultas el funcionamiento en un primer momento parecía bueno, con adaptación a la vida normal, seguía sin trabajar pero estaba activa y recuperando el ritmo de vida. A los tres meses empezó con una clínica depresiva, a raíz de la integración de sus acciones durante el brote, comenzó a tener una visión negativista acerca de sí misma, con abulia, apatía, anhedonia. El diagnóstico diferencial era entre síntomas negativos propios de la esquizofrenia o depresión reactiva a brote psicótico. Debido al buen insight de la paciente, se decidió empezar con ISRS para tratar su sintomatología depresiva; con sertralina de 100 mg.

Dentro de la esquizofrenia hay un concepto que tiene gran relevancia clínica, es el insight; podría definirse como la consciencia de enfermedad que tiene el paciente. Este insight va a aportarnos una dualidad; por un lado va a haber una mayor adherencia al tratamiento, pues se es consciente de su necesidad y de la importancia de tomarlo adecuadamente para una mejora funcional. En el otro lado hay estudios que sugieren que un insight positivo está asociado en alta medida a la aparición de depresión. Aquellos pacientes que empiezan a entender la gravedad de su enfermedad y reflexionan sobre las experiencias cognitivas que han tenido durante el brote psicótico son más proclives a caer en un modo depresivo al integrar que sus anteriores “creencias” y “experiencias” eran síntomas de su enfermedad, y no componentes normales de su personalidad. Por lo tanto este insight, buen funcionamiento cognitivo, va a ser beneficioso en cuánto a la remisión de la propia esquizofrenia, pero va a suponer un factor de riesgo en la aparición de cuadro depresivo post-psicótico^{80,81}.

Establecer un tratamiento adecuado es esencial; como habíamos visto, el riesgo de suicidio en estos pacientes es mayor que el de la población general, y este aumenta durante los seis primeros meses tras los brotes psicóticos al ser conscientes de su enfermedad; deduciendo aquí que si se asocia este conocimiento a un estado depresivo, el riesgo autolítico aumenta aún más.

Por lo tanto, si estamos ante un paciente en los meses posteriores a su cuadro psicótico, que empieza con una clínica de sintomatología depresiva, hemos de ser rápidos instaurando un tratamiento que no sólo cubra la esfera esquizofrénica para limitar la recaída; si no que habrá que incidir en el cuadro actual, instaurando fármacos antidepresivos. Al igual que en otros cuadros depresivos, de elección vamos a tener los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina. Además del tratamiento antipsicótico que elijamos en cada caso, será necesario por tanto la administración de un antidepresivo (ISRS de elección) que frene los síntomas.

La instauración de un antidepresivo tiene dos objetivos; en primer lugar permite al clínico diferenciar entre sintomatología negativa o episodio depresivo. En caso de respuesta al ISRS nos encontraremos ante la segunda opción, debido a que los antidepresivos no son eficaces frente a la sintomatología que es producida por la esquizofrenia, pese a que clínicamente ambos pueden presentarse ante nosotros de la misma manera (anhedonia, abulia, apatía...). Si tras la toma del ISRS, llegando a dosis máximas, sigue la clínica negativa, nuestro diagnóstico debe ser de sintomatología negativa propia de la enfermedad del paciente. En cambio nuestro segundo objetivo se cumplirá si tras la administración del antidepresivo, la clínica desaparece, pues no sólo

confirmaremos que se trataba de un episodio depresivo, si no que habremos tratado el mismo⁸².

La utilización de ISRS ha de ser vigilada, pues actúa como potenciador de los fármacos antipsicóticos. Al principio, con la aparición de los antipsicóticos, el uso conjunto con antidepresivos era muy discutido; se pensaba que había un alto riesgo de reagudización psicótica atribuido al efecto estimulante de los antidepresivos. Sin embargo en numerosos estudios se ha comprobado su eficacia cuando el paciente esquizofrénico presenta un episodio depresivo comórbido⁸³.

La terapia cognitivo-conductual va a ser una llave clave en la mejoría del paciente, está demostrado que aquellos enfermos con insight responden mejor a este tipo de tratamiento, debido a que es necesario una alta reflexión e introspección para poder ser eficaz.

Acatisia

Paciente varón de 32 años, con una historia de esquizofrenia de ocho años de duración. Su clínica inicial empezó con alucinaciones auditivas, delirio de referencia, suspicacia, disminución de las relaciones familiares y sociales. Su tratamiento primero fue haloperidol, disminuyendo los síntomas positivos desde el comienzo del mismo; sin embargo la clínica negativa persistió. Durante unos años persistió sin recaídas; pero hubo un periodo de 4-6 meses con síntomas positivos de nuevo con persistencia de las alucinaciones referenciales que con olanzapina 20 mg/d recuperó. Al mejorar, discontinuó su tratamiento, dando lugar a un déficit funcional importante; por lo que tras ser visto por un psiquiatra de nuevo se decidió iniciar tratamiento con clozapina 200 mg/día.

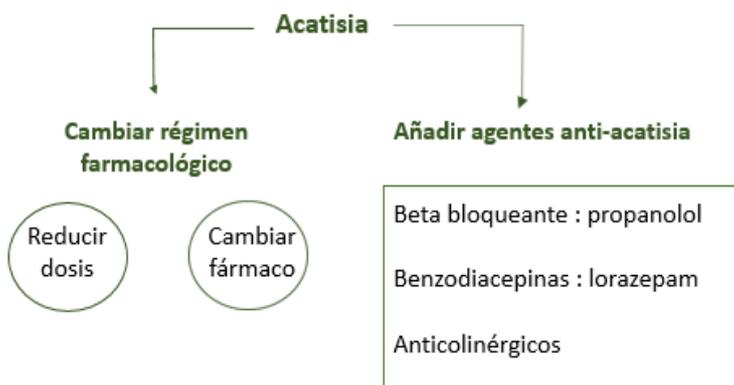
A esa dosis el paciente empezó a quejarse de sentirse cansado y tener una sensación extraña de movimiento en sus pies y sus manos, con la constante sensación de tener que moverse y no poder parar en un sitio sentado. En la exploración no se objetivó ninguna evidencia de rigidez, tremor, o movimientos orofaciales. Se diagnosticó de esta manera esquizofrenia indiferenciada con acatisia probablemente inducida por la clozapina.

Como hemos visto anteriormente en los efectos secundarios más frecuentes con el consumo de antipsicóticos nos encontramos la acatisia, que se define la necesidad constante de estar en movimiento, dentro de una percepción subjetiva⁸⁴. En comparación con los fármacos de primera generación, los de segunda tienden a producir menos efectos extrapiramidales, sin embargo no son nulos.

La acatisia es frecuente dentro de los síndromes extrapiramidales. El problema está en que su naturaleza no está del todo entendida, y que ocurre en la mayoría de los casos a partir de los tres meses con el tratamiento antipsicótico. En este caso el tratamiento no sería medicación anticolinérgica, sino que debe reducirse la dosis de antipsicótico; además de administrar bloqueantes beta adrenérgicos y benzodiazepinas⁸⁵.

El tratamiento por tanto de la acatisia inducida por neurolepticos empieza con un correcto diagnóstico. Los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son principalmente un aumento de la agitación y la acatisia⁸⁶ (viene generalmente por un

aumento en la dosis del fármaco, o un cambio a otro antipsicótico; lo que nos haría sospecharlo).



Esquema de actuación frente a un episodio de acatisia aguda inducida por antipsicóticos. Modificado de Michael Poyurovsky The British Journal of Psychiatry (2010) 196, 89–91.

Cuando ésta es diagnosticada el primer paso debe ser la reducción con precaución de la dosis que está tomando actualmente, para disminuir el efecto secundario, pero para que siga teniendo el efecto antipsicótico eficaz. Si no es posible se debe pensar entonces en un cambio de fármaco. Si la sustitución o la disminución no son factibles por tratarse de una esquizofrenia resistente, los medicamentos de elección serían los B-bloqueantes, que debido a su naturaleza lipofílica les permite penetrar en la barrera cerebral. Las benzodiazepinas serían un tratamiento también a valorar pero su valor terapéutico es reducido, iría más encaminado a reducir la ansiedad, no siendo suficientes para aminorar la acatisia. En caso de que no sea suficiente es cuando intentaríamos un anticolinérgico.

Se ha visto que de los fármacos que menos inducen acatisia sería la quetiapina, que ha sido estudiada como ser la que menos efectos extrapiramidales causa⁸⁷. Se debe a la rápida disociación del receptor post sináptico D2 dopaminérgico en el área estriatal y extra estriatal del cerebro. Así, cuando uno de los planteamientos sea el cambio de fármaco, nuestra opción más beneficiosa va a ser el cambio a quetiapina, fármaco de segunda generación que se ha visto genera una menor proporción de acatisia.

Caso extremo sería la acatisia que se produce en pacientes parkinsonianos. Aquí el fármaco que va a valorarse como primera línea de tratamiento va a ser un agente anticolinérgico. Los efectos de los beta bloqueantes y de las benzodiazepinas que eran efectivos en los demás pacientes van a quedarse cortos en este caso. Por tanto si nos encontramos en una acatisia inducida por antipsicóticos en pacientes diagnosticados de Parkinson nuestra elección va a ser un fármaco anticolinérgico: biperideno, o benztropina; siendo mucho más eficaces^{60,88}.

Obesidad

Paciente de 55 años, varón, con una esquizofrenia de evolución de 23 años, alternando periodos de remisión, con numerosas hospitalizaciones por descompensaciones psicóticas. Inició el cuadro con una sintomatología de predominio negativo, con internamiento en casa, alejado de sus relaciones familiares (extraña relación con sus hijos), pérdida aficiones, y con alto nivel de suspicacia de que su familia tramaba su abandono del hogar. Tras ingresarle por alteración de la conducta se instauró olanzapina con mejoría parcial de la sintomatología. En las sucesivas citas con el psiquiatra abogaba que su familia lo había traído a la fuerza, no habiendo un buen insight y conciencia de la enfermedad.

Con un peso de 76 kilogramos, una altura de 175 (IMC de 24.82 kg/cm²) y unas analíticas con valores normales; a los cinco meses había sufrido una ganancia de 14 kilogramos y un aumento del IMC de 29.39 kg/cm². Además del propio factor del tratamiento antipsicótico, con efecto secundario altamente frecuente de la ganancia de peso, su deterioro funcional en las actividades diarias y el rendimiento cognitivo, apoyaban ese aumento de peso.

Uno de los efectos secundarios que más frecuentemente se dan, y que son queja por parte de la población esquizofrénica al clínico es el considerable aumento de peso que se produce. El efecto causado por los antipsicóticos no se centra exclusivamente en la regulación dopaminérgica, si no que ciertos receptores como 5HT_{2C} y H₁, interfieren y causan el perfil metabólico^{37,38}; además del incremento de leptina y niveles de citoquinas a nivel sistémico.

Sin embargo no se trata de un aumento que se deba exclusivamente a la acción de los antipsicóticos. El aumento de peso es atribuido a un estilo de vida sedentario, hábitos nutricionales inadecuados, los efectos de la enfermedad mental (deterioro cognitivo y funcionamiento no óptimo) junto a efectos secundarios de la medicación. Es importante tener en mente que el gran porcentaje de obesos dentro de los pacientes esquizofrénicos se constató antes de la introducción de los antipsicóticos, no hay que verlo como un efecto meramente secundario de los mismos.

Estudios recientes muestran que la actividad física realizada por este colectivo es hasta cuatro veces menor que en la población general⁴⁴. De igual manera la dieta seguida difiere de la mediterránea, teniendo una nutrición más calórica rica en grasas y con déficit de fibra y vitaminas. La etiología del aumento de peso debe contemplarse y tratarse como un complejo multifactorial, y por tanto las intervenciones tienen que ir dirigidas a cada uno de los aspectos.

Por lo tanto en un primer momento es necesario que como clínico se transmita al paciente la necesidad de un buen ajuste funcional, mejorando su perfil nutricional. Una dieta saludable, el comienzo de actividad física, reducen el peso notablemente desde un primer momento.

La aproximación terapéutica inicial tiene que ser la instauración de medidas higiénico-dietéticas que amortigüen ese aumento ponderal, incidiendo en la gran importancia del

tratamiento antipsicótico pero también siendo conscientes que las enfermedades cardiovasculares que de manera colateral al tratamiento y junto a la morbilidad presentada en la esquizofrenia, constituyen también un importante matiz en la visión global del paciente.

Es importante incidir en este aspecto puesto que la ganancia de peso no va a hacernos cambiar de antipsicótico si los síntomas de la esquizofrenia están siendo reducidos correctamente; será importante por tanto generar un estilo de vida que disminuya al máximo este efecto. Si el paciente con el actual tratamiento no ha experimentado una notable mejoría de la sintomatología pero sí que ha aumentado considerablemente de peso; puede hacerse el cambio a otro antipsicótico con un mejor perfil metabólico. Siendo la clozapina y la olanzapina los fármacos que más incremento de peso producen, debe intercambiarse por otro atípico, con menos interacción con los receptores serotoninérgicos.

La actuación clínica es esencial en la primera fase del tratamiento, que es cuando más frecuentemente ocurre la ganancia de peso. Se ha recomendado que los clínicos deben medir los niveles lipídicos cada dos o tres meses para poder monitorizar de cerca la tolerancia del fármaco. La concentración de lípidos puede reducirse con terapia psicoeducacional y con un programa que englobe la dieta, ejercicio físico y un estilo de vida saludable. La eficacia de la mejora con intervenciones en la salud física han demostrado no solo ser un punto positivo reduciendo peso y mejorando su salud, si no también mejora en los síntomas psiquiátricos, dando lugar a una mayor calidad de vida.

Hay dos tipos de intervenciones que pueden plantearse los clínicos a la hora de mejorar el perfil del paciente; intervenciones no farmacológicas centradas en las medidas higiénico-dietéticas y las intervenciones farmacológicas:

- **No farmacológicas:**

Antes que generar un estilo de vida completamente saludable hay que plantear el contexto ante el que nos encontramos. No se trata de un paciente tipo al que explicar los riesgos de un perfil obeso y exponerle un cambio radical en cuánto a un cambio de dieta y un comienzo de una vida deportiva. Es mucho más eficaz implicar al paciente y focalizar en los beneficios de una reducción paulatina de la ingesta calórica y promocionando la actividad física moderada de unos 30-60 minutos al menos cuatro días a la semana⁵⁴.

Para facilitar la instauración de un estilo de vida saludable, es importante ser conscientes de que estos pacientes tienen una mayor dificultada la hora de romper con los patrones no saludables. La baja actividad física puede deberse a los síntomas negativos, a la comorbilidad cardio-metabólica, a los efectos secundarios de la medicación y a la no poco frecuente exclusión social⁵². De esta manera hay que intentar la implicación por parte del médico, y ajustar los progresos al paciente, estableciendo que los progresos en cuanto al estilo de vida, van a ser más paulatinos que en la población general^{53,55,56}.

- **Farmacológicas**

No hay tratamiento específico para el síndrome metabólico, si no que la diana terapéutica será individualizada. Hay que realizar una valoración en conjunto, y

según el perfil lipídico, glucémico y las tensiones arteriales del paciente; se instaurará el tratamiento correspondiente.

Primero, es esencial la pérdida de peso, dado que conlleva un aumento de la sensibilidad insulínica. Además de la promoción de la vida activa, vista anteriormente, pueden considerarse fármacos anti obesogénicos como el agonista de GLP-1, liraglutide entre otros⁴⁶. Este fármaco ha demostrado una relevancia clínica en la reducción del peso, el diámetro abdominal y además da lugar a una mejora cardiovascular. A la hora de mejorar los niveles glucémicos de primera elección sería la metformina, antidiabético oral que previene la diabetes tipo II tanto en pacientes con síndrome metabólico como aquellos que aún no lo han desarrollado, pero tienen cierto grado de resistencia insulínica. Las estatinas y los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina han de valorarse también, reduciendo los eventos cardiovasculares al mejorar el perfil lipídico y la tensión arterial del paciente.

Embarazo

Mujer de 36 años, diagnosticada de esquizofrenia a la edad de 25 años por un cuadro de alucinaciones táctiles en el que estaba segura de que sus vecinos abusaban sexualmente de ella por las noches. Al ingreso hospitalario se le trató con olanzapina con buena respuesta y disminución de la sintomatología. A los tres meses, sospechando el clínico un abandono del tratamiento, volvió a requerir ingreso, esta vez aumentando la terapia psico conductual recalcando la necesidad de adherirse al tratamiento. En menos de un año la paciente recuperó total funcionalidad con una incorporación asombrosa en el ámbito social y laboral. Sin embargo, con motivo de un acusado aumento de peso, el psiquiatra decidió un cambio de medicación, pasando a aripripazol por su mejor perfil en cuanto a efectos adversos. En una de las últimas consultas la paciente expuso su deseo de quedarse embarazada, y cuestionó la seguridad del mismo debido a su enfermedad y a la toma de aripripazol.

Muchas mujeres en edad reproductiva han comenzado ya con cuadros psiquiátricos requiriendo tratamiento con psicofármacos de forma crónica. Estos medicamentos no pueden dejarse de tomar aunque sea un corto periodo de tiempo, puesto que la estabilidad de las enfermedades se ven hipotecadas por su administración^{69,70}. Es necesario poner en balanza el potencial teratogénico y otros efectos adversos derivados de los antipsicóticos durante el embarazo en contra de la posibilidad de reaparición de la enfermedad esquizofrénica si se abandona el tratamiento. En estas mujeres por lo tanto se requiere un seguimiento adicional monitorizando desde el punto de vista obstétrico y psiquiátrico.

Lo más beneficioso tanto para la paciente como para el bebé es continuar con la medicación pese a los posibles riesgos que pueda haber. El abandono de la medicación puede tener consecuencias devastadoras, sobre todo este riesgo se ve aumentado durante el puerperio, pudiéndose producir una severa recaída perjudicial tanto para el bebé como la madre. Dejar de tomar la medicación durante el embarazo y posteriormente, está por tanto desaconsejado. El mayor desafío que encuentra la farmacología es encontrar la dosis adecuada para asegurar la estabilidad de su salud mental.

Debido a los cambios en el metabolismo que se producen durante el embarazo, sí que es necesario un incremento de la dosis del antipsicótico al inicio del tercer trimestre; siempre teniendo en cuenta y haciendo una evaluación del riesgo beneficio. Este aumento sin embargo viene unido a una disminución del mismo durante el último mes de gestación, con la finalidad de reducir el riesgo de complicaciones neonatales tales como taquicardia fetal o distress respiratorio⁶⁷.

Debido al mayor riesgo de complicaciones en comparación con un embarazo normal, el parto debe hacerse siempre en hospitales equipados con unidades de cuidados intensivos de neonatología⁶⁸.

En cuanto a la lactancia, sí que hay paso del antipsicótico al bebé, concentrándose dentro de la leche materna especialmente en el componente graso. Desde un punto de vista clínico puede inducir somnolencia al niño debido a su exposición. Además hay que tener en cuenta que debido a sus efectos agonistas en el sistema dopaminérgico tuberoinfundibular, puede darse una leche insuficiente.

Tabaco

Varón de 32 años, fumador importante, estaba siendo tratado correctamente con olanzapina 15mg/d durante su hospitalización. Al alta su consumo de cigarrillos volvió a ser el que habituaba antes de su ingreso e incluso mayor, llegando a 80 cigarrillos al día. Diez días después comenzó con clínica alucinatoria de persecución, altos niveles de hostilidad, agresividad y hostilidad hacia su entorno; pese a que estaba tomando la medicación de manera adecuada. Fue trasladado a urgencias y al comprobar los niveles plasmáticos de olanzapina se vio que estaban en niveles ínfimos, muy por debajo de la ventana terapéutica.

Un consumo elevado de tabaco induce el complejo citocromo P4501A2, encargado del metabolismo de la olanzapina⁸⁹. Así, los pacientes con consumo tabáquico han de ser controlados de cerca. En el caso de que valoren dejar de fumar, lo cual será beneficioso para el transcurso de la enfermedad, y la disminución de problemas cardiovasculares han de comunicárselo al psiquiatra encargado, puesto que su reducción puede hacer por el contrario subir los niveles plasmáticos y por lo tanto producir toxicidad y a la vez ser ineficaz.

El efecto perjudicial del tabaco es un tema controvertido dentro de la patología esquizofrénica. Se ha visto que el consumo de nicotina puede tener un efecto beneficioso a la hora de compensar la actividad dopaminérgica, reduciendo los síntomas negativos, y “mejorando” sus funciones cognitivas. Fumar puede aliviar la ansiedad, proporcionando una relajación y placer al interactuar con los receptores D2. Así antipsicóticos típicos como el haloperidol⁹⁰ están asociados con un incremento del riesgo de fumar en relación con los receptores D2. Sin embargo se ha visto que el tratamiento con clozapina reduce el hábito tabáquico. Esto es debido a que la clozapina interactúa con los receptores D4 dopaminérgicos más que con los receptores D2, reduciendo el abuso de estas sustancias.

Los pacientes diagnosticados de esquizofrenia, como hemos visto anteriormente tienen una esperanza de vida menor que la población general; y dentro de este aspecto el factor más influyente en esta alta morbilidad es el consumo crónico de cigarrillos. Además el consumo elevado de tabaco está asociado a su vez con más sintomatología positiva, abuso de otras sustancias tóxicas y frecuentes hospitalizaciones.

En concordancia con el déficit frontal y las funciones ejecutivas que se ven deterioradas en la esquizofrenia, es más difícil crear una motivación suficiente para que el paciente deje de fumar. A esto se suma que ellos tienen una percepción del tabaco como bajo riesgo para su salud en comparación con personas sin esquizofrenia, que tienen conciencia del riesgo que supone su consumo pese a la persistencia de su hábito. De esta manera las intervenciones para favorecer que dejen de fumar pueden no ser tan efectivas como debieran. Se necesita considerar además la seguridad de nuestras intervenciones, puesto que hay tratamientos farmacológicos para la dependencia de la nicotina que interfieren en la neurotransmisión.

Uno de los tratamientos más utilizados en la población general para el cese del consumo es el bupropion. Se trata de un antidepresivo atípico con acciones dopaminérgicas y adrenérgicas. Su efectividad para la adicción nicotínica se ha visto en numerosos estudios, sin embargo la seguridad de usar bupropion en pacientes con esquizofrenia no está del todo clara debido a sus propiedades farmacocinéticas. Al interactuar con el citocromo CYP 2D6 inhibiéndole, puede interactuar con fármacos que se metabolizan por esta vía (haloperidol, risperidona)^{89,90}. Además su acción dopaminérgica podría afectar al estado mental de los pacientes esquizofrénicos alterando la estabilidad conseguida con el fármaco de elección en cada paciente.

En un estudio realizado se vio comparando la toma de bupropion frente al placebo para el cese del hábito tabáquico, que aquellos pacientes que estaban tomando el antidepresivo fumaban 11 cigarrillos menos por día menos que aquellos con placebo. Así mismo se comprobó como el nivel de monóxido de carbono expirado en estos pacientes era menor. Por tanto sí que el tratamiento farmacológico puede ser de ayuda en aquellos pacientes fumadores que quieran abandonar el tabaco, pero la evidencia no es del todo clara debido al bajo número de participantes en el estudio.

Conclusiones

La esquizofrenia es una enfermedad con una evolución realmente favorable en los últimos años. Gracias a los fármacos antipsicóticos el paciente diagnosticado de esquizofrenia tiene un marco de acción mucho mayor que en la anterioridad: los síntomas propios del trastorno mental pueden permanecer en remisión, con una calidad de vida comparable a la de la población general y con un buen funcionamiento psicosocial.

Tarea del médico es encontrar el fármaco más efectivo para cada paciente, siempre intentando disminuir todos los efectos adversos derivados del mismo, basándose en el riesgo beneficio de cada decisión terapéutica. Se debe ampliar el círculo que engloba la esquizofrenia y los antipsicóticos, para ser capaz de adquirir una visión global del paciente, teniendo en cuenta las comorbilidades asociadas. El fármaco elegido en cada

caso será el que mejor se adecue a la situación del paciente, valorando su efectividad, los efectos secundarios de cada uno con motivo de reducirlos al mínimo y potenciar al mismo tiempo la adherencia terapéutica.

Los antipsicóticos atípicos por su efectividad comparable a los típicos y su mejor perfil de tolerancia, van a ser los fármacos de elección en un primer momento. Éstos producen una mejora mayor en la sintomatología positiva y negativa, produciendo una menor proporción de esquizofrenia residual. En cuanto a efectos adversos, hay una menor tasa de aparición de síndromes extrapiramidales. Sin embargo más frecuente es el síndrome metabólico con los antipsicóticos atípicos y por lo tanto es esencial un seguimiento adecuado por parte del médico, realizando una evaluación periódica e integrando estrategias para disminuir el riesgo de comorbilidades asociadas.

Los escenarios creados tienen la finalidad de mostrar ese enfoque multidimensional, como marcos que pueden darse en un paciente diagnosticado de esquizofrenia:

- Cuadro depresivo: Se debe hacer diagnóstico diferencial con sintomatología negativa residual; y en caso de ser necesario pautar antidepresivos. Es necesario su tratamiento precoz; además teniendo en cuenta que el mayor insight que ha causado la depresión puede por otro lado ser beneficioso para un alcance de la funcionalidad alta tras el episodio psicótico.
- Acatisia: Aunque con los antipsicóticos atípicos el riesgo de SEP es mucho menor, puede aparecer aún con fármacos como risperidona. El primer objetivo sería modificar la dosis del antipsicótico o cambiar de fármaco si así lo consideramos, siendo la quetiapina de elección. Además puede valorarse la administración de bloqueantes beta adrenérgicos y benzodiazepinas.
- Obesidad: La aparición de síndrome metabólico debe ser un problema que preocupe al médico. Los hábitos sedentarios, el tabaco, y un régimen alimenticio poco saludable; junto a los efectos adversos incrementando el riesgo de aumento de peso y dando lugar a un perfil glucémico y lipídico alterado; generan una alta comorbilidad cardiovascular. De esta manera hay que realizar controles periódicos, instaurando tratamiento adicional cuando sea necesario, y teniendo en cuenta que olanzapina y clozapina son los antipsicóticos que más relacionados están con este riesgo; favoreciendo la instauración de otros antipsicóticos atípicos si lo creemos beneficioso para el paciente.
- Embarazo: La mujer diagnosticada de esquizofrenia que desee quedarse embarazada pedirá consejo al médico a la hora de modificar o mantener su tratamiento farmacológico. Debido al estrés que puede generar este proceso para la paciente hay que poner en balanza positiva continuar el tratamiento con antipsicóticos, debido a que el riesgo de una recaída es mucho mayor en comparación con el riesgo fetal por la toma de antipsicóticos. Los estudios avalan la medicación durante el embarazo, intentando encontrar la menor dosis eficaz; haciendo un seguimiento continuo del embarazo.
- Tabaco: Se trata de un hábito tóxico muy prevalente en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. En adición a lo visto anteriormente es recomendable el abandono del tabaco, pues incrementa aún más el riesgo cardiovascular. Actúa como inhibidor del metabolismo hepático, por lo que en caso de abandonar el tabaco ha de ajustarse la dosis, evitando una subida de los

niveles consecutiva a dejar de fumar. Si lo necesita puede ofrecerse bupropion como antidepresivo eficaz a la hora de disminuir el hábito tabáquico.

De esta manera las enfermedades o situaciones especiales que el paciente puede desarrollar debido al riesgo incrementado dentro de la esquizofrenia, así como por efectos secundarios al tratamiento antipsicótico han de ser manejados por el médico; disminuyendo la dosis cuando sea necesario, instaurando un nuevo fármaco o estableciendo terapia concomitante si así lo cree conveniente.

Bibliografía

1. Gutiérrez Arana, A. Montero Lapido, E.A. Rodríguez Perez y A. Fernández Liria. Enfermedad psiquiátrica *Medicine* 2015; 11(85):5055-63
2. Rosa Liperoti, Roberto Bernabei, Graziano Onder. Managing antipsychotic medications in schizophrenia: comprehensive assessment and personalized care to improve clinical outcomes and reduce costs. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2015; 76:9
3. Marc De Hert, Christoph U. Correll, Julio Bobes, Marcelo Cetkovich-Bakmas, Dan Cohen, Itsuo Asai. Enfermedades físicas en pacientes con trastornos mentales graves. 1. Prevalencia, repercusión de los medicamentos y discrepancias en la asistencia sanitaria. *World Psychiatry* 2011;10:52-77
4. Sistema de Clasificación Internacional de los Trastornos Mentales (CIE-10) (OMS, 1992)
5. Jim van Os, Shitij Kapur. Schizophrenia. *Lancet* 2009; 374: 635–45
6. J. Florez. *Farmacología Humana* 6ª edición Masson 2013
7. N. Freund Llovera, P.R. García Ramos y A. Ayala Ballesteros. Psicosis. *Medicine* 2015; 11(85):5086-97
8. Psychosis and Schizophrenia in Adults. The nice guideline on treatment and management. 2014
9. S.A. Montgomery, B. van Zwieten-Boot. Negative, depressive and cognitive symptoms of schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 2007; 17, 70-77
10. Jesús Alberdi Sudupe, Carlos Castro Dono. *Guía clínica de Esquizofrenia*. Fistera 2012
11. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. WHO international consortium in psychiatric epidemiology. *Bull world health organ.* 2007;78(4):413-26
12. Christopher A. Ross. Russeñ L. Margolis. Sarah A.J. Reading. *Neurobiology of Schizophrenia*. *Neuron* 2016; 52, 139-153
13. Peter J Siekmeier, David P vanMaanen. Dopaminergic Contributions to Hippocampal Pathophysiology in Schizophrenia: A Computational Study. *American College of Neuropsychopharmacology*. 2014;
14. Magdalena Nord, Lars Farde. Antipsychotic Occupancy of Dopamine Receptors in Schizophrenia. *Neuroscience and Therapeutics* 17; 2011;97–103
15. Gary Gilmour, Sophie Dix, Laetitia Fellini, Francois Gastambide, Niels Plath. NMDA receptors, cognition and schizophrenia- Testing the validation of the NMDA receptor hypofunction hypothesis. *Elsevier*. 2012;62.

16. Felice Iasevoli, Carmine Tomasetti, Elisabetta F. Buonaguro and Andrea de Bartolomeis. The Glutamatergic Aspects of Schizophrenia Molecular Pathophysiology: Role of the Postsynaptic Density, and Implications for Treatment. *Neuropharmacology*, 2014; 12, 219-238
17. Kimberly R. Warren, Robert W. Buchanan, Stephanie Feldman, Robert R. Conley, Jared Linthicum, Mary Patricia Ball et al. Effects of the Cannabinoid-1 Receptor Antagonist/Inverse Agonist Rimonabant on Satiety Signaling in Overweight People with Schizophrenia: *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2013 February
18. Javier Fernández-Ruiz, Mariluz Hernández, José A. Ramos. Cannabinoid–Dopamine Interaction in the Pathophysiology and Treatment of CNS Disorder. *Neuroscience and Therapeutics* 16; 2010
19. Brian Kirkpatrick, Brian Miller, Clemente García-Rizo, and Emilio Fernandez-Egea. Schizophrenia: A Systemic Disorder. *Clinical schizophrenia and related Psychoses*. 2014 July ; 8(2): 73–79
20. Lisa Hartling; Ahmed M. Abou-Setta; Serdar Dursun; Shima S. Mousavi; Dion Pasichnyk; and Amanda S. Newton. Antipsychotics in Adults With Schizophrenia: Comparative Effectiveness of First-Generation Versus Second-Generation Medications. *Annals of Internal Medicine*. 2012;157:498-511
21. M. Torniainen, E. Mittendorfer Rutz, A. Tanskanen, C. Björkenstam, J. Suvisaari, K. Alexanderson, and J. Tiihonen. Antipsychotic Treatment and Mortality in Schizophrenia
22. Lydia A Chwastiak, Cenk Tek. The unchanging mortality gap for people with schizophrenia. *The Lancet*, 2009; Vol 374
23. Mario Maj. Necesidad de proteger y fomentar la salud física en personas con enfermedad mental grave. *Revista de psiquiatría y salud mental (Barc.)* 2009;2(1):1-4
24. A. Gómez Ayala. Farmacoterapia de la esquizofrenia. *Farmacia profesional*. 2006; Vol.20,Núm.9
25. Judit Ceruelo Bermejo, y Sonsoles García Rodicio. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. *FMC*. 2007;14(10):637-47
26. Brian Kirkpatrick. The Concept of Schizophrenia. *Revista de psiquiatría y salud mental (Barc.)* 2009;2(3):105-107
27. Jiri Horacek, Vera Bubenikova-Valesova, Milan Kopecek, Tomas Palenicek, Colleen Dockery, Pavel Mohr, and Cyril Hoschl. *CNS Drugs* 2006; 20 (5)
28. R. Miller. Mechanisms of Action of Antipsychotic Drugs of Different Classes, Refractoriness to Therapeutic Effects of Classical Neuroleptics, and Individual Variation in Sensitivity to their Actions: PART I. *Current Neuropharmacology*, 2009, 7, 302-314
29. Michael Dettling, M.D. Ion-George Anghelescu, M.D. Antipsychotic Drugs and Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 2016; 354;3
30. Kjell Fuxe, Dasiel O. Borroto-Escuela, Alexander O. Tarakanov, Wilber Romero-Fernandez, Luca Ferraro, Sergio Tanganelli, Mileidys Perez-Alea, Michael Di Palma, Luigi F. Agnati. Dopamine D2 heteroreceptor complexes and their receptor–receptor interactions in ventral striatum: novel targets for antipsychotic drugs. *Brain Research*, Volume 211 Elsevier

31. Brisa Solé, Esther Jiménez. Antipsicóticos: aspectos neurocognitivos. Elsevier España, SLU y Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. 2015;
32. María García-Anaya, Rogelio Apiquian, Ana Fresán. Los antipsicóticos atípicos: una revisión. *Salud Mental* 2011; Vol. 24, No. 5
33. F. Gutiérrez-Suela. Selección de antipsicóticos en un hospital psiquiátrico basada en los resultados del estudio CATIE. *Farmacia Hospitalaria*. 2008;32(2):83-90
34. Jeffrey A. Lieberman, T. Scott Stroup, Joseph P. McEvoy, Marvin S. Swartz, Robert A. Rosenheck, Diana O. Perkins et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 2005; 353;12 22
35. Pau Celada, Laia Lladó-Pelfort, N. Santana, L. Kargieman, Eva Troyano-Rodriguez, M.S. Riga and Francesc Artigas. Disruption of thalamocortical activity in schizophrenia models: relevance to antipsychotic drug action. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2013; 16, 2145–2163
36. J. Olivares, K. Alptekin, J. Azorin, F. Cañas, V. Dubois, R. Emsley, P. Gorwood, P. M Haddad, D. Naber. Psychiatrists' awareness of adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia: results from a survey conducted across Europe, the Middle East, and Africa. *Patient Preference and Adherence* 2013;7 121–132
37. Antonio Ventriglio, Alessandro Gentile, Eleonora Stella and Antonello Bellomo. Metabolic issues in patients affected by schizophrenia: clinical characteristics and medical management. *Behavioral neuroscience*. 2015; 9:297
38. E. Aguilara, R. Coronasa y Assumpta, Caixa. Síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico. *Medicina clinica (Barc.)* 2012; 139 (12) 542-546
39. Rusmir Softic, Alija Sutovic, Esmina Avdibegovic, Enes Osmanović, Elvir Bećirović & Mitra Mirković Hajdukov. Metabolic syndrome in Schizophrenia- who's more to blame: fga polypharmacy or clozapine monotherapy? *Psychiatria Danubina*, 2015; Vol. 27, No. 4, pp 378–384
40. J. A. Lieberman T. Scott Stroup, J. P. McEvoy, M. S. Swartz, R. A. Rosenheck, D. O. Perkins, R. Keefe. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 2005;353:1209-23
41. S. Martín Aragón. Medicamentos sujetos a un seguimiento adicional. *Farmacia profesional* Vol. 27, Núm. 5, Septiembre-Octubre 2013
42. J. P. McEvoy, J. Meyer, D. C.Goff, H. A. Nasrallah. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 80. 2005; 19-32
43. P. Hjorth, A. S. Davidsen, R. Kilian, C. Skrubbeltrang. A systematic review of controlled interventions to reduce overweight and obesity in people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 130: 279–289
44. J. Firth, J. Cotter, R. Elliott, P. French and A. R. Yung. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychological Medicine* 2015
45. Guy Faulkner, Markus J Duncan, Margaret Hahn, Gary Remington, Tony Cohn. Behavioural interventions for reducing weight gain in schizophrenia. *The Cochrane Library* 2013, Issue 10

46. Lesley J. Scott. Liraglutide: A Review of Its Use in the Management of Obesity. *Drugs* 2015
47. Prakash S Masand Weight gain associated with psychotropic drugs. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2000 ;1(3): 377-389
48. Felix-Martin Werner, Rafael Coveñas. Safety of antipsychotic drugs: focus on therapeutic and adverse effects. *Expert Opin. Drug Saf* 2014
49. Jacob S. Ballon, Utpal Pajvani, Zachary Freyberg, Rudolph L. Leibel, and Jeffrey A. Lieberman. Molecular Pathophysiology of metabolic effects of antipsychotic medications. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, November 2014, Vol 25
50. Guy Faulkner, Tony Cohn, and Gary Remington. Interventions to reduce weight gain in schizophrenia. *Cochrane Database System Review* 2015
51. P. S. Masand. Weight gain associated with psychotropic drugs. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2000; 1 (3) 377-389
52. Pearsall R,Thyarappa Praveen K, Pelosi A, Geddes J. Dietary advice for people with schizophrenia. *CochraneDatabaseof SystematicReviews* 2016, Issue 3.
53. Jonathan G. Owen, Efrain Reisin. Anti-hypertensive Drug Treatment of Patients with and the Metabolic Syndrome and Obesity: a Review of Evidence, Meta-Analysis, Post hoc and Guidelines Publications. *Current Hypertension Reviews* 2015
54. Brar JS, Ganguli R, Pandina G, Turkoz I, Berry S, Mahmoud R. Effects of behavioral therapy on weight loss in overweight and obese patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66(2):205–12.
55. Nikhil Nihalani, Thomas L. Schwartz, Umar A. Siddiqui. Obesity and Psychotropics. *CNS Neuroscience Therapeutics* 18; 2012; 57–63
56. Baptista, T, Kin NM, Beaulieu S, de Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: Mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:205–19
57. Anna Glinkaa, Sebastian Polaka. The effects of six antipsychotic agents on QTc— An attempt to mimic clinical trial through simulation including variability in the population. *Computers in Biology and Medicine* 47; 2014; 20–267
58. A. A. Shah, A. Aftab, J. Coverdale. QTc Prolongation with Antipsychotics: Is Routine ECG Monitoring Recommended? *Journal of Psychiatric Practice* 2014;20:196–206
59. Ingrid Berling, Geoffrey K. Isbister. Prolonged QT Risk assesment in Antipsychotic Overdose Using the QT nomogram. *Annals of Emergency Medicine* 2015
60. N. Divac, M. Prostran,I. Jakovceviski, and N. Cerovac. Second-Generation Antipsychotics and Extrapyramidal Adverse Effects. *BioMed Research International* Volume 2014
61. Kristoffer Sahlholm, Daniel Marcellino, Johanna Nilsson, Sven Ove Ögren, Kjell Fuxe and Peter Århem. Typical and atypical antipsychotics do not differ markedly in their reversibility of antagonism of the dopamine D2 receptor. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2014; 17, 149–155
62. Rae Price, Bahar Salavti, Ariel Graff-Guerrero, Daniel M. Blumberg, Zafiris J. Daskalakis, Tarek K. Rajji. Effects of antipsychotic D2 antagonists on long-term potentiation in animals and implications for human studies. *Progress in neuro-psychopharmacol and biological psychiatry* 2014

63. Martin Baggaley. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence. *Human Psychopharmacology* 2008
64. Estíbaliz Sáez de Adana García de Acilua, Ana Isabel Canoa, Ane Eizaguirre García, Saioa López Zurbanoa, Aitor Francos Ajona, Jon Gaviña Arenaza, et al. Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. *Psiquiatría Biológica*. 2014; 21(3):95-101
65. B. Oberweis and C. Gagnoli. Potential Role of Prolactin in Antipsychotic-Mediated Association of Schizophrenia and Type 2 Diabetes. *Journal of Cellular Physiology* 227. 2012; 3001–3006
66. Y. Suzuki, T. Sugai, N. Fukui, J. Watanabe. Differences in plasma prolactin levels in patients with schizophrenia treatment monotherapy with five second-generation antipsychotics. *Schizophrenia research* 145. 2013; 116-119
67. Catherine G. Coughlin, Katherine A. Blackwell, Christine Bartley, Madeleine Hayb, Kimberly A. Yonkers, and Michael H. Bloch. Obstetric and Neonatal Outcomes After Antipsychotic Medication Exposure in Pregnancy. *Obstetric and Gynecology*. 2015 May ; 125(5): 1224–1235
68. Salvatore Gentile. A safety evaluation of aripiprazole for treating schizophrenia during pregnancy and puerperium. *Expert Opinion of Drug Safety* 2014; 13 (11)
69. Jayashri Kulkarni, Adele Storch, Analin Baraniuk, Heather Gilbert, Emmy Gavrilidis & Roisin Worsley. Antipsychotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015
70. Nielsen RE. Treatment of psychosis during pregnancy -- a case report and a mini-review. *Acta Neuropsychiatr* 2011;23(5):210-14
71. I. Petersen, R. McCrea, D. Osborn, S. Evans. Discontinuation of antipsychotic medication in pregnancy: a cohort study. *Schizophrenia research* 2014; 218-225
72. Marlene P. Freeman. Psychotropic medication use during pregnancy. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2015; 76:7
73. Al Aditya Khan, Jake Harvey and Samrat Sengupta. Continuing clozapine with granulocyte colony-stimulating factor in patients with neutropenia. *Psychopharmacology*. 2013; 3(5) 266–271
74. P. De Fazio, R. Gaetano, M. Caroleo, G. Cerminara, F. Maida, A. Bruno, M. Rosaria Muscatello M. Jaén Moreno. Rare and very rare adverse effects of clozapine. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015
75. Revisión Clozapina. *Guía Fisterra*
76. Juan R. Bustillo, John Lauriello, William P. Horan, Samuel J. Keith. The Psychosocial Treatment of Schizophrenia: An Update. *Am J Psychiatry* 2001; 158:163–175
77. Michael F. Green, Gerhard Helleman, William P. Horan, Junghee Lee, and Jonathan K. Wynn. From perception to functional outcome in Schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 December ; 69(12): 1216–1224
78. M. López, M. Laviana, F. Alvarez, S. González, M. Fernández y MP Vera. Programas de empleo para personas con TMG
79. Proyecto Inicia <http://www.proyectoinicia.org/>
80. P. Fusar-Poli, M. Frascarelli, L. Valmaggia, M. Byrne, D. Stahl, M. Rocchetti, L. Codjoe, L. Weinberg, S. Tognin, L. Xenaki and P. McGuire. Antidepressant, antipsychotic and psychological interventions in subjects at high clinical risk for psychosis: OASIS 6-year naturalistic study. *Psychological Medicine*. 2014;1-13

81. O. Bianchini, S. Porcelli, C.Nespeca, D. Cannavo, A.Trappoli. Effects of antipsychotic drugs on insight in schizophrenia. *Psychiatry research* 2014
82. N. Cardoner Álvarez y J. Segalàs Cosí. Fármacos ansiolíticos *Medicine* 2003; 8(104):5612-5619
83. L. Agüera Ortiz, O. Alcoverro Fortunny, E. Álvarez, M. Aragües. *Manual de Psiquiatría*. 2009.
84. Michael Poyurovsky *The British Journal of Psychiatry* (2010) 196, 89–91.
85. *Psychiatria Danubina*, 2015; Vol. 27, No. 4, pp 378–384
86. J. Sáiz Ruiz y J.M. Montes Rodríguez. Fármacos neurolépticos. *Medicine* 2015
87. Yi-Cheng Hou and Chien-Han Lai. Late-onset Quetiapine-related Tardive Dyskinesia Side Effects in a Patient with Psychotic Depression. *Clinical psychopharmacology and neuroscience* 2014; 12; 163-165
88. Cheng HM, et al. *Brithis Medical Journal Case Report* 2013.
89. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. John Wiley Sons. 2013;
90. Antipsychotic medication and tobacco use among patients with schizophrenia: a cross-sectional Study. Wijesundera et al. *Annals of General Psychiatry* 2014, 13:7

Agradecimientos

Quiero agradecer a Javier Adín Ibarra haber estado pendiente en todo momento, animándome e impulsándome a mirar más allá, logrando no sólo realizar un trabajo de fin de grado acerca de la esquizofrenia y los fármacos implicados, si no generando una visión amplia de todo lo que la enfermedad implica.

A María Luz Ramírez Bonilla, estar con ella en consulta me hizo ver que el manejo del paciente con esquizofrenia debía ser lo más cercano posible. Esa empatía que repercute en la confianza en el médico, y consecuentemente en la adherencia terapéutica.

A mi familia por haberse mostrado interesados por mi trabajo y dándome ideas y una perspectiva que se compenetra y hace el trabajo aún más plural.

A mis amigos por alentarme a hacerlo lo mejor posible.