

ESQUIZOFRENIA
El enigma continúa

Dr. Douglas Calvo de la Paz

ESQUIZOFRENIA.
El enigma continúa

ISBN: 978-9942-27-083-2

Edición y Corrección
Lic. Marilin Balmaseda Mederos, MSc.

Diagramación y Maquetación en L^AT_EX
Ing. Rodolfo Barbeito Rodríguez

Diseño de cubierta
DG. Alexander Javier Campoverde Jaramillo

Imagen de cubierta
Ernesto García Peña

© Sobre la presente edición: Segunda Edición, 2018

Impresión: Editorial Universitaria Católica (EDÚNICA)

Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra
sin permiso por escrito de la Universidad Católica de Cuenca,
quien se reserva los derechos para esta edición.

A mis hijos, por ser los tesoros más preciados de mi vida.
A mis padres, por darme la oportunidad de ser médico
y su fidelidad para ayudarme a lograrlo.

Agradecimientos

Mis profesores, que hicieron posible sintiera la psiquiatría como la mejor especialidad para un médico.

Mi hijo Dayron Douglas, por el excelente médico que va a ser, por sus valores y empeño, por toda la información científica actualizada que me facilitó para que este libro fuera escrito con la actualidad que hoy se presenta.

Dr. Antonio Caballero Moreno, por el prólogo del libro, mi imprescindible amigo, quien con su alta profesionalidad y sencillez revisara cada palabra de este texto y me hiciera valiosos apuntes que permitieron esta obra tuviera la calidad científica necesaria.

Ernesto García Peña, amigo y artista de la plástica, quien gentilmente me ofreciera su obra para ilustrar la cubierta de este libro.

Dr. Mario Álvarez, neurólogo del Centro de Restauración Neurológica (CIREN), por su cooperación en la selección de las imágenes cerebrales y la revisión que hiciera en los capítulos de neuroimagen, neurotransmisión y electrofisiología en el trastorno esquizofrénico.

Dr. Adrián Lombas Rojas, médico anestesiólogo, por la información que me facilitó sobre el uso de la anestesia en la terapia electroconvulsiva.

Al Ingeniero Rodolfo Barbeito Rodríguez, por su trabajo en la diagramación y maquetación del libro. A laMSc. Marilyn Balmaseda Mederos por su ayuda para la publicación de este libro.

Aldo Gutiérrez Rivera, mi satisfacción por el encomiable trabajo de revisión y edición, quien con extrema minuciosidad y desprendimiento humano, resultó un valioso e imprescindible profesional.

A la Universidad Católica de Cuenca con quienes comparto mi vida profesional y amistad; cada una de las acciones que realizamos juntos repercute favorablemente en el mejoramiento de la calidad de vida de nuestros pacientes; gracias por ser parte de los proyectos en los que siento el deber de involucrarme.

Mis pacientes, magníficas personas a las que debo las fuerzas y los retos que implica el compromiso de hacer el bien diario, y buscar todas las estrategias terapéuticas posibles para establecer el equilibrio clínico y mejorar su desempeño social.

Las familias de los pacientes con un trastorno esquizofrénico, que luchan y apoyan; a ellas he dedicado un capítulo de este libro, porque me han enseñado que en cualquier circunstancia no se debe perder la esperanza, ni renunciar a la entrega de lo mejor que tiene el ser humano: el amor por sus seres queridos.

Los profesionales que dedican una parte importante de sus vidas a cuidar de los pacientes con enfermedades mentales. Ojalá este material les sirva de guía para mejorar la calidad de vida y luchar por la esperanza.

Mi familia, a quien aprovecho para pedir disculpas por todo el tiempo que les he quitado de compartir juntos, para poder hacer realidad este libro. Gracias por permitirme soñar y apoyarme incondicionalmente para que yo pueda experimentar esta enorme satisfacción.

Prólogo

Llevamos más de 30 años esperando que en nuestro país algún especialista se decidiera a escribir sobre las psicosis, pues desde la época de Aspectos Somáticos de la Esquizofrenia, del Profesor Rafael Larragoiti, la anemia de las publicaciones ha sido grande. Bienvenido entonces este magnífico texto del Dr. Douglas Calvo de la Paz, necesario sin dudas. Lo bueno de lo que leemos en estas páginas es que, decidido a revisar la esquizofrenia, el Dr. Douglas comienza con la historia del síndrome y llega a la clasificación clínica contemporánea, pasando por una descripción de la epidemiología descriptiva y analítica que incluye a la genética, teniendo en cuenta resultados de investigaciones y métodos de aplicación.

No siente temor alguno el autor al explorar los complejos campos biológicos en los que la investigación científica actual se extiende: neurodesarrollo, neurodegeneración, genética, electrofisiología, hipótesis de neurotransmisores, estudios inmunológicos, modelo de vulnerabilidad-stress... todo un espectro que abarca diferentes disciplinas, pero que corresponde a un psiquiatra con sólida cultura científica e intelectual integrarlos y hacerlos entendibles al clínico, abrumado generalmente por la asistencia en la consulta y la sala. Y hacerlo en idioma castellano y con una organización didáctica que nos permite acceder a la información de manera fácil y aprensible, es todo un éxito.

Para nuestros psiquiatras y residentes queda la minuciosa descripción del cuadro clínico, que aunque sabemos fue visualizado por los clásicos, siempre hay una forma de organizar el conocimiento y también algo novedoso en la clasificación, que vale la pena resaltar.

El Dr. Douglas conjuga aquí la explicación teórica con su práctica cotidiana en el Sanatorio San Juan de Dios, clínica en la que el trabajo anónimo prima entre una población de más de 150 pacientes, a los que el doctor y su staff dedican experiencia y cuidadosa atención. Nos consta a los que hemos visitado esa clínica.

El texto también nos permite actualizar, de manera efectiva, la terapéutica de los trastornos esquizofrénicos: desde los tratamientos biológicos hasta las más sofisticadas intervenciones psicosociales, sin dejar de sugerirnos experiencias personales de gran valor, dada la trayectoria del escritor.

Esquizofrenia. El enigma continúa es un libro para profesionales, y a la vez una fuente de información seria, educativa y accesible para los familiares de los pacientes. En esta era de la información global, quién mejor para satisfacer las dudas del gran público, que el mismo profesional que conoce las complejidades del trastorno.

Por múltiples razones que no vienen al caso publicamos poco en nuestro campo, pero empeños como este son no solo loables, sino que debemos estimular a sus autores para que los conviertan en empresas de continuidad, pues si contáramos en el futuro con actualizaciones de la obra, ya habríamos incorporado una bibliografía nuestra al proceso de formación de los especialistas cubanos y de otras latitudes.

Esta obra, entonces, resulta un ejemplo de la psiquiatría basada en la evidencia, pero también y mucho, es un ejemplo de psiquiatría basada en la experiencia. Leámosla y disfrutemos aprendiendo, así aprovechamos el trabajo de compañeros que como el Dr. Douglas aman su trabajo.

Dr. C. Antonio J. Caballero Moreno

Especialista de Segundo Grado en Psiquiatría

Profesor e Investigador Titular

Centro Galigarcía, Hospital General Docente Enrique Cabrera

Índice general

Dedicatoria	III
Agradecimientos	V
Prólogo	VII
Introducción	1
1. Historia de la esquizofrenia	7
2. Epidemiología de la esquizofrenia	25
2.1. Edad y sexo	27
2.2. Estado civil	28
2.3. Formas clínicas	28
2.4. Estacionalidad del nacimiento	28
2.5. Tasas de reproducción, enfermedades médicas y suicidio	29
2.6. Criminalidad	31
2.7. Cultura y condiciones socioeconómicas	31
3. Teorías sobre el origen de la esquizofrenia	45
3.1. Hipótesis del neurodesarrollo	49
3.2. Hipótesis neurodegenerativa	50
3.3. Nuevas hipótesis	52
4. Genética y esquizofrenia	61
4.1. Genética	65
4.1.1. Estudios citogenéticos de anormalidades cromosómicas .	66
4.1.2. Estudios de ligamientos	66

5. Neuroimagen y esquizofrenia	91
5.1. Alteraciones más frecuentes en pacientes con trastorno esquizofrénico	98
5.1.1. Dilatación Ventricular	98
5.1.2. Amplitud de los surcos corticales	101
5.1.3. Atrofia cerebelosa	101
5.2. Densidad del tejido cerebral y diferencia en el volumen cerebral	102
5.3. Neuroimagen funcional	105
5.4. Exploración de la densidad de receptores cerebrales a través del PET y SPECT.	110
6. Neurotransmisión en la esquizofrenia	125
6.1. Hipótesis excitotóxica de la esquizofrenia	151
6.2. Ácido amino-butírico (GABA)	153
6.3. Glicina	156
7. Estudios electroencefalográficos	181
7.1. Potencial de disparidad	184
8. Estudios inmunológicos	195
8.1. Inmunidad innata en la esquizofrenia	197
8.2. Inmunidad adquirida en la esquizofrenia	202
9. El modelo vulnerabilidad-estrés	215
9.1. El estrés en la esquizofrenia	217
9.2. Relación de los psicotraumas en niños y esquizofrenia . .	219
9.3. El estrés oxidativo y la esquizofrenia	220
9.4. Estudios en cuidadores de pacientes con esquizofrenia . .	222
9.5. Comorbilidad del trastorno esquizofrénico	222
9.6. Tratamientos que repercuten positivamente ante el estrés en pacientes esquizofrénicos	223
10. Criterios clínicos	233
10.1. Evaluación clínica	267

11.Tratamientos biológicos más usados	291
11.1. Interacciones	294
11.2. Contraindicaciones	295
11.3. Clasificación de los neurolépticos ^{8,28,96}	314
11.3.1. Clásicos	314
11.3.2. Nuevos o atípicos	315
11.3.3. Neurolépticos de segunda generación o atípicos	331
11.3.4. Antipsicóticos que se encuentran en fase de investigación clínica	347
12.Intervenciones psicosociales	377
13.Estrategias terapéuticas	403
14.Preguntas y respuestas	437
Anexo I: Historia Clínica	468
Anexo II. Escala para la evaluación de síntomas colaterales extrapiramidales Simpson-Angus^{2,3}	477
Anexo III. Escala de síndromes positivos y negativos, PANSS³⁻⁹	481
Anexo IV. Protocolo para la aplicación de la terapia electroconvulsiva	485
Anexo V. Consentimiento informado de la familia	499
Listado de Acrónimos	505

Introducción

La esquizofrenia para muchos significa locura, un mal mayor, una enfermedad incurable o que deteriora tanto al paciente, que este perderá su funcionamiento social. Más allá de toda conjetura, la palabra en sí no define la magnitud de su conglomerado sintomático y continúa siendo un enigma.

Para citar la inexistencia misma de su concepto, numerosos científicos plantean múltiples enfoques. Por ejemplo, el Dr. Thomas Szasz, de Syracuse University Press, en su libro *Esquizofrenia: el símbolo sagrado de la psiquiatría* refiere: «[...] no existe tal cosa como la esquizofrenia [...]»; otro autor, el Dr. Theodore Sarbin, profesor de psicología de la Universidad de California en Santa Cruz, comenta en su libro *Esquizofrenia: ¿diagnóstico médico o veredicto moral?: «[...] al modelo de esquizofrenia sobre conducta indeseable le falta credibilidad»*. En su libro *Contra las terapias* (1988), el Dr. Jeffrey Masson refiere: «Ya existe conciencia sobre los peligros inherentes de etiquetar a alguien con una categoría de enfermedad como esquizofrenia, y mucha gente está comenzando a entender que no existe tal entidad».^{1,2}

Si preguntáramos a un individuo que no se dedica a la atención de los enfermos mentales, qué significa la palabra “esquizofrenia”, responderá seguramente: locura, enajenación mental. Incluso los profesionales involucrados con el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades mentales, expresarán de forma conceptual: mente dividida, y otros emitirán conceptos pautados por clasificaciones internacionales. Según la segunda edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-II), de la Asociación Psiquiátrica

Americana, publicado en 1968, la esquizofrenia es «[...] disturbios característicos del pensamiento, humor o conducta»; como se aprecia, el concepto pudiera incluir cualquier patología psiquiátrica, de ahí su inconsistencia como término. El DSM-III y DSM-III-R manifiesta la vaguedad de este concepto y refiere además que no hay característica alguna que esté invariable o exclusivamente presente en la esquizofrenia”.³

Según la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV), publicado en 1994, los trastornos son una clasificación categorial no excluyente, un patrón comportamental o psicológico de significación clínica que, cualquiera sea su causa, resulta una manifestación individual de una disfunción comportamental, psicológica o biológica; más aún, afirma que los síntomas y el curso de un gran número de trastornos están influidos por factores étnicos y culturales, y define a la esquizofrenia como una alteración que persiste durante seis meses e incluye por lo menos un mes de síntomas de la fase activa como: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos.⁴

El Manual estadístico y enfermedades mentales en su versión 5 (DSM-5),⁵ establece los siguientes criterios relacionados con el diagnóstico de esquizofrenia: para instituir el diagnóstico de esquizofrenia debe existir en el criterio A, dos (o más) de los siguientes síntomas, cada uno de ellos presentes durante una parte significativa de un período de un mes (o menos si es exitosamente tratado), y al menos uno de estos síntomas debería incluir:

- Ideas delirantes.
- Alucinaciones.
- Lenguaje desorganizado.
- Comportamiento psicomotor groseramente anormal, incluyendo síntomas catatónicos.
- Síntomas negativos, por ejemplo, la expresión emocional disminuida o abolida.

En el criterio B debe cumplirse que, durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad (escuela, trabajo, relaciones interpersonales o cuidado de uno mismo), están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno o cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral.

En el criterio C, deben persistir signos continuos de la alteración durante al menos de seis meses. Este período de seis meses debe incluir al menos un mes de síntomas que cumplan el criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales los signos de la alteración pueden manifestarse solo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del criterio A, presentes de forma atenuada, por ejemplo, creencias raras, experiencias perceptivas no habituales.

Deben ser excluidos en el criterio D, E y F, los trastornos esquizoafectivos, del trastorno del estado de ánimo, por consumo de sustancias, enfermedad médica o relacionados con un trastorno generalizado del desarrollo, respectivamente.

La catatonía se muestra en el DSM-5, como una entidad mental, que sale del contexto del trastorno esquizofrénico y en la que puede mostrarse su sintomatología en diferentes trastornos mentales, debido a otra condición médica, y la catatonía no especificada.

La catatonía está definida por la presencia de tres o más síntomas psicomotores, para el diagnóstico en el que se asocia otro trastorno mental y el trastorno catatónico debido a otra condición médica.

El síntoma esencial de la catatonía es la marcada perturbación psicomotora, que puede presentar una actividad motora disminuida, y que se aprecia durante la entrevista y el examen físico, o la actividad excesiva psicomotora.

La presentación clínica de la catatonía puede confundir cuando el cuadro clínico se presente marcada excitación.

La inmovilidad motora puede ser severa (estupor) o moderada (catalepsia y flexibilidad cérica); por otro lado, el cuadro clínico puede ser severo (mutismo) o moderado (negativismo).

En la excitación psicomotora las conductas pueden ser complejas (estereotipia) o simple (agitación), y puede incluir la ecolalia y ecopraxia.

En los casos extremos, el mismo individuo puede alternar entre el estupor o la actividad motora excesiva.

En el DSM-5 se muestra la posibilidad de evaluar, a través de la “Valoración Mide”, la severidad del cuadro actual, la cual está dada por una valoración cuantitativa de los síntomas primarios de la psicosis (ideas delirantes, alucinaciones, discurso desorganizado, conducta psicomotora anormal y síntomas negativos), se puede tazar según su severidad (más severo en los últimos siete días), en una balanza de cinco puntos, que va del cero (no presente) a cuatro (presente y severo).

Definir el concepto de esquizofrenia actualmente constituye un reto, debido a la complejidad de sus dimensiones clínicas y su etiopatogenia. No existen dudas de que se trata de una compleja entidad sistémica, que repercute en el funcionamiento normal del cerebro, cuyo reto radica en definir con claridad las diferentes aristas de su etiopatogenia, que se traduce clínicamente en el transcurso de su evolución, por la presencia de alteraciones en las esferas psíquicas, la percepción (alucinaciones), el pensamiento (delirios, disgregación), la afectividad (afecto discordante, indiferencia y aplanamiento afectivo), y trastornos conductuales (cinéticos, agresividad); además, se constatan alteraciones en la cognición y síntomas negativos, sin que cada una de estas alteraciones sea patognomónica, y en mayor o menor medida afecta la actividad general del sujeto con respecto a su funcionamiento previo.

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más serias. Ocasiona una gran perturbación en las relaciones sociales, familiares y laborales de las personas que la padecen. Se inicia generalmente en la adolescencia, con tendencia a evolucionar hacia la cronicidad y

para la cual aún no existe un tratamiento curativo; por lo general, solo se logra la remisión de los síntomas con el uso de antipsicóticos u otros tratamientos.

Aproximadamente 1% de la población mundial padece esta enfermedad. En Cuba deben existir alrededor de 11 000 personas con trastornos esquizofrénicos, lo que constituye un problema de salud pública importante. La mayor parte de los esquizofrénicos no logran alcanzar un desempeño profesional satisfactorio, ni consiguen tener estabilidad laboral. Además, con frecuencia dependen económicamente de sus familiares y cuando sus padres fallecen van a vivir con tutores o son reclusos en instituciones psiquiátricas que ofrecen servicios de larga estadía.

Dada la problemática que encierra el padecimiento de esta enfermedad y la no remisión de todos los síntomas, a pesar de las terapias que se emplean, es muy importante conocer los síntomas del paciente para definir el subtipo clínico y formular la estrategia terapéutica correcta, que logre mitigar o abolir los síntomas que motivaron su atención y de esta forma mejorar su calidad de vida, evitar futuras recaídas y que el paciente logre su inserción en la sociedad, acercándose a parámetros normales en cuanto a las relaciones interpersonales y adaptativos.

Referencias bibliográficas

- [1] Kirkpatrick BJ. Schizophrenia a Syndrome of Accelerated Aging? *Schizophr Bull* 2008; 34(6): 1024-32.
- [2] Bernardo M, Sanjuán J, Leal C. Redefiniendo la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2003 Jan-Feb; 31(1): 1-2.
- [3] Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-III) de la Asociación Psiquiátrica Americana. Barcelona, España: Editorial Salvat; 1987. p. 34.

- [4] Pichot P, López-Ibor Aliño Juan J, Valdés Miyar M. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Americana. 4ta "ed". Barcelona, España: Editorial Masson, S.A; 1995. p. 280- 661.
- [5] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association; 2013. p. 87-122.

1

Historia de la esquizofrenia

Es difícil plasmar completamente toda la historia de la esquizofrenia, debido a los diferentes enfoques de los autores que han tratado de dar respuesta a las múltiples interrogantes que encierra su conglomerado etiológico y psicopatológico, y que aún en la actualidad no se consigue esclarecer.

Como enfermedad o síndrome se conoce hace apenas un siglo; sin embargo, ha sido objeto de observación y estudio por médicos, psicólogos, filósofos, sacerdotes y otros hombres del saber.

En los textos hindúes del Ayur-Veda (1400 a. C.) aparecen descripciones de cuadros parecidos a lo que hoy llamamos esquizofrenia, para cuyo tratamiento se recomendaba “meditación” y “técnicas de encantamiento”.¹

Según la tradición, Hipócrates de Cos (isla de Cos, actual Grecia, 460-377 a. C.), descendía de una estirpe de magos de la isla y estaba directamente emparentado con Escolapio, el dios griego de la medicina

y contemporáneo de Sócrates y Platón —este último lo cita varias veces en sus obras—. Es considerado una de las figuras más destacadas de la historia de la medicina y muchos autores se refiere a él como el “padre de la medicina”.^{2,3}

La colección de escritos médicos griegos transmitidos bajo la denominación de *Corpus Hippocraticum*, incluye consideraciones generales sobre la profesión y ética médica, y estudios de fisiología, patología, dietética y ginecología. La medicina debe a la escuela hipocrática dos contribuciones: la figura del médico y la creación de un método que se apoya en la experiencia y se basa en la observación estricta, lo que le acerca a la práctica actual de la anatomía patológica. “Los Aforismos” constituyen el tratado más conocido del *Corpus Hippocraticum*.⁴

Al parecer, durante su juventud visitó Egipto, donde se familiarizó con los trabajos médicos que la tradición atribuye a Imhotep, quien era el primer magistrado en el mandato del faraón Zoser. Imhotep fue médico, astrónomo, sabio y el primer arquitecto conocido en la historia (2690-2610 a. C).⁵ Hipócrates escribió más de 50 tratados sobre disímiles temas, entre ellos el juramento Hipocrático y otros trabajos médicos, en los que hace numerosas observaciones clínicas. En uno reveló que el cerebro es el órgano más importante del hombre: «Los hombres deberían saber que del cerebro proceden nuestros placeres, alegrías, así como nuestras penas, dolores, tristezas y temores [...], por tanto, afirmo que el cerebro es el intérprete de la consciencia».⁶

Hipócrates creía también que, si el cerebro se afectaba por un exceso de humedad, calor o frío, podía producirse locura, y que si los humores se equilibraban correctamente volverían los pensamientos sanos.^{7,8}

Arateo (50-130 d. C), originario de Capadocia en el oriente del Asia Menor, estudió en Grecia y según refleja en su obra *De Causis et Signis Morborum*, considera la enfermedad mental según su comienzo e insiste en su evolución y pronóstico; también describió por primera vez la personalidad de los sujetos antes de la eclosión sintomática (personalidad prepsicótica).^{9,10} Roccatagliata considera a Arateo como “el clínico de la manía”. Él identificó una ciclotimia bipolar, o sea,

una forma monopolar consistente solo en fases maníacas, y una psicosis paranoide que consideró como manía esquizofrénica;^{1,11} además de su inclusión en la descripción de los cuadros clínicos de algunas enfermedades mentales, explicó la clínica del tétano y les dio nombre a enfermedades como la epilepsia y la diabetes.

La historia revela que los frailes dominicos de origen alemán Heinrich Kraemer¹² (Alsacia, 1430-Bohemia, 1505) y Jakob Sprenger¹³ (Rheinfelden, 1435-Estrasburgo, 1495), publican en 1487 una serie de documentos, cuyo resultado fue el tratado *Malleus Maleficarum* o *Martillo de las Brujas*, según el cual era brujo o bruja todo aquel que mostrara la menor desviación o peculiaridad psicológica, y que no solo la enfermedad mental, sino casi todos los demás males del cuerpo (impotencia, esterilidad, deformidades, mortalidad de lactantes) y de la vida (malas cosechas, mortalidad de ganado, adulterio) eran obras de hechicería, lo que podía condenar al individuo a tratamientos inhumanos y la pena capital.^{14,15}

Johann Weyer (1515-1588), médico holandés, ocultista y demonólogo, publica en el año 1563 el libro *De Praestigis Daemonum*,¹⁶ en el cual sostiene que «[...] la potencia del diablo, como la de los hechiceros, está limitada por Dios [...] la magia es totalmente inefectiva y las hechiceras deberían ser más bien objeto de compasión. La licantrópía (creencia de haberse transformado en lobo) no es una forma de hechicería sino de locura y en el caso de los posesos lo recomendable es primero llamar a un médico para que este actúe y preste sus buenos servicios aun en enfermedades de causas sobrenaturales». Es el libro de Weyer una mezcla de perspectivas tradicionales para su época, crítica teológica y observaciones clínicas.¹⁴

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, mejor conocido como Paracelso (Zúrich, 1493-Salzburg, 1541), fue alquimista, médico y astrólogo suizo, quien hacia el año 1520 compone el libro *Sobre las Enfermedades que Privan de la Razón*, publicado en 1567, 26 años después de su muerte. En él manifiesta que las enfermedades mentales no son causadas por espíritus, sino de orden natural. En esta obra hace cinco subdivisiones de la locura verdadera (la gen-

te realmente insensata): lunatici (lunáticos), insani (insanos), vesani (vesanos), melancholici (melancólicos) y obsessi (obsesos).¹⁴

Thomas Willis (1621-1675) es considerado el más grande neuroanatomista de su tiempo. Su nombre está asociado al círculo anatómico de Willis, situado en la base del cerebro.⁸ Entre las observaciones más prominentes de este eminente científico anglo-norteamericano, está la descripción de los síntomas de la miastenia gravis, malaria, fiebre tifoidea y diabetes mellitus; además, es el pionero en señalar varias estructuras cerebrales (nervio espinal, comisura anterior, cuerpo estriado, pedúnculos cerebrales, nervio óptico, nervio vago, etc.).^{17,18-20} Él describe el cuadro clínico de la esquizofrenia, refiriéndose «a jóvenes de espíritu vivo, despierto y aún brillante de la infancia, que al llegar a la pubertad se sumen en la estupidez».^{1,8} En 1662 fue uno de los fundadores de la Royal Society.^{14,21,22}

El francés Philippe Pinel (1745-1826) se considera el fundador de la psiquiatría en su país. Nacido en una familia de médicos, en Jonquières, cerca de Castres (Tarn), realizó sus estudios clásicos en el colegio de Lavaur, y luego los religiosos en la Esquille, en Tolosa; pronto dejó la sotana para estudiar medicina. En 1801 publica *Médico-philosophical Treatise on Mental Alienation*,²³ en el que establece una distinción clara entre pacientes alienados mentalmente y vagabundos o marginales sociales.^{1,8,21,24-29}

Jean Etienne Dominique Esquirol (1772-1840), discípulo y colaborador de Pinel, se basa en la clasificación de su maestro, pero separa por primera vez lo adquirido de lo congénito.²⁹ Pinel había tenido una importancia esencialmente institucional y práctica, mientras que la obra realmente científica y teórica comienza con Esquirol,³⁰ quien en 1814 describe cuadros psíquicos en los que se abolía el pensamiento lógico en los jóvenes, a los que llamó demencia juvenil.^{1,8,27} Entre sus aportes se incluyen la separación de la ilusión y la alucinación; fue el primero en describir a esta última y calificar de visionario al alucinado: «Un hombre que tiene la convicción íntima de una sensación actualmente percibida, aun cuando ningún objeto hiera sus sentidos, se encuentra en un estado de alucinación; es un visionario».

Por otra parte, establece la diferencia entre la locura y la pasión, desempeñando un papel importante en la concepción de la ley de 1838, donde se refiere a normas administrativas y legales para los enfermos mentales.^{21,31-34}

John Conolly (1794-1866) nació en Lincolnshire, Inglaterra. En 1849 fue defensor de la técnica de “no maniatar”, que expuso en sus Conolly Lectures: «Las personas jóvenes con frecuencia caen en un estado más o menos parecido a la melancolía, sin que pueda descubrirse una causa de su tristeza, y desde luego sin una pena específica, se vuelven indolentes y continúan sus ocupaciones o sus diversiones habituales en forma mecánica y sin interés, el intelecto, los afectos y las pasiones parecen inactivos o amortiguados y los pacientes se vuelven extremadamente apáticos».^{29,35}

El psiquiatra belga Benedict Augustin Morel (1809-1873), discípulo austriaco de Falret, quedó impresionado con las obras de Charles Darwin y una orientación organicista. Planteó que: «Las degeneraciones son desviaciones del tipo humano normal transmisibles por herencia y que deterioran progresivamente hacia la extinción». En 1860 escribe *Traité des maladies mentales*,²⁹ donde introduce el término “démence précoce”,^{1,10} cuando describe el caso de un niño que hasta entonces había sido «[...] el primero en sus exámenes sin esforzarse, y casi sin estudiar [...], inconscientemente perdió su alegría y se volvió serio, taciturno y con tendencia a la soledad [...] mostraba un estado de depresión melancólica y odio a su padre, incluso al grado de querer matarlo [...] El joven progresivamente olvidó todo lo que había aprendido, y sus brillantes dotes intelectuales entraron en un período de estacionamiento muy penoso, una especie de inactividad lindando con la estupidez reemplazó toda su actividad previa, de modo que cuando lo volví a ver parecía como si se estuviera operando la transición hacia un estado irrecuperable de *démence précoce*»; además, él agrupó bajo el nombre de demencia precoz, muchos de los casos que figuraban en los cuadros de la demencia aguda, el idiotismo accidental o adquirido y el estupor, considerándolos estados terminales de la degeneración hereditaria.^{7,21,27,28,36-39} Karl Ludwig Kahlbaum (1828-1899), en su

libro *Die Katatonie: oder das Spannungsirresein* (1874),²⁹ describe la catatonía o locura de tensión:¹ «Un estado en el cual el paciente se sienta, tranquilamente o mudo por completo, inmóvil, sin que nada lo haga cambiar de posición, con el aspecto de estar absorto en la contemplación de un objeto, con los ojos fijos en un punto distante y sin ninguna volición aparente, sin ninguna reacción ante las impresiones sensoriales, y algunas veces con una flexibilidad cérea perfectamente bien establecida como en la catalepsia»; supuso que estos síntomas eran debido a una enfermedad cerebral; además, publica la monografía *Die Katatonie oder das Spannungsirresein*, e introduce la palabra “verbigeración”. El término “catatonía” se designa al cuadro clínico, en el que predomina la tensión motora (muscular), el cual posee dos fases: una estuporosa o inhibida (estupor catatónico) y otra excitada (agitación catatónica).^{10,21,25,28,35}

Ewold Hecker (1843-1909), en 1871 publica *Die Hebefrenie*, psicosis de la pubertad que termina en una alienación más bien rápida: «[...] los riesgos característicos de la hebefrenia son principalmente su aparición ligada a la pubertad, la sucesión de diversas formas o su aparición cambiante (melancolía, manía, confusión), la rapidísima evolución del padecimiento, que termina en un debilitamiento psíquico y una forma característica de deterioro final, cuyos indicios pueden observarse desde las primeras etapas de la enfermedad»; la describe como una enfermedad progresiva de la pubertad y adolescencia.^{1,10,21,22,28}

Hecker fue discípulo de Kahlbaum, señalando la influencia de la edad en la génesis de la enfermedad mental; asimismo refiere que la hebefrenia difiere de la demencia precoz, porque el curso hacia el deterioro no es obligatorio. Cuando describe la hebefrenia —término que había sido usado antes por Kahlbaum—, manifiesta: «Los rasgos característicos de la hebefrenia, es la aparición ligada a la pubertad, la sucesión de diversas formas o su aparición cambiante (manía, melancolía y confusión), la rapidísima evolución del padecimiento que termina en un debilitamiento psíquico, y una forma característica de deterioro final, cuyos indicios pueden observarse desde las primeras etapas de la enfermedad».³⁵

Emil Kraepelin (1856-1926) define un antes y un después en la historia de la entidad. Este científico alemán, nacido en una rústica y plácida aldea cercana al mar báltico, en Neustrelitz, se interesa desde el principio por la psiquiatría. En 1876 realizó un curso en el laboratorio de psicología experimental de Wilhelm Wundt (creador de la psicología experimental), en Leipzig, y trabajó como asistente de Franz von Rinecker en el hospital psiquiátrico de la Universidad de Würzburg, siendo todavía estudiante; además, concuerda con las propuestas de Morel sobre la psicosis en la adolescencia y su comportamiento extraño, con delirios, alucinaciones y tendencia a empeorar, llamada demencia precoz⁴⁰ y conceptualizada por Hecker como hebefrenia.

Kraepelin, en la 5ª edición de su *Lehrbuch* (1896), denomina a la esquizofrenia con el término “dementia praecox”—más próxima a la hebefrenia de Hecker que a la “démence précoce” de Morel—, que agrupa junto a la “katatonie” y la “dementia paranoides”, las cuales fueron finalmente consideradas una sola enfermedad, reuniendo bajo un mismo epígrafe «procesos de deterioro».^{29,41,42} En la 6ª edición (1899), como es sabido, Kraepelin estableció entonces dos grandes grupos de psicosis endógenas, diferenciando la esquizofrenia de la psicosis maniaco-depresiva, e indica que esta última tenía mejor pronóstico; la define como: «[...] una enfermedad orgánica propia de la juventud que presenta sintomatología polimorfa que provoca demencia».^{7,10,21,43–46}

Este científico identifica tres subgrupos: paranoide, catatónica y hebefrenia; por otra parte, su sistema de clasificación se impuso prácticamente desde la promulgación, distinguiendo claramente las psicosis exógenas y endógenas; posteriormente Eugen Bleuler lo completa y perfecciona, sustituyendo el concepto de “dementia praecox” por “esquizofrenia”.^{1,47,48}

Eugen Bleuler (1857-1939) nació en Zollikon, cerca de Zurich. Introdujo el término “esquizofrenia” para sustituir al de “demencia precoz”, planteado por Kraepelin. Fue profesor de Psiquiatría en la Universidad de Zúrich y director de la Clínica Burgholzli. Bajo su

firma, en el Manual de Psiquiatría de Aschaffenburg, apareció “Demencia Precoz o el grupo de la Esquizofrenia”,⁴⁹ libro basado en amplios reportes seleccionados durante la dirección de Bleuler en el Hospital Cantonal de Rheinau (1886-1898).⁵⁰ Para Bleuler, el síntoma específico es la alteración de los procesos del pensamiento, que pierden la conexión asociativa; hay entonces un split (disociación); es el síntoma típico y dicta el nombre de la enfermedad, a la que llamó esquizofrenia, que significa mente dividida (mente escindida), poniendo un énfasis mayor en la fragmentación de la personalidad que en la evolución; además, refiere que esta enfermedad tiene entre sus síntomas más destacados las cuatro A: autismo, ambivalencia, asociaciones laxas y afecto incongruente.^{1,10,29,42}

Bleuler considera las formas clínicas dadas por Kraepelin: hebefrenia, catatonía y forma paranoide, añadiendo la esquizofrenia simple descrita por Otto Diem en 1904.⁵¹ Refiere que la cronicidad, determinada por la presencia de síntomas secundarios, produce el estado terminal y su correlato orgánico: la atrofia cerebral.

La influencia psicoanalítica recibida desde Jung ha tenido una limitada importancia en la teoría de la esquizofrenia. Bleuler explica que el inicio de la psicosis entre los 15 años y 25 años, es debido al estrés sexual que ocurre a esa edad, y que la exacerbación de complejos puede iniciar y agravar episodios, pero también las influencias psicológicas pueden ayudar a la remisión clínica. Bleuler se inclinó a aceptar la incurabilidad esquizofrénica.^{7,21,25,52}

Después de un siglo en que Eugen Bleuler le diera el nombre de esquizofrenia a esta compleja entidad mental, aún continúa con total vigencia; entre sus aportes más significativos está el énfasis que realiza en la clínica psiquiátrica, observando que esta entidad, en su psicopatología, puede ser un continuo en un individuo con una personalidad esquizoide, presentarse los síntomas latentes de este trastorno, hasta conformarse la psicopatología que la identifica, sin obviar su contexto social. Por otra parte, aportó una nueva dimensión psicológica de la esquizofrenia, creando las bases en el tratamiento psicológico y psi-

cosocial, e implementando la alianza terapéutica: psicoeducación y rehabilitación.^{48,53,54}

Alfred Erich Hoche (1865-1943) nació en Alemania. En 1912 publica *Die Bedeutung der Symptomenkomplexe in der Psychiatrie*, en el que expone su concepto de reacción biológica y su teoría de los síndromes preformados, refiriendo que las causas de las enfermedades psíquicas hacen que eclosionen de su estado latente ciertos mecanismos psíquicos de reacción psicótica, que existen preformados en la constitución psicosomática del individuo.

Si analizamos la propuesta de Hoche, la cual tiene cierta similitud con la predisposición o vulnerabilidad que muestra un individuo a presentar un trastorno esquizofrénico, una vez que su organismo esté sometido a un estrés al cual no puede enfrentar y hacen que ocurran manifestaciones clínicas de este trastorno.²⁹

Adolf Meyer (1866-1950) nació en Suiza. Emigró a los Estados Unidos en 1892, donde trabajó como neurólogo, neuropatólogo y psiquiatría. Creyó que la enfermedad mental resulta de la disfunción de la personalidad, más que una patología del cerebro, considerando que se debía a una reacción, un ambiente patógeno cuyo síndrome llamó “parergasia” y, al mismo tiempo, una estructura en la que se mezclan la organogénesis y la psicogénesis.²⁹ Adolf Meyer es conocido también por introducir el término “higiene mental”, que se entiende como la posibilidad de alcanzar y mantener la salud mental. Por sus aportes es considerado el padre de la terapia ocupacional, creyendo que el trabajo es una influencia positiva en la salud del enfermo mental.⁵⁵

Jacob Kasanin, psiquiatra de origen estadounidense, publicó en 1933 un trabajo denominado “The acute schizoaffective psychosis” (“Psicosis esquizoafectivas agudas”),⁵⁶ introduciendo el término “esquizoafectivo” y describiendo síntomas de siete pacientes jóvenes adultas: reconoció una labilidad emocional grave, mezcla de síntomas esquizofrénicos y afectivos, una grave distorsión de la percepción del mundo exterior y la presencia de impresiones sensoriales falsas.^{1,57}

El danés Gabriel Langfeldt publica en 1939 *The Schizophreniform states*, distinguiendo el proceso esquizofrénico el cual significa para él,

tener una edad de inicio temprano, una gran desorganización mental y un curso irremisible hacia el deterioro; por otra parte, señaló que la reacción esquizofrénica consiste en un cuadro menos severo, con una personalidad premórbida más adecuada, mejor ajuste social y laboral y capaz de remitir parcial o totalmente sin conducir a un deterioro progresivo.

Paul Hosh (1902-1964) y Phillip Polatin (1905-1980), en el artículo "Psychiatric Quarterly" (1949) introducen el término "pseudoneurótica" para designar a un tipo de esquizofrenia, en la que el trastorno del pensamiento no era tan sobresaliente, pero se mostraba con un frente de síntomas ansiosos que podían hacer pensar en una neurosis de ansiedad que no evolucionaba como ella, con anormalidades esquizofrénicas del pensamiento y en las reacciones emocionales.^{1,21,29}

Un gran aporte a la semiología provino de Klaus Conrad, quien publicara en 1954 *La esquizofrenia incipiente*, aún en vigencia, en la que describe la instauración de la idea delirante primaria, que se estructura a partir de la vivencia delirante primaria, dividiéndola en tres momentos: *trema*, *apofanía* y *anastrophé*. El *trema*, palabra que se toma del argot teatral, es el estado angustioso (humor delirante) que percibe el enfermo como a la espera de algo terrible y se une a sentimientos de extrañeza; la *apofonía* (percepción delirante) se establece cuando el sujeto le atribuye a una percepción real una significación anormal; la *anastrophé* es la instauración del delirio, cuando el individuo se siente centro del mundo.^{25,58}

Miguel Cabaleiro-Goas, en España, define esta entidad como síndromes psicóticos polimorfos y heterogéneos, de etiopatogenia somatósica múltiple, que conducen a los enfermos a un déficit psíquico; estos síndromes se unen por las características psicopatológicas que se expresan como "trastornos en la actividad del yo", y síntomas primarios hacia los cuales el paciente asume una actitud *sui generis*, que lo lleva a una alteración en su modo de existencia.⁵⁹

Henry Ey (1900-1977) fue un psiquiatra y psicoanalista francés, que dirigió un hospital psiquiátrico en Bonneval, Eure-et-Loir. Su concepción de la psiquiatría gravita alrededor del organodinamismo,

que intenta realizar una síntesis entre los síntomas psiquiátricos y los datos neurofisiológicos, para lo cual se basa en que la falla de una determinada función puede engendrar el desarrollo excesivo de otra adyacente. En 1950 publica su *Estudios sobre los delirios*, basado en su concepción organodinámica; posteriormente, en su libro *Manual de Psychiatrie*, define la esquizofrenia como «[...] una forma de existencia patológica que altera completamente el existir en el mundo y conduce progresivamente a la destrucción de sus relaciones con la realidad», lo que explica que se trata de una psicosis delirante crónica, caracterizándose por una transformación profunda y progresiva de la persona, quien cesa de construir su mundo en comunicación con los demás, para perderse en un caos imaginario.^{29,60}

La Clasificación Internacional de Enfermedades, en su 10ma. edición sobre los trastornos mentales⁶¹ y su comportamiento, y el Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM V),⁶² establecen pautas para el diagnóstico de la esquizofrenia (ver capítulo de criterios clínicos).

A pesar de los intentos por conceptualizar y establecer una clasificación que reúna los múltiples enfoques del trastorno esquizofrénico, como: los clínicos con Pinel, evolutivos según Keller, etiopatogénico expuesto por Kraepelin, matemáticos con los clúster, categoriales-dimensionales, organización neurológica según Jackson, respuesta al tratamiento y criteriológicos referidos por Kay y Andreasen, aún no se aprecia una clasificación que englobe el polimorfismo sintomático de este trastorno, por lo que cualquier tendencia a conceptualizar el trastorno esquizofrénico y a establecer un agrupamiento de los síntomas más relevantes, nos servirá de mucha ayuda para establecer una correlación clínico-terapéutica, con la certeza de que en el futuro, al definirse las causas que lo originan, la visión clínica de este trastorno será diferente al actual y posibilitará un mejor abordaje terapéutico.

Referencias bibliográficas

- [1] Navarro Ferragud SA. Entrenamiento de habilidades sociales con pacientes esquizofrénicos: Validación de un programa para pacientes crónicos. [Tesis Doctoral]. Valencia, España: Universidad de Valencia; 2009
- [2] Grammaticos PC, Diamantis A. Useful known and unknown views of the father of modern medicine, Hippocrates and his teacher Democritus. *Hell J Nucl Med* [En línea] 2008 Jan-Apr; 11(1): [2 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18392218.html>. Consultado Marzo 13, 2013.
- [3] Hipócrates.2010; [24pantallas]. Disponible en: URL: <http://es.wikipedia.org/wiki/Hipocrates.html>. Consultado Marzo 8, 2013.
- [4] Val-Bernal JF, Garijo MF. Hipócrates y su vigencia en la anatomía patológica actual. *Rev Esp de Patología* [Seriada en línea] 2003; 36 (1): [9 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.patologia.es/volumen36/vol136-num1/36-1n14.html>. Consultado Marzo 18, 2013.
- [5] Cos H. Biografía de Hipócrates de Cos, llamado el grande.2002; [3 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.biografica.info/biografia-de-hipocrates-de-cos-llamado-el-grande-1168.html>. Consultado Diciembre 28, 2010.
- [6] Bockler D. "Hippocratic medical rounds". 1996; [7pantallas]. Disponible en: URL: http://www.accessexcellence.org/AE/AEC/AEF/1996/bockler_medical.php. Consultado Marzo 13, 2013.
- [7] Alexander FG, Selesnick Sheldon T. Historia de la Psiquiatría. Barcelona, España: Editorial Expaxs; 1970. p. 53-340.

- [8] Avendaño C. Neurociencia, neurología, y psiquiatría: Un encuentro inevitable. Rev de la Asoc Esp de Neuropsiq [Seriada en línea] 2002 Jul-Sept; [24pantallas]. Disponible en: URL:http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-57352002000300005&script=sci_arttext.html. Consultado: Marzo 25, 2013.
- [9] García-Albea Ristol E, Arateo de Capadocia (siglo II d. C.) y las primeras descripciones neurológicas. 2002; [2pantallas]. Disponible en: URL:<http://www.infodoctor.org:8080/uid=19291658.html>. Consultado Febrero 18, 2011.
- [10] Hossein Fatemi S, Clayton Paula J. The Medical Basis of Psychiatry. En: Hossein Fatemi S. Schizophrenia. New York, USA: Editorial Humana Press; 2008. p.96.
- [11] Durmia E. Aretaeus de Capadocia. 2001; [2 pantallas]. Disponible en: URL:<http://novaromahispania.blogspot.com/2007/12/aretaeus-de-capadocia.html>. Consultado Febrero 18, 2011.
- [12] Kramer E. 2012; [3 pantallas]. Disponible en: URL:http://es.wikipedia.org/wiki/Enrique_Kramer.html. Consultado Marzo 8, 2013.
- [13] Sprenger J. 2012 [3 pantallas]. Disponible en: URL:http://es.wikipedia.org/wiki/Jakob_Sprenger.html. Consultado Marzo 8, 2013.
- [14] Torres-Ruiz. Locura, esquizofrenia y sociedad: Sociedad. 2004 [5 pantallas]. Disponible en: URL:<http://depresionansiedad.petoruma.com/articulo4.php>. Consultado Febrero 18, 2011.
- [15] Historia de la psiquiatría: Sociedad. 2010 [4 pantallas]. Disponible en: URL:<http://www.monografias.com/trabajos11/hispsiq/hispsiq.shtml>. Consultado Febrero 18, 2011.

- [16] Mora G. "On the 400th anniversary of Johann Weyer's "De praestigiis daemonum-Its significance for today's psychiatry". *The American Journal of Psychiatry* 1963 Nov; 120 (5): 417-28.
- [17] Willis T. Thomas Willis the founder of clinical neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* [Seria da en línea] 2004; 5(4): [4 pantallas]. Disponible en: URL:<http://www.nature.com/nrn/journal/v5/n4/full/nrn1369>. Consultado Diciembre 28, 2010.
- [18] Isler HE. The circle of Willis. En: Isler H E. *Neurological Eponyms*. New York, Estados Unidos: Oxford University Press; 2000. p. 57-62.
- [19] Hughes JT. Thomas Willis 1621-1675: His life and work. New England. *Journal of Medicine*; 1993. p. 816-7.
- [20] Symonds C. "Thomas Willis, F.R.S. (1621-1675)". *Notes and Records of the Royal Society of London* 1960; 15: 91-7.
- [21] Historia de la esquizofrenia [en línea]. 2002; [3 pantallas]. Disponible en: URL:<http://www.buenastareas.com/ensayos/Historia-DeEsquizofrenia/125947.html>. Consultado Febrero 18, 2011.
- [22] Willis T. De Wikipedia, la enciclopedia libre. [en línea] 2006; [2 pantallas]. Disponible en: URL: http://es.wikipedia.org/wiki/Thomas_Willis.html. Consultado Febrero 18, 2011.
- [23] Garrabe J. La psiquiatría de la persona. *Salud Ment* [en línea] 2009 Sep-Oct;32(5): [8 pantallas]. Disponible en: URL:<http://www.scielo.org.mx/pdf/sm/v32n5/v32n5a1.pdf>. Consultado: Marzo 21, 2013.
- [24] Pinel P. Historia de la Psiquiatría, Philippe Pinel [en línea] 2010; [3 pantallas]. Disponible en: URL:<http://www.psicomundo.org/otros/pinel.htm>. Consultado Diciembre 28, 2010.

- [25] Esquizofrenia. De Wikipedia, la enciclopedia libre [en línea] 2011; [2 pantallas]. Disponible en: URL:<http://es.wikipedia.org/wiki/Esquizofrenia.html>. Consultado Febrero 18, 2011.
- [26] Pinel P. *Traité médico philosophique sur l'aliénation mentale*. París, Francia: Editorial Brosson; 1809. p. 12.
- [27] Carofile A. La obra de Jean Etienne Esquirol (1772–1840) (2da Parte). Alcmeon, *Rev Arg de Clín Neuropsiq* [en línea] 1997; 2 (1): [2 pantallas]. Disponible en: URL:http://www.alcmeon.com.ar/6/22/a22_04.htm. Consultado: Marzo 21, 2013.
- [28] Mesa Castillo S. Aspectos Biopsicosociales de la Esquizofrenia. *Rev Hosp Psiquiátrico de la Habana* [en línea] 2010; 7(1): [14 pantallas]. Disponible en: URL:<http://www.revistahph.sld.cu/hph0110/hph10110.html>. Consultado: Marzo 21, 2013.
- [29] Shorter E. *A Historical Dictionary of Psychiatry*. New York, Estados Unidos: Editorial Oxford University Press; 2005. p. 121-2.
- [30] Esquirol JE. Jean Etienne D, Esquirol [en línea] 2010; [2 pantallas]. Disponible en: URL:<http://www.arespsi.com.ar/psicopato/esquirol.html>. Consultado Diciembre 28, 2010.
- [31] Esquirol JE. De Wikipedia, la enciclopedia libre [en línea] 2011; [5 pantallas]. Disponible en: URL:http://es.wikipedia.org/wiki/Jean_%C3%89tienne-Dominique_Esquirol.html. Consultado Febrero 18, 2011.
- [32] Jean-Étienne-Dominique Esquirol. *Encyclopædia Britannica* [en línea] 2011: [3 pantallas]. Disponible en: URL:<http://www.britannica.com/EBchecked/topic/192803/Jean-Etienne-Dominique-Esquirol.html>. Consultado 18 Febrero, 2011.

- [33] Esquirol E. "Délire" en "Dictionnaire des Sciences Médicales, par une Société de Médecins et Chirurgiens". París, Francia: Editions Panckoucke; 1814. p. 251-9.
- [34] Esquirol E. Tratado completo de las enajenaciones mentales consideradas bajo su aspecto médico, higiénico y médico-legal. Madrid, España: Imprenta del Colegio de sordomudos; 1847. p. 67.
- [35] Noyes A, Kolb L. Psiquiatría Clínica Moderna, 2da. Reimpresión. México: La Prensa Médica Mexicana; 1965. p. 416-51.
- [36] Ciafardo R. Psiquiatría. Buenos Aires, Argentina: Librería Científica Vallardi; 1958. p. 175-207.
- [37] Zilboorg G. Historia de la Psicología Médica. Buenos Aires, Argentina: Editorial Psique; 1968. p. 301-528.
- [38] Evans K, McGrath J, Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandanavica* 2003; 107(5): 323-30.
- [39] Heinrichs RW. Historical origins of schizophrenia: two early madmen and their illness. *J Hist Behav Sci* 2003; 39(4): 63-70.
- [40] Pardo V. Introducción a la esquizofrenia. *Rev Psiq Urug* 2005 Jul; 69 (1): 71.
- [41] Novella Enric J, Huertas R. El Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una Aproximación a la Historia de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud* [en línea] 2010; 21(3): [21pantallas]. Disponible en: URL:<http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci.arttext&pid=S113052742010000300002&lng=es.html>. Consultado Marzo 9, 2013.
- [42] Maj M, Sartorius N. Schizophrenia. En: Pull Charles B. *Diagnosis of Schizophrenia*. Second "ed". Chichester, England: Editorial John Wiley & Sons Ltd; 2002. p .1.

- [43] Emil Kraepelin. WorLingo [en línea] 2011; [2 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.worldlingo.com/ma/enwiki/es/Emil.Kraepelin.html>. Consultado Febrero 18, 2011.
- [44] Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. Neurol Psychiatr 1920; 62: 1-29.
- [45] Heckers S. Making progress in schizophrenia research. Schizophr Bull 2008; 34:591-4.
- [46] Berrios GE, Hauser R. The early development of Kraepelin's ideas on classification: a conceptual history. Psychol Med 1988;18: 813-21.
- [47] Kraepelin E (1856-1926). Historia de la medicina. Biografías [en línea] 2011; [3pantallas]. Disponible en: URL:<http://www.historiadelamedicina.org/kraepelin.html>. Consultado Febrero 18, 2011.
- [48] Heckers S. Bleuler and the Neurobiology of Schizophrenia. Schizophr Bull 2011; 37 (6): 1131-5.
- [49] McGlashan Thomas H. Eugen Bleuler: Centennial Anniversary of His 1911 Publication of Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. Schizophr Bull 2011; 37 (6):1101-3.
- [50] Joos-Bleuler T. Being a Member of the Bleuler Family. Schizophr Bull 2011; 37 (6):1115-7.
- [51] Zilboorg G. Historia de la Psicología Médica. Buenos Aires, Argentina: Editorial Psique; 1968. p. 301-528.
- [52] Bleuler M. "Eugen Bleuler and schizophrenia". The British Journal of Psychiatry 1984; 144: 327-8.
- [53] Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. Arch Gen Psychiatry 1999; 56:781-7.
- [54] Pardo V. Introducción a la esquizofrenia. Rev Psiq Urug 2005 Jul; 69 (1):71.

- [55] Meyer A (psiquiatra)[en línea] 2012; [2 pantallas]. Disponible en: URL: [http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Adolf_Meyer_\(psiquiatra\)&oldid=64437553.html](http://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Adolf_Meyer_(psiquiatra)&oldid=64437553.html). Consultado Marzo 18, 2013.
- [56] Kasanin J. The acute schizoaffective psychoses. *Am J Psychiatry* 1933; (13): 97-126.
- [57] Kasanin, AJ. Lenguaje y pensamiento en la esquizofrenia. Buenos Aires, Argentina: Editorial Paidós; 1958. p. 17-9.
- [58] Conrad K. La esquizofrenia incipiente. Ávila, España: Editorial Alhambra; 1961. p. 9- 207.
- [59] Cabaleiro Goas M. Concepto y delimitación de las psicosis esquizofrénicas. Madrid, España: Editorial Paz Montalvo; 1961. p. 15-42.
- [60] Ey H. Tratado de psiquiatría. 8va ed. Barcelona, España: Editorial Toray Masson; 1978. p. 457-530.
- [61] López-Ibor A, Juan J. Clasificación internacional de los trastornos mentales y del comportamiento: Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud, 10 ed. Madrid, España: Editorial Meditor, S.A; 1992.p.115-25.
- [62] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association; 2013. p. 87-122.

2

Epidemiología de la esquizofrenia

Existen razones suficientes para considerar al trastorno esquizofrénico entre los trastornos psiquiátricos, como una de las entidades que mayor interés reviste en la investigación epidemiológica. En primer lugar, la esquizofrenia representa un paradigma entre los trastornos psicóticos, existiendo múltiples enfoques en su etiopatogenia para tratar de explicar su origen; en segundo lugar, por lo frecuente que ocurre el trastorno y las limitaciones que produce en las relaciones interpersonales y en su adaptación creadora al medio social.

Resulta entonces un trastorno mental que comienza en edades tempranas de la vida, con un curso continuo en su evolución. Debido al alto costo social, laboral, económico y familiar que genera esta entidad psiquiátrica, las entidades sanitarias necesitan conocer con certeza su prevalencia e incidencia, para así poder planificar sus costos.

Múltiples estudios se han realizado en diferentes latitudes, con el objetivo de analizar el comportamiento del trastorno esquizofrénico.

Los resultados demuestran que los datos no son afines y al parecer se debe a las contradicciones que existen en el diagnóstico y a que casi nunca se establezcan entrevistas preelaboradas (SCAN) u otro tipo de metodología estandarizada. Influyen, además, las características que presente el examinador y las peculiaridades de la cultura de cada país, lo que ha dado como resultado que es más frecuente el diagnóstico de trastornos afectivos en Europa y el de trastornos esquizofrénicos en América.

Debido a la inexistencia de un criterio unánime sobre el número de pacientes que padece esta enfermedad, tomaremos cifras de estudios pilotos realizados en diferentes países, cuyo consenso general indica que la prevalencia (población que padece la enfermedad) de la esquizofrenia oscila entre 1 % y 1,5 %, ¹⁻⁸ y la incidencia (número de casos nuevos que aparecen en un determinado período de tiempo) varía de 0,3 a 1,2 por diez mil habitantes por año.

En estudios llevados a cabo por Häfner y colaboradores, en 1997, se refiere un rango de oscilación entre 0,3 % y 3,7 %. Según el National Institute of Health, que patrocinó el Epidemiologic Catchment Area (ECA), dos tercios de los pacientes esquizofrénicos diagnosticados necesitan ser hospitalizados y solo la mitad reciben tratamiento a pesar de la gravedad de los síntomas.⁹ En análisis sistemáticos, algunos autores han sugerido que objetivamente estas cifras oscilan con menor proporción: alrededor de 7 a 8 por cada 1 000 personas se verán afectadas, demostrándose que la prevalencia de la esquizofrenia varía en los países que han sido objeto de estudios epidemiológicos.^{9,10}

Este trastorno, a pesar de presentar una prevalencia de 1 % a 1,5 %, consume aproximadamente de 1,6 % a 2,6 % del total de los costos en salud de los países occidentales. Por ejemplo, en Estados Unidos alrededor de 1 % de la población padece de esquizofrenia y los costos directos o indirectos se aproximan a 33 billones de dólares, lo que representa alrededor de 2,5 % del costo de salud en esa nación, ocupando más de 25 % de las camas en los hospitales psiquiátricos. En el año 2002 el gasto por esta enfermedad, en ese país, se estimó en 62,7 billones de dólares.^{11,12}

En un estudio realizado en São Pablo (Brasil) se estableció que en 1998 el costo causado directamente por la esquizofrenia fue de 191 781 327 dólares, lo que equivalía a 2,2% del total de los gastos en salud.^{13,14} Otros estudios refieren que el costo anual total de la esquizofrenia, para países de Latinoamérica y el Caribe, es de 1,81; para África, 0,47; para Europa, 1,32 y para el sur de Asia, 0,52, cifras dadas en millones de dólares por millón de personas. En México se concluyó que el costo anual promedio de atención médica de la esquizofrenia es de 1 230 millones de dólares.¹⁵

Además de lo expuesto, y debido al propio curso en su evolución y al deterioro que puede generar este trastorno con la imposibilidad de ser competitivo laboral y socialmente, ha demostrado que los comportamientos de las tasas de desempleo de los pacientes con este trastorno pueden alcanzar entre un 70 % y 80 % en los casos graves; se calcula que los pacientes esquizofrénicos constituyen 10 % de los que presentan una invalidez permanente.

2.1 Edad y sexo

No existe diferencia significativa de la prevalencia del trastorno esquizofrénico entre el hombre y la mujer; no obstante, los hombres debutan a una edad que oscila entre 15 años y 25 años, mientras que las mujeres lo hacen 10 años después, aproximadamente entre los 25 años y 35 años.^{3,7,16} Este retraso medio, que puede oscilar de 3 a 10 años, al parecer está dado por el efecto protector de los estrógenos. Otros estudios refieren que la edad de aparición del primer brote ocurre a los 26 años;¹⁷ del mismo modo, el inicio antes de los 10 años y después de los 50 años no es frecuente.^{8,19} Un debut en edades más tempranas, cuando se establece la sintomatología clínica sobre una personalidad inmaduras y el curso continuo del cuadro clínico, hace que los hombres se deterioren más que las mujeres, por lo que ellas van a tener mejor funcionamiento social.¹¹ Estudios realizados por Lieberman señalan que la esquizofrenia aumenta con la edad.^{20,21}

2.2 Estado civil

Se aprecia que entre las personas que ingresan por primera vez en los hospitales con el diagnóstico de esquizofrenia, existe un alto porcentaje de solteros, separados, divorciados o viudos.^{2,9,22,23} Debido a la enfermedad, que implica marcada dificultad para establecer relaciones interpersonales y con tendencia al aislamiento, estas personas son propensas a quedarse solteros o si se casan, por la incapacidad de afrontar las responsabilidades y obligaciones propias del matrimonio, se producen con mayor frecuencia separaciones y divorcios.²⁵

2.3 Formas clínicas

Las formas clínicas también tienen sus peculiaridades según la región geográfica. Se ha podido apreciar que en los Estados Unidos es más frecuente la esquizofrenia paranoide; en Brasil, África y Japón, la hebefrenia o desorganizada; y en Asia, la forma simple.

2.4 Estacionalidad del nacimiento

Múltiples estudios realizados desde la segunda mitad del siglo XX en Australia, Dinamarca, España, Polonia y países del Lejano Oriente, demuestran que las personas nacidas en el invierno y a principios de la primavera, en el hemisferio norte, y los nacidos durante los meses de julio a septiembre en el hemisferio sur, son más propensas a padecer de esquizofrenia, con respecto a la población general.

Los resultados de algunas investigaciones sugieren que los factores ambientales, entre los que se destacan los agentes infecciosos en la etapa gestacional,^{2,25-27} como ente causal, puede resultar un factor de riesgo de un hijo de padecer un trastorno esquizofrénico. Además, ha quedado demostrado, que en esta etapa estacional (invierno y a principios de la primavera), ocurre un incremento de las enfermedades víricas, una de las más conocidas es la rubéola, la cual puede ocasionar daños permanentes en el sistema nervioso del feto.

Por otra parte, se han realizado estudios y se ha constatado que el virus de la influenza en el embarazo se asocia a la aparición del trastorno esquizofrénico,²⁸ porque el virus de la influenza en la madre^{7,25} aumenta el riesgo de esquizofrenia en el bebé por nacer;²⁹⁻³¹ en otros estudios realizados en fetos de madres esquizofrénicas en el segundo trimestre del embarazo, ha sido comprobado a través de microscopia electrónica, la presencia del virus herpes simple 132 y ^{2,33} responsable de la aparición de alteraciones dermatoglíficas, como defectos en la cabeza, pelos, ojos, boca, manos y pies, por lo que confirma que este virus puede afectar la migración normal de las neuronas del feto, durante el segundo trimestre del embarazo.

2.5 Tasas de reproducción, enfermedades médicas y suicidio

El advenimiento de los neurolépticos de segunda generación, la desinstitucionalización de los pacientes con un trastorno esquizofrénico, y la mejoría asociada también a técnicas de rehabilitación y recursos comunitarios, ha implicado que aumente la tasa de matrimonios entre las personas esquizofrénicas y, por tanto, la tasa de nacimientos de hijos de esquizofrénicos no es ajena a la parentalidad. Existen estudios en algunos países, como el realizado en Gran Bretaña, que señalan que la mayoría de las mujeres con un trastorno esquizofrénico en edad fértil son madres; otro estudio (2004), pero en España, indica que las pacientes con trastorno esquizofrénico tienen una fertilidad y fecundidad similar o superior, con respecto a la población general.³⁴

Con respecto a la población en general, la tasa de mortalidad por accidentes y causas naturales de los pacientes con un trastorno esquizofrénico es superior, lo que pudiera explicarse a partir del reto que constituye el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades médicas³⁵ y la vulnerabilidad de estos pacientes a la presencia de factores de riesgos metabólicos, como: dislipemia, diabetes, aumento de peso, aumento de la presión arterial y enfermedades cardiovasculares. Todo lo expuesto ha sido comprobado mediante estudios que señalan hasta

40 % de los pacientes con estos factores comórbidos, lo que pudiera estar relacionado con la propia enfermedad, el estilo de vida, los tratamientos antipsicóticos y la pobre percepción de la salud física que ellos tienen,^{22,36-41} para los cuales en muchos casos existe un infradiagnóstico, con un porcentaje de muertes prematuras muy superior a la población en general.^{2,22,43,44}

El suicidio es, sin dudas, uno de los actos más desgarradores y dramáticos que puede realizar un ser humano. No siempre la conducta suicida está relacionada con un trastorno mental. En el trastorno esquizofrénico se revelan las tasas más altas de esta embarazosa problemática. Pensemos en la encrucijada que se encuentra un paciente cuando decide terminar con su existencia; y lo cierto es que ello sucede con elevada frecuencia en pacientes esquizofrénicos. Se conoce que alrededor de un 40 % a 50 % de los pacientes esquizofrénicos intentan un acto suicida en algún momento de su enfermedad, y alrededor de 10 % a 15 % lo consuman. La explicación pudiera estar relacionada con la conciencia del efecto devastador de la enfermedad, los síntomas que lo pueden llevar a este acto (alucinaciones, delirios, cuadros depresivos asociados), el comienzo del trastorno en etapas tempranas de la enfermedad, las recaídas frecuentes, el desempleo y las causas que normalmente están implicadas en el resto de la población.^{2,11,13,14,24,45-47}

Con respecto al lugar de residencia, existen observaciones de que la probabilidad de que un individuo padezca esquizofrenia es más alta en la ciudad, debido a que existe mayor posibilidad de coincidir dos enfermos como pareja y tener descendencia, siendo esto dos veces mayor en relación con regiones poco pobladas. También se relaciona el estrés que existe en las ciudades, lo cual debe enfrentar estos individuos, que está asociado a la vulnerabilidad que presentan en los mecanismos psicológicos para enfrentarlo, presentándose con mayor intensidad en la ciudad que en zonas rurales.^{1,26,27}

2.6 Criminalidad

En numerosos artículos sensacionalistas se asocia el trastorno esquizofrénico con crímenes y transgresiones sociales de todo tipo, como parafilias (violaciones, fetichismo, cleptomanía, pedofilia, exhibicionismo), robos y agresiones a personas, entre otros delitos; la frecuencia con que ocurren en estos enfermos está relacionada con alteraciones cognitivas como delirios, alucinaciones u otras distorsiones de la realidad, las cuales movilizan afectiva y conductualmente al enfermo, o también con el deterioro cognitivo, matizado con síntomas defectuales, y la disminución de capacidades intelectuales que implican al paciente presente conductas primitivas, sin la objetividad para su contención, y lo conducen a cometer transgresiones sociales.¹⁴

No obstante, los pacientes con este tipo de trastorno están exonerados de cumplimiento de internamiento en prisión, siempre que el acto de transgresión social en que estén implicados se relacione con manifestaciones psicopatológicas al momento de cometer la transgresión, inadecuada e incongruente socialmente.⁴⁸

Es bueno aclarar que los delitos obedecen a causas multifactoriales, siendo más frecuentes en pacientes con trastornos de personalidad antisocial, personalidades inmaduras que no posean control de los impulsos, estados maniformes de los trastornos afectivos, cuadros demenciales o con lesiones en el sistema nervioso central, e individuos que posean abuso de sustancias que modifiquen las funciones psíquicas, entre otros.⁴⁹

2.7 Cultura y condiciones socioeconómicas

Se describe el trastorno esquizofrénico en todas las culturas y grupos socioeconómicos, aunque según estudios de países del primer mundo es más frecuente en grupos de menores posibilidades económicas¹³ o puede ser consecuencia de enfermedad, incapacidad o incompetencia social, por lo que son más vulnerables los de marcada po-

breza e indigencia, con una mayor tendencia a ser discriminados y explotados.^{34,51}

Esta observación se explica por la hipótesis de causa social “downward drift”, la cual refiere que las personas descienden o provienen de grupos inferiores y fracasan en los intentos de ascenso a grupos de clases superiores; además, el estrés que genera la competencia y la dinámica de las sociedades industrializadas pudiera ser un catalizador para que se produzca la enfermedad en los grupos menos favorecidos, hipótesis que ha sido estudiada en los inmigrantes recién llegados a países desarrollados, apreciándose una vulnerabilidad a padecer esta enfermedad; los defensores de estos elementos culturales se basan en que existen culturas más esquizofrenizantes que otras; además, los inmigrantes suelen tener una red de apoyo deficiente, a lo que se debe sumar la limitante social por el desconocimiento del idioma.^{2,26,51}

En el Sanatorio San Juan de Dios de La Habana, institución en la que laboro, la esquizofrenia es el sexto trastorno mental que más se atiende en consulta externa, el segundo que demanda más ingresos y el primero en ocupar las camas del servicio de larga estancia (tabla 2.1).

Cuadro 2.1: Consulta externa e ingresos de los diferentes trastornos mentales (2007-2014), en el Sanatorio San Juan de Dios

Trastornos psiquiátricos	Casos vistos en consultas ext.	%	Ingresos	%
Trastornos depresivos	1 567	32,26	347	32,30
Deterioro cognitivo	839	17,27	57	5,30
Dependencia alcohólica	382	7,86	49	4,56
Disritmia cerebral	358	7,37	82	7,63
Trastorno afectivo mixto	231	4,75	95	8,84
Trastorno esquizofrénico	197	4,05	163	15,17
Otros	1 283	26,41	281	26,16
Total	4 857	100	1 074	100

Fuente: Anuario estadístico del Sanatorio San Juan de Dios

Entre los diagnosticados con un trastorno esquizofrénico en el Sanatorio San Juan de Dios, la edad de comienzo en los hombres fue de 22,3 años y 29,5 años en las mujeres, cifras que coinciden con las que

se reportan internacionalmente en relación con el retraso del debut de esta entidad en la mujer entre 6 años y 10 años, con respecto a los hombres, explicación que señalan algunos autores, y que es debido al efecto protector de los estrógenos (tabla 2.2).

En nuestra institución se aprecia que entre las formas clínicas del trastorno esquizofrénico, el tipo paranoide es la que se presenta con un número mayor de casos: de 106 pacientes hombres se manifiesta en 73,5 % y de 91 mujeres, en 74,72 %; además, en la tabla 2.2 se muestra el comportamiento del resto de los subtipos del trastorno esquizofrénico, evidenciándose que su distribución no establece un predominio absoluto de una variedad clínica específica (tabla 2.2).

Cuadro 2.2: Edad de comienzo del trastorno esquizofrénico, según sexo, en los diferentes subtipos (2007-2014), en el Sanatorio San Juan de Dios

Tipo de trastornos esquizofrénicos	Hombres	Edad de comienzo	Hombres %	Mujeres	Edad de comienzo	Mujeres %
Tipo paranoide	78	25,9	73,58	68	30,3	74,72
Tipo desorganizado	6	24,6	5,66	2	28,9	2,19
Tipo catatónico	2	24,3	1,88	2	29,7	2,19
Tipo indiferenciado	5	23,5	4,71	7	31,7	7,69
Tipo residual	11	17,4	10,37	9	32,1	9,89
Tipo mixta	4	18,1	3,77	3	24,4	3,29
Total	106	22,3	100	91	29,51	100

Fuente: Anuario estadístico del Sanatorio San Juan de Dios

En cuanto a la raza, según la muestra tomada y analizada del Anuario estadístico del Sanatorio San Juan de Dios (2007-2014), no existieron diferencias significativas en su comportamiento. Con respecto al estado civil evidencia un comportamiento similar al reportado por diferentes estudios internacionales. En nuestra entidad se apreció que al inicio de la enfermedad muchos poseían parejas y des-

pués, en el decurso de 2 años a 5 años, podían encontrarse solteros o divorciados (tabla 2.3).

Cuadro 2.3: Comportamiento del estado civil de los pacientes con el diagnóstico de un trastorno esquizofrénico (2007-2014) en el Sanatorio San Juan de Dios

Estado civil N = 197	Al inicio	%	1 año	%	5 años	%
Casado	35	17,76	31	15,73	21	10,65
Acompañado	57	28,93	52	26,39	28	14,21
Soltero	63	31,97	68	34,51	92	46,70
Divorciado	42	21,31	46	23,35	56	28,42
Viudo	0	0	0	0	0	0

Fuente: Anuario estadístico del Sanatorio San Juan de Dios

Se realizó un análisis en cuanto a la estacionalidad del nacimiento, constatándose que nuestra entidad hospitalaria está enclavada en un país tropical, y la temperatura media oscila alrededor de 25°C - 27°C, apreciándose que los nacimientos ocurridos tanto en meses de invierno como de verano, tenían la misma probabilidad de padecer el trastorno.

Se realizó un análisis del grupo de pacientes esquizofrénicos atendidos en nuestro sanatorio entre el período 2007 y 2014, y se comprobó la posibilidad de la presencia del síndrome metabólico, relacionado con un incremento significativo en la aparición de diabetes mellitus, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, lo que puede llevar a la disminución de la supervivencia, por el aumento unas cinco veces de la mortalidad debido a estas causas, y en el cual la resistencia a la insulina constituye el mecanismo fisiopatológico básico; los resultados se comportaron como se presenta en la tabla 2.4, apreciándose un alto porcentaje del síndrome metabólico en los pacientes con un trastorno esquizofrénico.

Cuadro 2.4: Comportamiento del síndrome metabólico de los pacientes con el diagnóstico de un trastorno esquizofrénico (2007-2014), en el Sanatorio San Juan de Dios

Aspecto analizado del síndrome metabólico	Trastornos esquizofrénicos N=197	%
Hipertensión arterial	N = 69	35,02
Hiperglucemia en ayunas	N = 31	15,73
Colesterol	N = 46	23,35
Triglicéridos	N = 27	13,70

Fuente: Anuario estadístico del Sanatorio San Juan de Dios

En cuanto al comportamiento del suicidio en los pacientes con diagnóstico de un trastorno esquizofrénico en el sanatorio San Juan de Dios (2007-2014), se suicidaron dos pacientes de 197 en total, para 1,01%, por lo que las cifras no se comportaron como se muestran a nivel mundial; de los pacientes que consumaron su muerte, uno vivía solo y no se pudo conocer la situación que lo llevó a cometer el suicidio, y en el otro caso fueron las alteraciones sensorperceptuales el móvil para cometer el acto suicida.

Se evidenció en el análisis realizado sobre la cultura y las condiciones socioeconómicas del trastorno esquizofrénico, que tanto los pacientes bien instruidos y culturalizados, como aquellos que tengan algún tipo de déficit en esta esfera, así como los que viven en un medio rural o de la ciudad, presentan los mismos índices de incidencia y prevalencia del trastorno esquizofrénico.

Resumiendo lo expuesto en este capítulo, el trastorno esquizofrénico epidemiológicamente muestra el siguiente comportamiento:

1. La prevalencia del trastorno esquizofrénico representa 1% de la población mundial.

2. La incidencia del trastorno esquizofrénico varía según los estudios en diferentes países, oscilando de 0,3 a 1,2 por 10 000 habitantes.
3. Altos costos directos o indirectos para el sistema de salud y la familia.
4. No existe diferencia significativa de la prevalencia del trastorno esquizofrénico entre el hombre y la mujer.
5. Retraso medio en el inicio de la enfermedad entre 3 años y 10 años en la mujer con respecto a los hombres.
6. Alto porcentaje de solteros, separados, divorciados o viudos.
7. Predominio del trastorno esquizofrénico de las personas nacidas en el invierno y a principios de la primavera en el hemisferio norte, y los nacidos durante los meses de julio a septiembre en el hemisferio sur.
8. Aumento de las tasas de matrimonios y reproducción de los pacientes con un trastorno esquizofrénico en este siglo.
9. Mayor comorbilidad de enfermedades clínicas, síndrome metabólico y muerte de estos pacientes, con respecto a la población general.
10. El suicidio puede ocurrir en alrededor de 10% de los pacientes con trastorno esquizofrénico.
11. La probabilidad de un individuo de padecer esquizofrenia es más alta en la ciudad.
12. Curso continuo en su evolución y déficit del trastorno esquizofrénico en su funcionamiento psíquico.
13. Afectación negativa de la dinámica familiar, sumada a los costos hospitalarios por ingresos, su incapacidad para trabajar y su internamiento en época futura en instituciones de larga estancia.

Referencias bibliográficas

- [1] Salguero Jiménez L, Soraide J. Factores asociados para el desarrollo de la Esquizofrenia y su incidencia en pacientes del Hospital San Juan de Dios gestión 2012. *Revista Científica de Ciencia Médica* 2012; 15(2): 18-21.
- [2] Carrera Cachaza N. Estudio genético en esquizofrenia: análisis de variantes funcionales para la identificación de factores de predisposición [Tesis doctoral]. Galicia, España: Universidad de Santiago de Compostela; 2012
- [3] Núñez Copo AC, Rodríguez Chang JC. Caracterización de gemelos con esquizofrenia en el municipio de Santiago de Cuba. *Medisan* [Seriada en línea] 2010; 14(1): [9 pantallas]. Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S102930192010000100009&script=sci_arttext.htm. Consultado abril 12,2013.
- [4] Agustench C, Cabasés JM. Análisis y costes de utilización de servicios de la esquizofrenia en Navarra durante los tres primeros años de la enfermedad. *Anales Sis San Navarra* 2000; 23 (1): 83-93.
- [5] De Almeida JG, Kurita GP, Braga PE, de Mattos Pimenta CA. Chronic pain in schizophrenic patients: prevalence and characteristics. *Rep public health* 2010 mar; 26(3):591-602.
- [6] Forero Castro RM, Cortés Duque C, Sánchez Espinosa M, Corredor Rozo ZL. Anormalidades cromosómicas y esquizofrenia. *Rev colomb psiquiatr* [Seriada en línea] 2009; 38 (3): [21 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S003474502009000300011&script=sciarttext&tlng=pt.htm>. Consultado Abril 21, 2013.
- [7] Usall J, Coromina M. Género y esquizofrenia. *Rev Psiq Fac Med Barna* 2003; 30(5): 62-287.
- [8] Vyas NS, Patel NH, Puri BK. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry* 2011; 5: 3-14.

- [9] Esquizofrenia [En línea]. 2011 [Citado 2011 Feb 18]; [3 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.binasss.sa.cr/poblacion/esquizofrenia.htm>.
- [10] Frangou S, Murray RM. Schizophrenia. London, England: Editorial Martin Dunitz Ltd; 1996. p. 15-9.
- [11] Gerstein PS. Schizophrenia in Emergency Medicine [En línea]. 2010 [Citado 2011 May 16]; [3 pantallas]. Disponible en: URL:<http://emedicine.medscape.com/article/805988-overview.htm>. Consultado Abril 21, 2013.
- [12] Lalucat L, Anglés J, Aznar A, Bussé D, Carbonero M, Casañas R, “et al”. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Barcelona, España: Editorial Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. p.19-21.
- [13] Wilkinson R, Pickett K. Desigualdad. Un análisis de la (in)felicidad colectiva. Madrid, España: Editorial Turner Publicaciones SL; 2009. p.192.
- [14] Amezcuita Gómez L, Barrera P, Vargas Forero T. Prevalencia y factores asociados a la no adherencia al tratamiento farmacológico con antipsicóticos en pacientes adultos con esquizofrenia [Tesis de grado para optar por el título de especialización en Epidemiología]. Bogotá, Colombia: Universidad del Rosario-Universidad CES Facultad de medicina y ciencias de la salud especialización en epidemiología; 2012
- [15] Cabello Rangel H, Díaz Castro L, Arredondo A. Costo-efectividad de intervenciones para esquizofrenia en México. Salud Ment [Seriada en línea] 2011mar-abr; 34 (2): [10 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S018533252011000200002&script=sciarttext&tlng=pt.htm> Consultado abril 12,2013.
- [16] Suárez Beltrán MF. Validación de la escala SQLS para medir la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en Colombia [Tesis de Especialista en psiquiatría]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2012

- [17] Vázquez-Barquero JL, Cuesta Núñez MJ, Herrera CS, Gaité L, Arenal A. The Cantabria first episode schizophrenia study: a summary of general findings. *Acta Psychiatr Scand* 1995; 91(3):156-62.
- [18] Villero Luque S, González-Molinier M, Vivero Poveda Á, García Bernardo E. Diagnóstico diferencial de psicosis de inicio a los 64 años con síntomas de tipo esquizofrenia. *Rev colomb psiquiatr [Seriada en línea]* 2009 Oct/Dec; 38 (4): [7 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S003474502009000400016&script=sciarttext&tlng=en.htm> Consultado Abril 5, 2013.
- [19] Don Carlos LL, Azcoitia I, García-Segura LM. Neuroprotective actions of selective estrogen receptor modulators. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34 (1):113-22.
- [20] Introducción a la esquizofrenia [En línea]. 2011 [Citado 2011 Feb 18]; [2 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.janssen.es/bgdisplay.jhtml?itemName=schizophrenia.causes.htm>
- [21] Kaplan H, Freedman A, Sadook B. *Comprehensive Test Book of Psychiatry VII*. Baltimore, Estados Unidos: Ed. Williams and Wilkins; 1995. p.471-500.
- [22] Simões do Couto F, Queiroz C, Barbosa T, Ferreira L, Firmino H, Viseu M, "et al". Caracterización clínica y terapéutica de un muestreo portugués de pacientes con esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39(3):147-54.
- [23] Hernández Wence J, Peralta Valverde J, Ruiz Sánchez M, Angulo Gallardo L, Cariño Vara C, Flores Mondragón MA. Rehabilitación laboral de las personas con esquizofrenia. *Rev Mex Med Fis Rehab* 2010; 22(4):108-12.
- [24] Abdel-Baki A, Lesage A, Nicole Luc, Cossette M, Salvat E, Lalonde P. Schizophrenia, An Illness With Bad Outcome: Myth or Reality? *Can J Psychiatry* 2011; 56(2):92-101.

- [25] González Díaz JM, Caamaño BH. Estacionalidad de la esquizofrenia: hallazgos de un estudio descriptivo ejecutado en Santa Marta, Colombia. *Rev Colomb Psiquiat* 2011; 40 (4): 600-8.
- [26] Saiz Ruiz J, de la Vega Sánchez DC, Sánchez Páez P. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud [Seriada en línea]* 2010; 21 (3): [32 pantallas]. Disponible en: URL: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-52742010000300004&script=sci_arttext.htm Consultado Abril 12, 2013.
- [27] Obiols JE, Vicens-Vilanova J. Etiología y signos de riesgo en la esquizofrenia. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy* 2003; 3 (2): 235-50.
- [28] Cooper SJ. Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenzae epidemic. *British Journal of Psychiatry* 1992; 161: 394-6.
- [29] Crow TJ. Prenatal exposure to influenzae as a cause of schizophrenia: there are inconsistencies and contradictions in the evidence. *British Journal of Psychiatry* 1994; 164: 588-92.
- [30] Crow TJ. Schizophrenia and influenzae. *Lancet* 1991; 338: 116-7.
- [31] Kendell RE, Kemp IW. Maternal influenzae in the aetiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 878-82.
- [32] Mesa Castillo S, Gómez Barry H, González Núñez L. Presencia de virus en el sistema nervioso central en fetos de madres esquizofrénicas. Estudio con microscopía electrónica en el segundo trimestre de embarazo. *Rev Hosp Psiq de la Habana [Seriada en línea]* 2007; 4(3): [16 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.revistahph.sld.cu/hph0307/hph030207.htm> Consultado mayo 5, 2013.
- [33] Gejman PV, Sanders AR. La etiología de la Esquizofrenia. *Medicina (Buenos Aires)* 2012; 72: 227-34.

- [34] Rubilar K, Halpern M. Riesgos psicosociales en los hijos de personas con Trastornos de Salud Mental. *Rev Chil Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc* [Seriada en línea] 2012 Mar; 23(1): [38 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.sopnia.com/boletines/Revista%20SOPNIA%2020121.pdf#page=31.htm> Consultado abril 12, 2013.
- [35] Bobes García J, Saiz Ruiz J, Bernardo i Arroyo M, Caballero-Martínez F, Gilaberte-Asín I, Ciudad Herrera A. Consenso delphi sobre la salud física del paciente con esquizofrenia: valoración por un panel de expertos de las recomendaciones de las sociedades españolas de psiquiatría y de psiquiatría biológica. *Actas Esp de Psiquiatr* 2012; 40 (3): 114-28.
- [36] Medeiros-Ferreira L, Obiols JE, Navarro-Pastor JB, Zúñiga-Lagares A. Síndrome metabólico y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2013; 41(1):17-26.
- [37] Saiz-Ruiz J, Saiz-González MD, Alegría AA, Mena E, Luque J, Bobes J. Impacto del consenso español sobre la salud física de paciente con esquizofrenia. *Rev de Psiq y Salud Mental* 2010 Oct-Nov; 3(4): 119-27.
- [38] Joffre-Velázquez VM, García-Maldonado G, Saldívar-González AH, Lin-Ochoa D, Sosa-Herrera J. Enfermedad psiquiátrica y síndrome metabólico, Énfasis en el trastorno esquizofrénico. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2009; 72 (1): 41-9.
- [39] De Souza T, de Albuquerque ZE. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. *Sci.med* [Seriada en línea] 2011 jan-mar; 21(1): [2 pantallas]. Disponible en: URL: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=593776&indexSearch=ID.htm> Consultado abril 12,2013.

- [40] Douzenis A, Seretis D, Nika S, Nikolaidou P, Papadopoulou A, Rizos EN, “et al”. Factors affecting hospital stay in psychiatric patients: the role of active comorbidity. *BMC Health Services Research* 2012; 12:166.
- [41] Yogaratnam J, Biswas N, Vadivel R, Jacob R. Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications. *East Asian Arch Psychiatry* 2013; 23:21-8.
- [42] Saddichhaa S, Vishnuvardhanb G, Akhtarc S. Obesity, diabetes and hypertension associated with antipsychotic use in remitted schizophrenia. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 2011; 23: 181-5.
- [43] McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 67-76.
- [44] Bushe CJ, Hodgson R. Schizophrenia and Cancer: In 2010 Do We Understand the Connection? *Can J Psychiatry* 2010; 55(12):761-7.
- [45] Noyes, A, Kolb L. *Psiquiatría Clínica Moderna*, 2da Reimpresión, México. La Prensa Médica Mexicana 1965. p. 416-51.
- [46] Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Murray RM, “et al”. Neighbourhood variation in the incidence of psychotic disorders in Southeast London. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 2007; 42(6):45-59.
- [47] Gómez-Durán EL, Martín-Fumadó C, Hurtado-Ruíz G. Aspectos clínicos epidemiológicos del suicidio consumado en pacientes con esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2012; 40(6):333-45.
- [48] Ciompi L, Harding Courtenay M, Lehtinen K. Deep Concern. *Schizophr Bull* 2010; 36 (3): 437-9.
- [49] Menaster M. Psychiatric illness associated with criminality [Seriada en línea]. 2011 Mar [Citado 2011 May 16]; [4 pantallas]. Disponible en: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/805988-overview.htm>.

-
- [50] Carniel Wagner L, Torres-González F, Runte Geidel A, King Michael B. Cuestiones existenciales en la esquizofrenia: percepción de portadores y cuidadores. *Rev Saúde Pública* 2011; 45(2):401-8.
- [51] Werbeloff N, Levine SZ, Rabinowitz J. Elaboration on the association between immigration and schizophrenia: a population-based national study disaggregating annual trends, country of origin and sex over 15 years *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47:303-11.

3

Teorías sobre el origen de la esquizofrenia

Un tema que ha motivado a más de un hombre del saber ha sido el conocimiento sobre el origen del trastorno esquizofrénico, y a pesar de todo el esfuerzo científico que se ha realizado, aun no se conoce con certeza las causas que lo originan; no obstante, en los últimos años se han logrado avances que permiten señalar a los factores biológicos, psicológicos y sociales, con una mayor o menor incidencia en la eclosión de la psicopatología del trastorno esquizofrénico; a mi juicio es una compleja entidad sistémica, que repercute en el funcionamiento normal del cerebro (figuras 3.1, 3.2 y 3.3), cuyo reto radica en definir con claridad las diferentes aristas que conforma su etiopatogenia, no obstante existen diferentes teorías que tratan de explicar su origen, las cuales expodré a continuación.

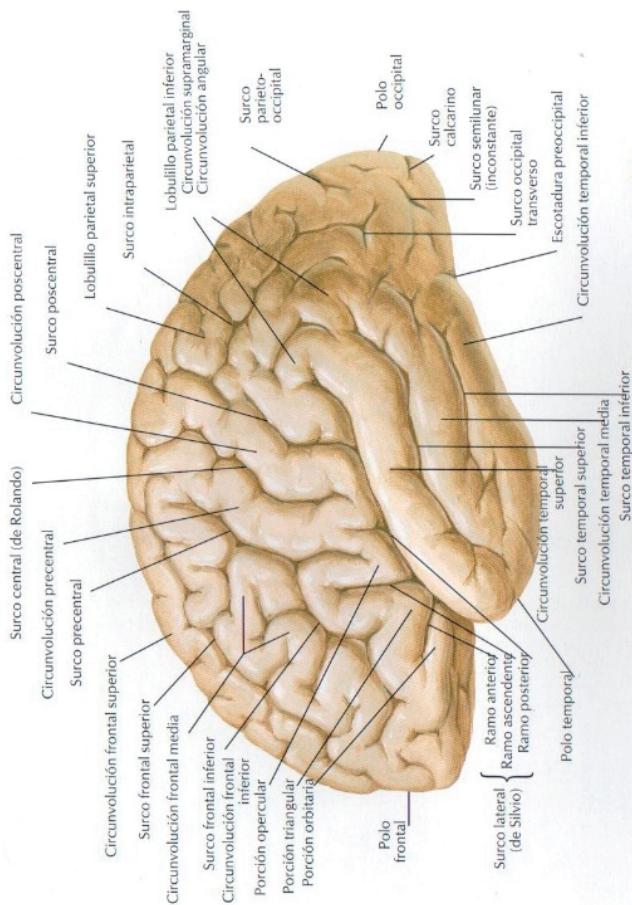


Figura 3.1: Visión lateral del cerebro. Fuente. F. H. Netter, Colección CIBA de Ilustraciones Médicas, tercera edición, 2006.

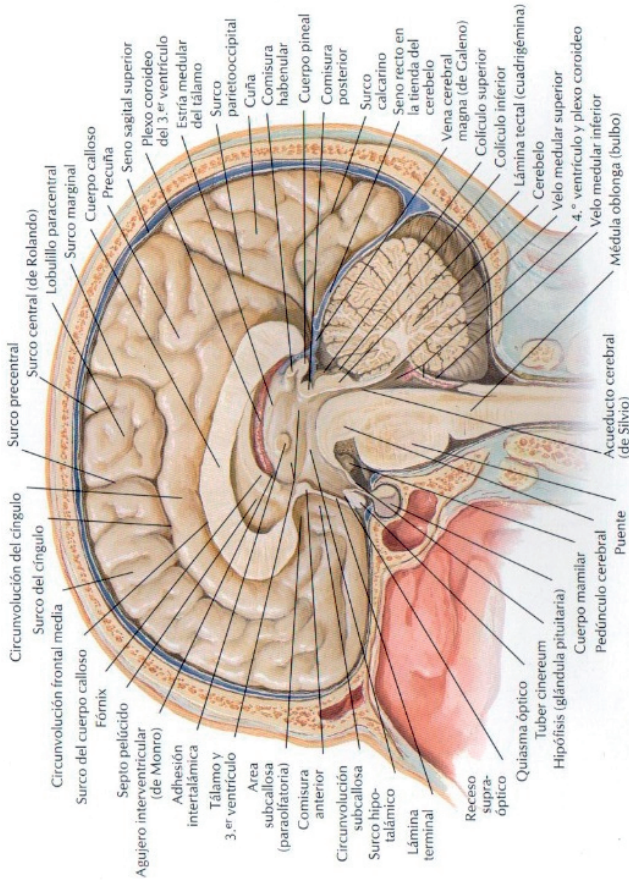


Figura 3.2: Corte sagital del encéfalo. Fuente. F. H. Netter, Colección CIBA de Ilustraciones Médicas, tercera edición, 2006.

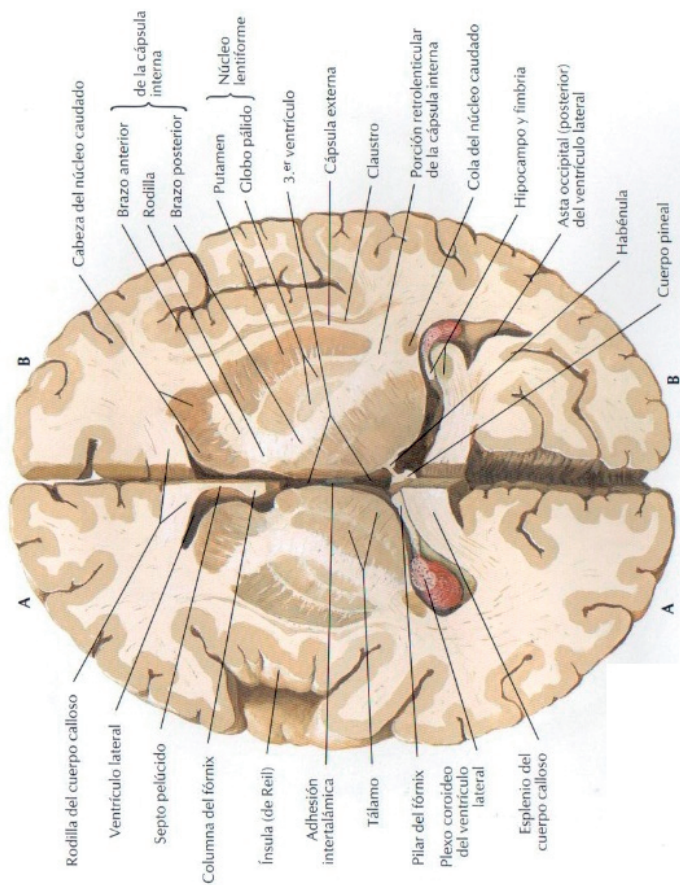


Figura 3.3: Corte horizontal del encéfalo. Fuente. F. H. Netter, Colección CIBA de Ilustraciones Médicas, tercera edición, 2006.

3.1 Hipótesis del neurodesarrollo

El neurodesarrollo es un proceso dinámico que implica tanto a eventos genéticos y ambientales,¹⁻⁵ que van a determinar manifestaciones desde un estado aparentemente premórbido hasta otro mórbido en el que las características clínicas de la enfermedad son evidentes; los primeros en formular la hipótesis moderna del neurodesarrollo fueron Weinberger entre 1986 y 1987 en Estados Unidos y Murray en Inglaterra en 1987.^{6,7}

En la formación del cerebro y el resto del sistema nervioso, alrededor del segundo trimestre intraútero,⁸ se van a producir anomalías en algunos grupos de neuronas, las cuales van a fracasar en su migración cerebral, determinando que se produzcan conexiones anormales entre las áreas prefrontales y las temporolímbicas,⁹⁻¹² con pérdida de la asimetría y disminución del volumen de los tractos de la sustancia blanca; por otra parte, existen evidencias de que cuando estas áreas afectadas alcanzan la madurez fisiológica mediante la puesta en marcha de transformaciones neurales genéticamente determinadas, por ejemplo, los cambios neuroendocrino-inmunitarios y psicosociales que se conocen como “pubertad” y “adolescencia”, se pueden producir síntomas del llamado trastorno esquizofrénico,¹³⁻¹⁶ a diferencia de otras enfermedades relativas al neurodesarrollo, en la esquizofrenia el número de neuronas no varía.

A partir de este planteamiento se puede decir según esta hipótesis que la esquizofrenia se produce por alteraciones en las conexiones neuronales en determinadas áreas del cerebro.¹

Los elementos que favorecen esta hipótesis son:

1. La presencia en primeros episodios psicóticos de alteraciones estructurales y funcionales descritos por estudios de neuroimagen.
2. Falta de gliosis neuronal, lo cual es una señal de procesos atrofícos en el cerebro.^{1,17,18}

3. Falta de migración neuronal normal intraútero en pacientes con esquizofrenia.
4. La presencia de desorganización en la citoarquitectura del córtex prefrontal y temporolímbicas, señalada recientemente por una nueva generación de estudios neuropatológicos y que constituye quizás, la evidencia más sólida de la hipótesis.¹⁹
5. La presencia de anomalías físicas menores (alteraciones de los dermatoglifos, derivado también del ectodermo) y de alteraciones clínicas sutiles premórbidas (cognitivas, motoras y conductuales).
6. La implicación de factores no genéticos, como son la posible participación en la alteración del neurodesarrollo de factores obstétricos (mayor incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales), así como la exposición materna a infecciones virales durante el segundo trimestre del embarazo.
7. La genética de la esquizofrenia, empieza a contemplar la genética del neurodesarrollo.²⁰

Además, existe evidencia de que las infecciones virales²¹ pudieran estar implicadas en las alteraciones neuronales en el feto durante el segundo trimestre del embarazo, como muestra el siguiente trabajo: fueron tomadas muestras del lóbulo temporal izquierdo en fetos abortados por razones médicas en madres esquizofrénicas y con fuertes antecedentes de esquizofrenia: los hallazgos obtenidos del estudio de las células del líquido amniótico a través de técnicas virológicas e inmuno-electromicroscópicas en embarazadas a riesgo de tener una descendencia de esquizofrenia, son compatibles con una infección activa por el virus herpes simplex hominis tipo 1 [HSV1].²²

3.2 Hipótesis neurodegenerativa

Antes de explicar esta hipótesis, sería factible conocer que las neuronas como unidad estructural y funcional del sistema nervioso

están sometidas a un proceso de muerte natural que se establece de forma progresiva, al cual se le denomina “apoptosis” que significa “caída”, como caen los pétalos de una flor; se cree que el cerebro produce un exceso de neuronas, las sanas son seleccionadas y el resto se elimina a partir de este proceso; algunos mecanismos inespecíficos pudieran explicar cómo este proceso fisiológico se puede alterar. Al parecer primeramente existe un mecanismo excitotóxico que se inicia por el aumento del glutamato, que favorece la entrada de calcio a la célula y a su vez conlleva a la formación de radicales libres; con la entrada de cantidades desproporcionadamente altas de calcio se va produciendo la destrucción de los componentes químicos celulares y la necrosis celular. Es precisamente este proceso el que explica por qué existe un deterioro manifiesto en las funciones neurocognitivas y síntomas negativos en el trastorno esquizofrénico.^{23,24}

Numerosos estudios de neuroimagen se han realizado a través del uso de la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética, en cerebros de esquizofrénicos. Sus hallazgos han sido utilizados como prueba para afirmar que la esquizofrenia es una enfermedad degenerativa, encontrándose en diferentes áreas de los cerebros estudiados anomalías morfoestructurales.

Entre las alteraciones descubiertas están el aumento de los espacios ventriculares, la pérdida de volumen en los lóbulos temporales, los ganglios basales y el tálamo, junto con anomalías en la sustancia blanca, y una asimetría estructural anormal.²⁵

En otros estudios realizados que parecen consistentes, ha sido descrita una inhibición del lóbulo frontal, aunque en otras investigaciones con este perfil existen variaciones en sus resultados.²⁶

Además de lo descrito, uno de los aspectos aún sin resolver es el deterioro cognitivo que se produce en el curso de la evolución del trastorno esquizofrénico, planteándose la hipótesis que su evolución es estática o que sigue un curso de deterioro lento y progresivo; según diversas investigaciones se constata que los pacientes con un trastorno esquizofrénico, un curso continuo y un defecto estable, tienen la tendencia a presentar un coeficiente de inteligencia inferior con res-

pectos a aquellos que evidencian el primer brote de la enfermedad, resultados que apoyan la hipótesis de la neurodegeneración, aunque la muestra seleccionada coincide con pacientes crónicos institucionalizados, los cuales tienen mayor daño en las estructuras cerebrales (Salgado, 2002).²⁷

3.3 Nuevas hipótesis

Otra de las investigaciones es la que sostiene el doctor Brian J. Kirkpatrick, del Colegio médico de Georgia (Estados Unidos), que dirige junto al doctor M. Bernardo, del Hospital Clínico de Barcelona, quienes han presentado una nueva hipótesis sobre la esquizofrenia, a partir de alteraciones de estos pacientes; según el Dr. Kirkpatrick, el promedio de vida de los esquizofrénicos es de 20 años menos con respecto a las personas que no muestran este trastorno. Continúa explicando en su tesis que la diferencia de la tensión arterial entre la sistólica y la diastólica (índice que mide el envejecimiento del sistema cardiovascular, debido a la pérdida de elasticidad de las arterias), está más elevada en este grupo de pacientes que en las personas sanas; se ha constatado que los esquizofrénicos pueden presentar con más frecuencia la enfermedad de la diabetes mellitus que la población general. Esta afirmación lleva a pensar que esta enfermedad endocrina se debe a los efectos secundarios de algunos antipsicóticos, pero según dichos investigadores ya se habían apreciado cifras elevadas de glicemia antes la aparición de síntomas esquizofrénicos.²⁸

Con el aumento de peso sucede algo similar que con las cifras de glicemia, apreciándose más peso corporal en los pacientes esquizofrénicos con respecto a la población general.

Kirkpatrick refiere también que la frecuencia en que aparecen los síntomas dermatológicos y neurológicos menores es sumamente frecuente y por último, cita el mencionado investigador las alteraciones en las células madre de estos pacientes (son las encargadas de la reparación de las células alteradas en las diferentes áreas de nuestro organismo). De comprobarse la influencia de las células madre en

esta enfermedad, se abre un nuevo campo de investigación para el tratamiento de la esquizofrenia. El doctor Erwin Neher, premio Nobel de Medicina en 1991, manifestó que es posible que en un futuro las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y la esquizofrenia se traten mediante terapias a partir de células madre.^{29,30}

De acuerdo con su hipótesis, concluye: «La genética alterada en la esquizofrenia no afecta únicamente al cerebro y que la esquizofrenia no es solo una enfermedad del cerebro, sino que se trata de una enfermedad de todo el organismo».

También el doctor Juan Carlos Goldar, en el XV Congreso de Psiquiatría, expuso en una conferencia su nueva hipótesis sobre el origen de la esquizofrenia, la cual tituló “Esquizofrenia, una antropogénesis inconclusa”. Refiere que el cerebro, después del nacimiento, tiene dos aspectos fundamentales, el material (volumen y peso) y otro formal que establece cómo crece, lo cual es debido a la pérdida de las proporciones fetales.

Lo que inicialmente tiende a ocurrir en el cerebro del niño al nacer es que este pierda las proporciones del feto, proceso que lo llamó Goldar “desfetalización”. Para entender esta compleja hipótesis, el autor ejemplifica que el niño cuando cumple un año, tiene una cabeza que ocupa la cuarta parte de su cuerpo, a los cinco años la cabeza ocupa la quinta parte de su cuerpo y así se va ocurriendo el proceso de “desfetalización”, hasta que en el adulto la proporción de la cabeza es la octava parte de su cuerpo. En los animales este proceso ocurre muy rápido: en los primates es inmediatamente al nacer.

El niño nace con un peso en su cerebro de 350 g, alcanzando al año un peso de 950 g y el cerebro en el adulto alcanza un peso de 1 200 g, por lo que el niño al año ha ganado un peso en su cerebro que representa 75 % del total del peso del adulto; es precisamente en esta expansión del cerebro donde va a radicar la génesis de la esquizofrenia. Este crecimiento que se va a producir en el primer año, no ocurre con la misma proporción en todas las áreas del cerebro, especialmente en el lóbulo frontal y el temporal, este último por dentro, en su estructura

anatómica, se va a encontrar el giro parahipocámpico y por fuera el fusiforme.

Posteriormente, el autor refiere que para entender la fisiopatología de la esquizofrenia hay que limitar dos campos: el del pensar y el del sentir; este último es el más complejo al entenderlo, porque no tiene que ver con el individuo, es algo anterior y se llama en filosofía principium individuationis, para Goldar es impresionalidad universal, puntualiza que es aquello que nos impresionan a todos por igual, cuando hay diferencias en la impresionalidad eso corresponde al individuo; usando los términos de Nietzsche, el origen de la tragedia de 1872 “Bajo el místico grito de júbilo de Dionisio se aniquila el anatema de la individualización” (El éxtasis dionisiaco, el éxtasis sexual, el éxtasis religioso, en este momento somos iguales, somos una especie); en la esquizofrenia atacan al mundo dionisiaco, en que se basa esta afirmación dada por el autor:

1. Al esquizofrénico no le impresiona lo que al resto nos conmueve.
2. El esquizofrénico puede pensar que una cosa es desagradable, pero no puede sentir desagradable esa misma cosa.
3. El esquizofrénico puede comer material no comestible, pero no siente lo que come.
4. La falla es dionisiaca.

Otros elementos anatómicos señalan que entre el ventrículo y la superficie del fusiforme puede haber de 13 mm a 16 mm, en la esquizofrenia solo llega a medir 7 mm, el fusiforme en su parte más ancha puede medir 20 mm, en el paciente esquizofrénico solo alcanza 8 mm.

Continuando con las mediciones anatómicas, el surco colateral tiene 20% en el hombre, 70% en el chimpancé y 45% en el esquizofrénico, la explicación se basa en la relación sustancia gris-blanca, esta relación en el antropomorfo es de 5/1, en el chimpancé es de 3/1 y en el humano es de 2/1, a su vez se basa en lo expresado anterior-

mente que el giro fusiforme está por fuera del colateral, mientras el parahipocampo está por dentro, actuando como un solo sistema.

Siguiendo todo lo expresado por Goldar esta hipótesis tiene cuatro pilares:

1. El nudo de la patogenia está en el comienzo de la desfetalización.
2. El desarrollo cerebral esquizofrénico es la desfetalización precoz antes del año, puede ocurrir entre el noveno y décimo mes.
3. La desfetalización precoz reduce la expansión.
4. Lo que queda amputado es la última fase de la zona colateral; el gen que determina el comienzo de la desfetalización es el de la antropogénesis y a su vez es el locus donde ocurre la mutación que favorece la aparición de la esquizofrenia; si existe una aceleración de la desfetalización el cerebro humano tiene que tener más rasgos antropomorfos. Concluye el autor que la esquizofrenia es una antropogénesis incompleta.³¹

Resumiendo lo expuesto en este capítulo, existen múltiples teorías que tratan de explicar el origen del trastorno esquizofrénico:

1. A pesar de todo el esfuerzo científico que se ha realizado, aun no se conoce con certeza las causas que originan el trastorno esquizofrénico, siendo a mi juicio una compleja entidad sistémica, que repercute en el funcionamiento normal del cerebro, cuyo reto radica en definir con claridad las diferentes aristas que conforman su etiopatogenia.
2. La teoría del neurodesarrollo en el trastorno esquizofrénico, es la que más coinciden los diferentes investigadores, siendo un proceso dinámico que implica tanto a eventos genéticos y ambientales, coexistiendo los siguientes elementos, los que favorecen esta hipótesis.

a) Falta de gliosis neuronal

- b) La presencia de desorganización en la citoarquitectura del córtex prefrontal y temporolímbico.
 - c) La presencia de anomalías físicas menores.
 - d) La implicación de factores no genéticos (complicaciones obstétricas y perinatales).
 - e) Además existe evidencia que las infecciones virales en el embarazo, las cuales ocurren con más frecuencia en los meses de invierno y a principios de la primavera, generan daños permanentes en el sistema nervioso central del feto.
3. La teoría neurodegenerativa en el trastorno esquizofrénico, tiene muchas investigaciones que avalan a su favor, siendo los siguientes factores los que favorecen esta hipótesis.
- a) La destrucción de los componentes químicos celulares y necrosis celular.
 - b) El deterioro manifiesto en las funciones neurocognitivas y síntomas negativos en el trastorno esquizofrénico.
 - c) La aparición de lesiones estructurales y funcionales cerebrales, a través de estudios de imagenologías (tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, resonancia magnética funcional, tomografía de emisión de positrones, tomografía de emisión fotónica simple, entre otras).
4. Las otras dos hipótesis, a pesar de su novedad, a mi juicio son aún inconsistentes, a la luz de los conocimientos actuales.
5. Las posibles hipótesis del futuro sobre el origen de la esquizofrenia, tendrá por enfoque una etiopatogenia común a numerosos trastornos neurológicos y mentales, puesto que el conocimiento del cerebro en vivo, a través de las múltiples especialidades médicas y otras que se integran en pos de la investigación científica, sabremos con una mayor veracidad las causas que pudiera generar este complejo trastorno, a mi juicio es sistémico.

Referencias bibliográficas

- [1] Franco JG, Valero J, Labad A. Anomalías físicas menores y esquizofrenia: revisión de la literatura. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38(6):365-71.
- [2] Silvia Lucía Gaviria SL. Estrés prenatal, neurodesarrollo y psicopatología. *Rev Colomb de Psiquiatr* 2006; 35(2): 210-20.
- [3] Tognin S, Viding E, McCrory EJ, Taylor L, O'Donovan MC, McGuire P, "et al". Effects of DTNBP1 genotype on brain development in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2011; 52 (12): 1287-94.
- [4] Cuevas-Esteban J, Pifarré-Paredero J, Piñol-Ripoll G. Demencia frontotemporal: ¿la evolución natural de la esquizofrenia? *Psicogeriatría* 2010; 2(4): 233-8.
- [5] López Gil J. Efectos de los antagonistas NMDA sobre la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatérgica en la corteza prefrontal. Mecanismo de acción de los fármacos anti-psicóticos [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universidad de Barcelona; 2009
- [6] Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987 Jul; 44(7): 660-9.
- [7] Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J* 1987; 295: 681-2.
- [8] Selma Sánchez H. Rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia. *Psicología, Conocimiento y Sociedad* 2012 Mayo; 2(1): 80-129.
- [9] Tizón JL, Ferrando J, Artigue J, Parra B, Parés A, Gomà M, "et al". Psicosis y diferencias sociales: Comparando la prevalencia de las psicosis en dos medios urbanos diferenciados. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2010; 30 (106): 193-5.
- [10] Obiols J E, Vicens-Vilanova J V. Etiología y signos de riesgo en la esquizofrenia. *Intern Jour Psych Psychol Ther* 2003; 3(2): 235-50.

- [11] Deng C, Pan B, Engel M, Huang X. Neuregulin-1 signalling and antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* 2013; 226: 201-15.
- [12] Vita A, De Pieri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia a meta-analysis of quantitative magnetic resonance studies. *Schizophrenia Research* 2006 Feb; 82 (1): 75-88.
- [13] Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience* 2002; 25: 409-32.
- [14] Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, Revisited. *Schizophrenia bull* 2009; 35:528-48.
- [15] Andreasen NC. The life time trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2010; 12(3): 409-15.
- [16] Marenaco S, Weinberger DR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: following a trail evidence from cradle to grave. *Developmental Psychopathology* 2000; 12: 501-27.
- [17] Roessmann U. Pathological reaction of astrocytes in perinatal brain injury: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathology* 1986; 70: 302-7.
- [18] Roberts GW. Schizophrenia: a neuropathological perspective. *British Journal of Psychiatry* 1991; 158: 8-17.
- [19] Parellada E. Neurodesarrollo frente a neurodegeneración: hipótesis neuroanatómicas de la esquizofrenia. *Psiquiatría biológica* 2001 Nov-Dic; 8(6): 225-6.
- [20] Barbeau D. Decreased expression of the embryonic form of the neural cells adhesion molecule in schizophrenic brains. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 1995; 92: 2785-9.
- [21] Núñez Copo AC, Rodríguez Chang JC. Caracterización de gemelos con esquizofrenia en el municipio de Santiago de Cuba. *Medican* 2010; 14(1):49.

- [22] Mesa Castillo S. Ultraestructura en el proceso del neurodesarrollo en fetos con alto riesgo de desarrollar esquizofrenia. *Alcmeon, Rev Arg de Clín Neuropsiq* 2012 nov; 18 (1):38-51.
- [23] Lieberman, JA. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and pathophysiological perspective. *Biol Psychiatr* 1999; 46: 729-39.
- [24] Saiz Ruiz J, de la Vega Sánchez DC, Sánchez Páez P. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud* 2010; 21 (3): 235-54.
- [25] Prvulovic D, Hampel H. ¿Un cambio de paradigma en el diagnóstico psiquiátrico moderno? Anomalías en las redes neuronales como concepto fisiopatológico y nueva herramienta de diagnóstico. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental Barc* 2010; 3(4):115-8.
- [26] Valverde Eizaguirre MA. Una crítica a la teoría del déficit cognitivo de la esquizofrenia. *Revista de la Asociación de Especialistas de Neuropsiquiatría* 2012; 32 (115): 521-45.
- [27] Bausela E. Neuropsicología y Esquizofrenia. *Revista chilena de neuropsicología*. 2009; 4(1): 1-5.
- [28] Kirkpatrick B. El concepto de esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental Barc* 2009; 2(3):105-7.
- [29] Kirkpatrick BJ. Schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr Bull* 2008; 34(6): 1024-32.
- [30] Bernardo M, Sanjuán J, Leal C. Redefiniendo la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 2003 Jan-Feb; 31(1): 1-2.
- [31] Goldar Juan C. Esquizofrenia: Antropogénesis incompleta. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiatría* 2008 nov; 15 (2): 5-11.

4

Genética y esquizofrenia

Una vez expuestas algunas teorías que tratan de explicar el posible origen de la esquizofrenia, pero que por sí solas no definen con certeza toda la complejidad de su etiopatogenia, explicaremos cómo influye el componente genético en la génesis del trastorno esquizofrénico; el estudio genético en este trastorno ha ido paralelo al desarrollo de la genética como ciencia.¹

No tengo dudas de que el estudio genético de los genes involucrados en el trastorno esquizofrénico pudiera explicar las bases de su aparición.

Hoy todavía no existen pruebas concluyentes de cuál es el gen o genes cuya alteración conduce al desarrollo de la esquizofrenia, pero empiezan a acumularse evidencias sobre la implicación de algunos de ellos.

Los estudios sobre esquizofrenia han estado enfocados en tres áreas: familiares, gemelos y adopción, porque los científicos encarga-

dos de buscar una causa que explique este conglomerado sintomático, hacen mucho hincapié en la herencia, lo que pudiera explicarse debido a que la enfermedad aparece en miembros de una misma familia. Se conoce que el hijo de un esquizofrénico, al ser criado por padres no biológicos, tiene 10 % de posibilidades de adquirir la enfermedad; además, existe un importante número de investigaciones que confirman la base genética de este trastorno mental.²

Los primeros estudios en familiares de pacientes con un trastorno esquizofrénico fueron realizados por Rüdín, a principios del pasado siglo, demostrando que los hermanos de un esquizofrénico tenían más posibilidades de desarrollar la enfermedad. Posteriormente, han sido numerosos los estudios desarrollados sobre el riesgo familiar, relacionando posibles genes de un individuo que padece de un trastorno esquizofrénico, con sus familiares de primer, segundo y tercer grado.

A continuación, algunas de estas investigaciones y las oscilaciones en porcentajes:^{3,4}

- Población general: 1 %.⁵
- El hermano o la hermana tiene esquizofrenia: 8 %-14 %.
- Uno de los padres tiene esquizofrenia: 12 %.⁵
- Gemelo tiene esquizofrenia: 14 %-17 %.
- Ambos padres tienen esquizofrenia: 39 %.⁵
- Gemelo idéntico tiene esquizofrenia: 39 %-48 %.^{3,5-14}

En otro estudio de concordancia, realizado a gemelos monocigotos, osciló entre 45 %-75 %, y en dicigóticos: 5 %-15 %.¹⁵

El principal problema de los estudios con gemelos resulta el mismo que ocurre con los estudios de prevalencia en familiares: los factores ambientales convergen con los genéticos y es imposible, a partir solo de estos estudios, de diferenciar con seguridad unos de otros.

En los casos de los estudios de adopción se realizan para diferenciar si el elemento causal es genético o no, y se aplican a hijos de padres biológicos esquizofrénicos y su futura evolución. Las investigaciones han mostrado que los niños adoptados poco tiempo después del nacimiento, desarrollaron posteriormente un trastorno esquizofrénico.

Heston llevó a cabo un estudio —publicado en 1977—, que consistía en la adopción al nacer de 47 hijos de madres esquizofrénicas en Oregón, por padres sin patología psiquiátrica, comparándolos con 50 hijos de madres sanas que también habían sido adoptados en el momento del nacimiento.¹⁶ La investigación, que fue realizada cuando los niños adoptados ya eran adultos, demostró que en los hijos adoptados de madres biológicas esquizofrénicas, cinco de esos niños en edad adulta habían desarrollado la esquizofrenia, mientras que en el otro grupo no había ningún caso de esquizofrenia.

En Copenhague, Dinamarca, investigadores como Kety y colaboradores¹⁷ investigaron a niños que habían sido separados de sus padres biológicos, en el período comprendido entre 1923 y 1947, y estudiaron 33 casos que habían desarrollado esquizofrenia en comparación con otros 33 que no la habían desarrollado, y analizaron a todos los familiares biológicos de ambos grupos. Encontraron que entre los familiares de esquizofrénicos la prevalencia de este trastorno osciló en 21 %, frente a 11 % en el grupo no esquizofrénico, sin que existieran diferencias en la prevalencia entre los grupos de las familias de adopción.

Estudios realizados por otros investigadores han tenido una incidencia hasta 9 % de la enfermedad; en cambio, las familias que adoptaron a los niños, mostraban una incidencia similar a la que se registra en la población general.¹⁸⁻²⁰

Estos estudios han sido replicados por otros autores, con seguimiento a un grupo de pacientes, los cuales son hijos de madres esquizofrénicas adoptados al nacer, el cual se comparó con otro grupo control, de hijos de madres sanas adoptados al nacer, dando como resultado una prevalencia de la enfermedad de 11 % (cinco pacientes); en los controles no hubo ningún caso de esquizofrenia.¹²

En otro estudio de adopción, en el cual se evaluaron los factores genéticos de hijos de pacientes con un trastorno esquizofrénico, que fueron adoptados, independientemente de la influencia de la familia, dio como resultado una prevalencia diez veces superior.²¹

Otra investigación en estudio de adopción con hijos de madres esquizofrénicas, adoptados por familias no enfermas, se pudo observar una elevada tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos, que osciló de 47% a 50%.²²

Todos los estudios dejan bien claro que los factores hereditarios desempeñan un papel importante en la génesis del trastorno esquizofrénico; que la herencia no explica su origen y que la interacción de las madres sanas con los niños adoptados que poseen vulnerabilidad genética, pueden atenuar el trastorno, debido a una interacción adecuada en la comunicación y el desarrollo cognitivo del niño.

Existen algunos modelos de transmisión genética, propuestos para el trastorno esquizofrénico:

- a. **Modelo monogénico:** refiere que todos los tipos de esquizofrenia comparten el mismo gen, pero con distinto grado de penetrancia; el hecho de que solo entre 30%-35% de la descendencia de los pacientes esquizofrénicos desarrolle la patología desacredita este modelo.²³ Una de las dificultades más importantes para aceptar el modelo monogénico es que no explica cómo puede mantenerse la alta incidencia de esta enfermedad en la población; si el trastorno esquizofrénico dependiera de un solo gen, la tendencia sería a la desaparición, debido a la baja tasa de fecundidad de estos pacientes.²⁴ El investigador John Timothy Crow es el autor más representativo del carácter monogénico. En el contexto del neurodesarrollo, este autor sostiene que «la genética de la psicosis es la genética de la asimetría cerebral»,²⁵ y refiere que la asimetría cerebral está en el cromosoma X, bien en la región pseudoautosómica o en la región de homología Xq21.^{26,27}
- b. **Modelo heterogénico:** este modelo resulta cuando muchos de los genes que intervienen en el mecanismo de acción de una determinada afección, de forma que las mutaciones ocurridas en cualquiera de ellos dan lugar a un mismo fenotipo, si la heterogeneidad genética desempeña un papel importante en la

esquizofrenia, es posible que se detecte ligamiento en una determinada región cromosómica en unas familias, pero no en otras. Postula entonces que la esquizofrenia consiste en varias patologías, cada una de ellas asociada a un loci mayor, que se trasmite por herencia dominante, recesiva o ligada al cromosoma X. La identificación del loci ha resultado problemática.²⁸ A la heterogeneidad genética hay que añadir la heterogeneidad clínica, cuando mutaciones en el mismo gen dan lugar a distintos fenotipos clínicos, lo cual podría ser una explicación para la gran variabilidad en el fenotipo esquizofrénico.

- c. **Modelo poligénico:** fue formulado por Gottesman en el año 2003; supone que diferentes factores genéticos cuantitativos fundamentan los diferentes subtipos clínicos o dimensiones de la esquizofrenia.²⁹ Refiere que la esquizofrenia es el resultado de la combinación de múltiples genes defectuosos con esporádicas interacciones con el ambiente.^{8,11,30} La herencia poligénica no es tan clara y puede implicar a muchos genes, algunos de los cuales tendría un papel mucho más importante que los otros y originaría alteraciones multifactoriales discontinuas.
- d. **Modelo mixto:** es aquel en el cual la susceptibilidad para la enfermedad se establece por el modelo de un solo gen, heterogénico y poligénico.

4.1 Genética

Fue el monje austriaco Gregor Johann Mendel (1822-1884), quien descubrió los primeros conceptos de la genética, a partir de los cruza- mientos de variedades de plantas y sentó las bases para el desarrollo posterior alcanzado por esta especialidad, que culmina con el descubrimiento del genoma humano en el año 2003. Esta rama del saber ha tratado de explicar las posibles anomalías, en la estructura genética, que pudiera tener un paciente portador de un trastorno esquizofrénico.

Se han postulado tres enfoques para identificar genes de susceptibilidad y establecer marcadores moleculares asociados con la enfermedad: estudios de ligamiento genético, estudios de asociación a genes candidatos y análisis citogenético de anormalidades cromosómicas.

4.1.1 Estudios citogenéticos de anormalidades cromosómicas

Han sido identificados distintas anormalidades cromosómicas asociadas a la esquizofrenia, como las trisomías parciales, aneuploidías, inversiones, deleciones y translocaciones,³¹ entre las que más se destacan está la translocación equilibrada (1; 11) (q.42.1;q14.3) y la deleción en 22q11.³²

Se ha demostrado que los puntos de rotura de la translocación en 1q41 interrumpen dos genes, a los que se han denominado DISC1 y DISC2 (disrupted in schizophrenia 1 y 2);³³ además, se han apreciado las microdeleciones de la región 22q11 que dan lugar, entre otros, a los síndromes de DiGeorge o velocardiofacial; alrededor de 30 % de los individuos con deleciones en esa región desarrollan un trastorno esquizofrénico o trastorno esquizoafectivo.³⁴

4.1.2 Estudios de ligamientos

En estos estudios se establece un tapizaje del genoma, enfatizando regiones cromosómicas que estén presentes en familias con un trastorno esquizofrénico, estudiándose la segregación de un determinado marcador genético. Si se constata de forma simultánea un determinado alelo y el trastorno esquizofrénico, se puede inducir la presencia de un gen para la enfermedad; su limitación esencial es que tiene poca efectividad para determinar genes de efecto menor.

En estudios de ligamientos de todo el genoma humano se sugieren múltiples loci de susceptibilidad en las regiones cromosómicas.

Cromosoma 1: La función principal de la región 1q21-22,³⁵ 1q32,^{36,37} y el gen DISC1/2 (disrupted in schizophrenia 1 y 2),

la cual se localiza en el loci 1q42 de este cromosoma, es intervenir en el desarrollo neuronal;^{32,37-39} también se ha implicado la región 1p21.3.¹⁴

Cromosoma 2: La región cromosómica 2q32.3,¹⁴ y 2p13-14,⁴⁰ está implicada en estudios de ligamiento en el trastorno esquizofrénico.

Cromosoma 3: La región 3q29,⁴¹ de este cromosoma ha sido propuesta como un loci de susceptibilidad en estudios de ligamientos genéticos, en familiares de pacientes con un trastorno esquizofrénico.

Cromosoma 5: En un estudio realizado a familiares de esquizofrénicos en Irlanda, se ha observado la alta incidencia de la región 5q21-31, con respecto a controles;⁴² además, ha sido descrito en otros países, mediante estudios de ligamiento genético en familiares de pacientes con un trastorno esquizofrénico, el gen 5q31⁴³ y 5q33.2⁴⁴ de este cromosoma.

Cromosoma 6: El gen candidato DTNBP1 (dystrobrevin-binding protein 1), correspondiente al cromosoma 6p22.3, se identificó por primera vez en un estudio realizado por Straub y colaboradores en familias irlandesas con una elevada densidad, en pacientes con esquizofrenia,^{45,46} la dysbindin es un componente del complejo de la proteína distrofina, con alta densidad postsináptica en el cerebro y parece desempeñar un papel en la plasticidad sináptica y la traducción de señales.^{15,47}

Por ejemplo, el complejo de la proteína distrofina regula el agrupamiento de los receptores nicotínicos y recluta moléculas de señalización específicas, tales como la óxido nítrico sintasa neuronal, y también interactúa con las proteínas de la densidad postsináptica con el receptor N-metil-D aspartato (NMDA);⁴⁸ por lo tanto, los defectos en la función dysbindin podrían afectar la transmisión sináptica y la regulación de los receptores postsinápticos durante el desarrollo, la edad adulta o ambos.^{45,49-51}

Además de los estudios realizados por Straub y colaboradores, sobre la presencia del gen DTNBP1 en el cromosoma 6p22.3, otros autores han investigado la presencia de este gen.⁵²

En otros estudios de ligamiento genético en familiares de pacientes con un trastorno esquizofrénico, ha dado como resultado la presencia del gen DTNBP1, en las regiones del cromosoma 6q16-q27³⁷ y 6q23.⁵³

Cromosoma 8: La presencia del gen de la Neuregulina (NRG-1) en la región del cromosoma 8p21-22 es uno de los más significativos en los estudios de ligamiento genético en el trastorno esquizofrénico.^{44,54} La NRG-1, inicialmente se demostró en un estudio de ligamiento genético, con muestras de familiares de pacientes que tenían un trastorno esquizofrénico, primero en Islandia y después en Escocia; ello sugirió que el gen NRG-1 y su receptor ErbB4, pudieran estar implicados en la vulnerabilidad para padecer de esquizofrenia; posteriormente estos estudios han sido secundados por numerosas investigaciones en otros países, confirmando la presencia de este gen en familiares de esquizofrénicos.^{48,55}

Se sabe que el gen de la NRG-1, situado en la región del cromosoma 8p21-22, posibilita el desarrollo de las neuronas gabaérgicas en la corteza cerebral, que ocurre en la etapa embrionaria, al existir un defecto en la formación de este grupo neuronal, específicamente en la región prefrontal, ya sea por defecto en el número o en las conexiones de las neuronas, implicándose los diversos sistemas de neurotransmisores, por ejemplo, el glutamato y ácido y aminobutírico (GABA), lo que origina clínicamente defecto en el funcionamiento cognitivo normal, presente en la esquizofrenia.^{15,37,47,51,56-65}

Además de lo expuesto anteriormente, el gen NRG1 participa en los procesos del neurodesarrollo, la migración y supervivencia neuronal, el crecimiento de neuritas y la regulación del fenómeno de apoptosis y la muerte celular.

En otras investigaciones de ligamiento genético en familiares de pacientes con un trastorno esquizofrénico, han sido señalados alteraciones en las regiones del cromosoma 8p23.2, 8q21.3,¹⁴ y 8q24.³⁷

Cromosoma 9: En diferentes estudios de ligamiento genético han sido reportados en la región 9q11, 9q13^{33,66-69} y el 9p21,⁷⁰ correspondiente a este cromosoma.

Cromosoma 10: Han sido propuestas además de la región 10p15-p11,⁷¹ otras regiones de este cromosoma, como la 10q24.32-q24.33,¹⁴ y 10q25.3-q26.3.⁷²

Cromosoma 11: En los estudios de ligamiento realizados en familiares de pacientes esquizofrénicos se ha propuesto que en la región 11p15 se encuentra la enzima hidroxilasa triptofano1 (TPH1), la cual actúa en la biosíntesis de la serotonina (TPH); este neurotransmisor está implicado en la génesis del trastorno;^{73,74} también en estudios de ligamiento están implicadas las regiones 11q23.3-24^{31,44} y 11q23.3-24.⁴⁴

Cromosoma 12: En la región 12q21.1 se encuentra la enzima hidroxilasa triptofano2 (TPH2), la cual está implicada en la neurotransmisión serotoninérgica, y esta sustancia química, está implicada en la génesis del trastorno esquizofrénico.⁷⁵

Cromosoma 13: En el cromosoma 13q34 está el gen G72, el cual interactúa con la D-aminoácido oxidasa (DAAO), que está situado en el cromosoma 12q24, sirviendo para regular la señalización glutaminérgica por medio del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Se ha podido comprobar, a través de estudios de desequilibrio en ligamiento genético, que los genes G72 y DAAO están asociados a un aumento en la susceptibilidad a padecer de un trastorno esquizofrénico.^{51,76-78} Además, en este cromosoma han sido descritas en estudios de ligamiento en familiares de esquizofrénicos, las regiones 13q12-q34³⁷ y 13q32.^{54,59,81}

Cromosoma 15: En investigaciones realizadas de ligamiento genético en familiares de esquizofrénicos en Taiwán, se ha evidenciado la presencia de la región del cromosoma 15q13-14.⁸⁰

Cromosoma 17: En un estudio realizado de ligamiento genético en familiares de esquizofrénicos, se constató las regiones del cromosoma 17p11.2-q.25.1.⁷²

Cromosoma 18: En estudios realizados de ligamiento genético en familiares de esquizofrénicos, en países de México, Centroamérica y otros países, se ha constatado las regiones del cromosoma 18p11 y 18q22.^{81,82}

Cromosoma 20: Se ha constatado en estudios de ligamiento, susceptibilidad en las regiones del cromosoma 20q 12.1-11.23.⁴⁴

Cromosoma 22: Estudios científicos confirman que existe una susceptibilidad de loci en la región del cromosoma 22q11; la alteración en esta región genética ha sido descrita como el “síndrome deleción 22q11,” también conocido como síndrome de DiGeorge o síndrome velocardiofacial.

Se conoce que en este sector genético se codifica la COMT (catecol o-metil-transferasa), que es una de las enzimas encargada de la degradación de catecolaminas, por lo que se encuentra involucrada en el metabolismo de la dopamina postsináptico; estos resultados sugieren que una variación en la actividad de COMT puede tener efectos neurobiológicos específicos en la corteza prefrontal, y por tanto ser partícipe del trastorno esquizofrénico.^{15,37,47,49,61,83-92}

Cromosoma X: Se ha constatado en estudio de ligamiento, susceptibilidad de loci en las regiones del cromosoma 45X y 46XX.⁹³

Según todos los reportes de las investigaciones de ligamiento genético realizadas a familiares de pacientes con trastorno esquizofrénico, son las regiones de los cromosomas 1q42, 5q21-31, 10p15-p11, 22q11; el gen candidato DTNBP1 en la región del cromosoma 6p22.3; así como el gen de la neuregulina (NRG-1) en la región del cromosoma 8p21-22; además del gen G72 se localiza en el cromosoma 13q34, el cual interactúa con la D-aminoácido oxidasa (DAAO), el cual está situado en el cromosoma 12q24,10,13,20,94,95, los que se señalan con más frecuencia su aparición.

Por otra parte, los genetistas han realizado estudios de asociación genética, en la que se busca posibles mutaciones en los genes, que pudieran originar esta entidad con un efecto pequeño; lo cierto es que a pesar de los numerosos estudios de asociación, los resultados conseguidos han sido modestos.

Por un lado, los errores en los resultados positivos, falsos hallazgos de asociación entre un determinado genotipo y la esquizofrenia, debidos a un error en el diseño del estudio por una mala selección de la población control, cuando en esta hay estratificación; no obstante, algunos de estos estudios se muestran a continuación (tablas 4.1).

Según los reportes de las investigaciones de asociación genética realizadas a pacientes con un trastorno esquizofrénico, los genes candidatos que cobran mayor relevancia son: DISC1/2 (disrupted in schizophrenia 1 y 2), DRD3 (dopamine receptor D3), DRD1 (dopamine receptor D1), NOTCH4 (notch homolog 4 [Drosophila]), NRG1 (neuregulin1), DRD2 (dopamine receptor D2), DRD4 (dopamine receptor D4), TPH1 (tryptophan hydroxylase 1), TPH2 (tryptophan hydroxylase 2), DAOA (D-amino acid oxidase activator), APOE (apolipoproteína E), COMT (Catechol-O methyltransferase) y la MAOA (monoamine oxidase A).

Cuadro 4.1: Estudios de asociación genética en la esquizofrenia

Genes candidatos a la esquizofrenia		
Gen candidato	Localización cromosómica	Función biológica
RGS4 (regulator of G-protein signaling 4) ¹⁵	1q23.3	Regulador negativo de los receptores acoplados a proteína G Implicación de la neurotransmisión dopaminérgica, serotoninérgica y glutamatérgica
DISC1/2 (disrupted in schizophrenia 1 y 2) ^{33,51,63,65,96-100}	1q42.1	Papel en el desarrollo neuronal
DRD3 (dopamine receptor D3) ^{15,101,102}	3q13.3	Implicación en la función motora de la neurotransmisión dopaminérgica
DRD1 (dopamine receptor D1) ^{15,101}	5q35.1	Receptores de la dopamina
SLC6A3 (solute carrier family 6 member 3) ¹⁰¹	5p15.3	Transportador de la dopamina Implicación de la neurotransmisión dopaminérgica
NOTCH4 (notch homolog 4 [Drosophila]) ^{103,104}	6p21.3	Diferenciación celular Hipótesis del neurodesarrollo
DTNBP1 (dystrobrevin-binding protein 1) ¹⁵	6p22.3	Implicación de la neurotransmisión glutamatérgica
GRM3 (glutamate receptor metabotropic 3) ¹⁰⁵	7q21.1-q21.2	Receptor de glutamato Implicación de la neurotransmisión glutamatérgica

Cuadro 4.1: Estudios de asociación genética en la esquizofrenia. (continuación)

Genes candidatos a la esquizofrenia		
Gen candidato	Localización cromosómica	Función biológica
NRG1 (neuregulin1) ^{62,63} 65,98,106	8p12	Estimulación del receptor erbB4 Disminuye la expresión del receptor NMDA Implicación de la neurotransmisión glutamatérgica Participa en la migración neuronal, mielinización y sinaptogénesis.
DRD2 (dopamine receptor D2) ^{15,101,102}	11q22-23	Implicación de la neurotransmisión dopaminérgica
(DRD4) (dopamine receptor D4) ^{15,101,107,108}	11p 15.5	Receptores de la dopamina
TPH1 (tryptophan hydroxylase 1) ^{15,73,101}	11p15.3-p14	Síntesis de serotonina (enzima limitante) Implicación de la neurotransmisión serotoninérgica
TH (tyrosine hydroxylase)	11p15.5	Síntesis de dopamina (enzima limitante) Implicación de la neurotransmisión dopaminérgica
TPH2 (tryptophan hydroxylase 2) ^{15,75}	12q21.1	Implicación de la neurotransmisión serotoninérgica

Cuadro 4.1: Estudios de asociación genética en la esquizofrenia. (continuación)

Genes candidatos a la esquizofrenia		
Gen candidato	Localización cromosómica	Función biológica
DAO (D-amino-acid oxidase)	12q24	Oxidación de la D-serina (agonista del receptor NMDA) Implicación de la neurotransmisión glutamatérgica
5-HT _{2A} (5 hydroxytryptamine receptor 2A) ¹⁰²	13q14-q21	Receptores de la serotonina Implicación de la neurotransmisión serotoninérgica
DAOA (D-amino acid oxidase activator) ^{15,78,109}	13q34	Activación de la DAO Implicación de la neurotransmisión glutamatérgica
AKT1 (V-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1) ¹¹⁰	14.p32.32	Proteína cinasa B Transmisión sináptica y plasticidad neuronal
SLC1A3 (solute carrier family 1 member 3)	15p13	Transportador de glutamato Implicación de la neurotransmisión glutamatérgica
SLC6A4 (solute carrier family 6 member 4)	17q11.1-q12	Transportador de la serotonina Implicación de la neurotransmisión serotoninérgica
APOE (apolipoproteína E) ^{114,115}	19q13.2	Catabolismo de las lipoproteínas

Cuadro 4.1: Estudios de asociación genética en la esquizofrenia. (continuación)

Genes candidatos a la esquizofrenia		
Gen candidato	Localización cromosómica	Función biológica
COMT (Catechol-O methyltransferase) ^{15,51,63,65,91,101,108,112,113}	22q11.21	Hipótesis de la neurodegeneración Degradación de catecolaminas Implicación de la neurotransmisión dopaminérgica

Hoy existen numerosas investigaciones que se enfocan en los cambios epigenéticos, los cuales pueden dar lugar a la transmisión no mendeliana de un carácter adquirido; en los últimos años ha tenido un seguimiento especial como factor etiopatogénico de la esquizofrenia. La hipótesis más ampliamente aceptada de que el desarrollo de la esquizofrenia se debe a la interacción entre los cambios en una serie de genes y el ambiente; se ha propuesto que se deba a la interacción entre mutaciones epigenéticas, epimutaciones y el azar.¹¹⁶

Los cambios epigenéticos incluyen todos los cambios heredables en la expresión de los genes, tanto mitótica como meióticamente, que no están codificados en sí mismos en la secuencia de Ácido Desoxirribonucleico (ADN);¹¹⁷ los patrones de los cambios epigenéticos no son rígidos, sino sistemas dinámicos que pueden ser modificados por distintos factores, como el origen paterno, el programa de desarrollo, y el ambiente intra y extracelular. Aunque no se tienen hasta el momento evidencias experimentales directas que lo apoyen, no puede descartarse que la esquizofrenia aparezca como resultado de la interacción entre una serie de genes con pequeño efecto, procesos epigenéticos y factores ambientales.^{77,118}

La hipótesis epigenética de la esquizofrenia propone que la fisiopatología de la enfermedad se sostiene en cambios de la expresión génica, por una estructura aberrante de la cromatina, más que por cambios en la secuencia del ADN; el elemento molecular que cobra particular importancia es la enzima ácido glutámico descarboxilasa, encargada de sintetizar el ácido y amino butírico (GABA), en especial la isoforma de 67 kDa, y la reelina, cuyos genes codificantes parecen estar hipermetilados en pacientes con esquizofrenia cuando se los compara con individuos sanos.^{61,119}

Resumiendo lo expuesto en este capítulo, el trastorno esquizofrénico genéticamente puede manifestarse con los siguientes pilares:

1. El trastorno esquizofrénico es de origen multifactorial, por lo que hoy no existen pruebas concluyentes de cuál es el gen o genes cuya alteración conduce al desarrollo de la esquizofrenia,

pero empiezan a acumularse evidencias sobre la implicación de alguno de ellos.

2. Los estudios en familiares orientan que existe una mayor vulnerabilidad a presentar este trastorno, cuanto mayor es el grado de parentesco.
3. Las investigaciones proscriben que si un gemelo idéntico tiene esquizofrenia, el otro gemelo tiene una vulnerabilidad a presentar el trastorno de hasta 48 %, mientras que en los gemelos dicigóticos las probabilidades de presentar esquizofrenia un gemelo con respecto al otro, disminuyen considerablemente.
4. En cuanto a los estudios de adopción se conoce que los hijos de pacientes con un trastorno esquizofrénico que fueron adoptados por familias que no tienen este trastorno, independientemente de la influencia de la familia, dio como resultado una prevalencia diez veces superior.
5. No existe un modelo o patrón de herencia, ya sea un solo gen, heterogénico o poligénico, que explique el origen del trastorno esquizofrénico.
6. Aunque todavía no se pueda establecer con firmeza que un determinado gen de una determinada región cromosómica esté implicado de forma incontrovertible en la etiopatogenia de la esquizofrenia, empiezan a caracterizarse genes incluidos en las regiones cromosómicas en las que se ha detectado en estudios de ligamiento genético y que pueden tener un papel importante.
7. Los estudios de asociación genética, en la que se busca posibles mutaciones en los genes que pudiera originar esta entidad en pacientes con un trastorno esquizofrénico, comienza a presentar un diseño de genes candidatos; lo cierto es que a pesar de los numerosos estudios de asociación, los resultados conseguidos han sido modestos. No obstante, con estos estudios de asociación muestra posibles marcadores genéticos que nos orienta, en

un individuo, su vulnerabilidad a presentar el trastorno esquizofrénico.

8. En cuanto a los cambios epigenéticos, aunque no se tienen hasta el momento evidencias experimentales directas que lo apoyen, no puede descartarse que la esquizofrenia aparezca como resultado de la interacción entre una serie de genes con pequeño efecto, procesos epigenéticos y factores ambientales.
9. A pesar de los estudios genéticos realizados sobre la esquizofrenia, aún los resultados son ambiguos e inconsistentes; además, pudieran existir otros estudios sobre otros cromosomas que estén implicados en el origen de esta enfermedad; lo cierto es que el camino recorrido resulta insuficiente, pero nos ayuda a conocer que un sujeto con estas alteraciones genéticas (marcadores genéticos), posee una vulnerabilidad mayor a padecer este tipo de trastorno mental.

Referencias bibliográficas

- [1] Valverde Eizaguirre MA. Una crítica a la teoría del déficit cognitivo de la esquizofrenia. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2012; 32 (115): 537.
- [2] Kaplan H, Freedman A, Sadook B. *Comprehensive Text Book of Psychiatry* VII ed. Baltimore, Estados Unidos: Editorial Williams and Wilkins; 1995. p. 471-500.
- [3] Fantin JC. Tratamiento farmacológico de los síntomas depresivos en la esquizofrenia. *Alcmeon, Rev Arg de Clín Neuropsiq* 2006 Marzo; 12 (1): 24-50.
- [4] Jiménez Treviño L, Quintero Gutiérrez del Álamo FJ, Bermudo-Soriano R, Chichilla Moreno A. Genética y esquizofrenia. En: Chinchilla Moreno. *Las esquizofrenias, sus hechos y valores clínicos y terapéuticos*. Barcelona, España: Editorial Elsevier Doyma, SL; 2007. p 41.

- [5] Bernardo M, Surgonà MG. Esquizofrenia y medicina de familia. Implicaciones en atención primaria. *Jano extra* 2008 Oct; 1 (714): 37-44.
- [6] Zoch ZC. Algunas teorías biológicas de la Esquizofrenia. *Rev Cost Cienc Méd* 1980 Dic; 1(2): 161-6.
- [7] Cardno A, Gottesman I. Twin studies of schizophrenia: from bowand-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000; 97: 12-7.
- [8] Obiols JE, Vicens-Vilanova JV. Etiología y signos de riesgo en la esquizofrenia. *Intern Jour Psych Psychol Ther* 2003; 3(2): 235-50.
- [9] López Gil J. Efectos de los antagonistas NMDA sobre la neurotransmisiónserotérgica y glutamatérgica en la corteza prefrontal. Mecanismo de acción de los fármacos anti-psicóticos [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universidad de Barcelona; 2009
- [10] Lafuente Flo A. Bases genéticas de la esquizofrenia. *Jano* 2009 Enero; 1(722): 26.
- [11] Núñez Copo AC, Rodríguez Chang JC. Caracterización de gemelos con esquizofrenia en el municipio de Santiago de Cuba. *Medisan* 2010; 14(1):49-54.
- [12] Saiz Ruiz J, de la Vega Sánchez DC, Sánchez Páez P. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud* 2010; 21 (3): 235-54.
- [13] Tizón JL, Ferrando J, Artigue J, Parra B, Parés A, Gomà M, "et al". Psicosis y diferencias sociales: Comparando la prevalencia de las psicosis en dos medios urbanos diferenciados. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2010; 30 (106): 195-200.
- [14] Gejman PV, Sanders AR. La etiología de la Esquizofrenia. *Medicina (Buenos Aires)* 2012; 72 (3): 227-34.
- [15] Haraldsson HM, Ettinger U, Sigurdsson E. Developments in schizophrenia genetics: From linkage to microchips, deletions and duplications. *Nord J Psychiatry* 2011; 65 (2): 82-9.

- [16] Heston LL. Schizophrenia: genetic factors. *Hosp Pract* 1977; 12: 43.
- [17] Kety SS. The syndrome of schizophrenia: unresolved questions and opportunities for research. *Br J Psychiatry* 1980; 136: 421-36.
- [18] Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Shulsinger F. The types and prevalence of mental illness and adoptive families of adopted schizophrenics. En: Rosenthal D, Kety SS. *Transmission of schizophrenia*. New York, Estados Unidos: Pergamon; 1988. p. 345-62.
- [19] Tienari PJ, Wynne LC. Adoption studies of schizophrenia. *Annals of Medicine* 1994; 26: 233-7.
- [20] Bolaños Salvatierra S. Análisis epistémico del modelo biológico para explicar el origen de la esquizofrenia. *Actualidades en Psicología* 2003; 19(106):115-7.
- [21] Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, "et al". Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 442-55.
- [22] Tienari P, Wynne L, Moring J, Lahti I. The Finish adoptive family study of schizophrenia: implications for family research. *Br J Psychiatry* 1994; 164 (23 suppl):20-6.
- [23] Risch N, Baron M. Segregation analysis of schizophrenia and related disorders. *American Journal of Human Genetics* 1984; 36: 1039-59.
- [24] Nimgaonkar VL. Reduced fertility in schizophrenia: here to stay? *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 348-53.
- [25] Crow TJ. Twin studies of psychosis and the genetics of cerebral asymmetry. *Br J Psychiatry* 2000; 175: 399-401.
- [26] Crow TJ. X-Y linkage and schizophrenia. *BMJ* 1992; 305: 958.

- [27] Sargent CA, Boucher CA, Blanco P. Characterization of the human Xq21.3/Yp11 homology block and conservation of organization in primates. *Genomics* 2001; 73: 77-85.
- [28] Moldin SO. The maddening hunt for madness genes. *Nat Genet* 1997; 17: 127-9.
- [29] Gottesman II. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160:636-45.
- [30] McClenon J. A community survey of psychological symptoms: evaluating evolutionary theories regarding shamanism and schizophrenia. *Mental Health, Religion and Culture* 2012 Oct; 15(8): 801.
- [31] Demirhan O, Tastemir D. Chromosome aberrations in a schizophrenia population. *Schizophr Res* 2003; 65: 1-7.
- [32] St. Clair D, Blackwood D, Muir W. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990; 336: 13-6.
- [33] Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, "et al". Disruption of two novel genes by a translocation co-segregation with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000; 9(9): 15-59.
- [34] Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del 22q11 syndrome. *Nature Rev Genet* 2001; 2: 858-68.
- [35] Brzustowicz M, Hodgkinson A, Chow CW, Hone G, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000; 288: 678-82.
- [36] Hovatta I, Varilo T, Suvisaari J, Terwilliger JD, Ollikainen V, Arajärvi R, "et al". A genomewide screen for schizophrenia genes in an isolated Finnish subpopulation, suggesting multiple susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 1999; 65(4):1114-24.
- [37] Venken T, Jurgen Del-Favero J. Chasing Genes for Mood Disorders and Schizophrenia in Genetically Isolated Populations. *Human Mutation* 2007; 28(12):1156-70.

- [38] Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clai DM, Porteous DJ, Muir WJ. Schizophrenia and affective disorders-cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 428-33.
- [39] Ekelund J, Hovatta I, Parker A. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1611-7.
- [40] Camp NJ, Neuhausen SL, Tiobech J, Polloi A, Coon H, Myles-Worsley M. Genomewide multipoint linkage analysis of seven extended Palauan pedigrees with schizophrenia, by a Markov-Chain Monte Carlo method. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1278-89.
- [41] Schosser A, Fuchs K, Leisch F. Possible linkage of schizophrenia and bipolar affective disorder to chromosome 3q29; a follow-up. *J Psychiatr Res* 2004; 38: 357-64.
- [42] Chen Q, Wang X, O'Neill FA, Walsh D, Fanous A, Kendler KS, "et al". Association study of CSF2RB with schizophrenia in Irish family and case – control samples. *Molecular Psychiatry* 2008; 13: 930-8.
- [43] Schwab SG, Eckstein S, Hallmayer J, Lerer B, Albus M, Borrmann M, "et al". Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sibpair linkage analysis. *Mol Psychiatry* 1997; 2: 156-60.
- [44] Curling HMD, Kaisi G, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Sherrington R, Mankoo BS, "et al". Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia on chromosomes 1q32.2, 5q33.2 and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia on chromosomes 11q23.3-24 and 20q 12.1-11.23. *Am J Hum Genes* 2001; 68: 661-73.
- [45] Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 337-48.

- [46] Grady RM, Zhou H, Cunningham JM, Henry MD, Campbell KP, Sanes JR. Maturation and maintenance of the neuromuscular synapse: Genetic evidence for roles of the dystrophin-glycoprotein complex. *Neuron* 2000; 25: 279-93.
- [47] Addington AM, Rapoport JL. Annual Research Review: Impact of advances in genetics in understanding developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2012; 53(5): 510-8.
- [48] Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 877-92.
- [49] Di Forti M, Lappin JM, Murray RM. Risk Factors for Schizophrenia - All Roads Lead to Dopamine. *Euro Neurop* 2007 Mar; 17(2):101-7.
- [50] Tognin S, Viding E, McCrory EJ, Taylor L, O'Donovan MC, McGuire P, "et al". Effects of DTNBP1 genotype on brain development in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2011; 52 (12): 1287-94.
- [51] Boshes RA, Manschreck TC, Konigsberg W. Genetics of the schizophrenias: A model accounting for their persistence and myriad phenotypes. *Harv Rev Psychiatry* 2012; 20:119-29.
- [52] Van Den Bogaert A, Schumacher J, Schulze TG, Otte AC, Ohlraun S, Kovalenko S, "et al". The DTNBP1 (dysbindin) gene contributes to schizophrenia, depending on family history of the disease. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1438-43.
- [53] Lerer B, Segman RH, Hamdan A. Genome scan of Arab Israeli families maps a schizophrenia susceptibility gene to chromosome 6q23 and supports a locus at chromosome 10q24. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 488-98.
- [54] Blouin JL, Dombroski BA, Nath SK, Lasseter VK, Wolyniec PS, Nestadt G, "et al". Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet* 1998; 20(1):70-3.

- [55] Stefansson H, Sarginson J, Kong A. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 83-7.
- [56] Williams NM, Preece A, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Zammit S. "et al". Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 485-7.
- [57] Tosato S, Dazzan P, Collier D. Association between the neuregulin 1 gene and schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Bull* 2005; 31: 613-7.
- [58] Williams NM, Glaser B, Norton N, Williams H, Pierce T, Moskvina V, "et al". Strong evidence that GNB1L is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2008; 17(4): 555-66.
- [59] Forero Castro RM, Cortés Duque C, Sánchez Espinosa MP, Corredor Roza ZL. Anormalidades cromosómicas y esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiat* 2009; 38 (3): 534.
- [60] Harris L W, Lockstone HE, Khaitovich P, Weickert CS, Webster MJ, Bahn S. Gene expression in the prefrontal cortex during adolescence: implications for the onset of schizophrenia. *BMC Medical Genomics* 2009; 2:28.
- [61] Machado Dias Á, Rodrigues AL. La disolución de la paradoja etiológica de la esquizofrenia. *Alcmeon, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica* 2009 Mar; 15(3): 196-209.
- [62] Mechelli A, Viding E, Kumar A, Tognin S, Kane F, McGuire P. Influence of Neuregulin1 Genotype on Neural Substrate of Perceptual Matching in Children. *Behav Genet* 2010; 40:157-66.
- [63] Brennand KJ, Simone A, Jessica Jou J, Gelboin-Burkhart C, Tran N, Sangar S, "et al". Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011 May; 473: 221-8.

- [64] Fazzari P, Paternain AV, Valiente M, Pla R, Luján R, Lloyd K, “et al”. Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling. *Nature* 2010 April; 464:1376-81.
- [65] Deng C, Pan B, Engel M, Huang XF. Neuregulin-1 signalling and antipsychotic treatment. *Psychopharmacology* 2013; 226:201-15.
- [66] Axelsson R, Wahistrom J. Chromosome aberrations in patients with paranoid psychosis. *Hereditas* 1984; 100 (1):29-31.
- [67] Kunugi H, Lee KB, Nanko S. Cytogenetic findings in 250 schizophrenics: evidence confirming an excess of the X chromosome aneuploidies and pericentric inversion of chromosome 9. *Schizophr Res* 1999; 40(1):43-7.
- [68] Bassett AS, Chow EW, Weksberg R. Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 97(1):47-57.
- [69] Evans KL, Muir WJ, Blackwood DH, Porteous DJ. Nuts and bolts of psychiatric genetics: building on the Human Genome Project. *Trends Genet* 2001; 17(1): 35-40.
- [70] Valiente A, Lafuente A, Bernardo M. Rev Systematic review of the Genomewide Association Studies (GWAS) in schizophrenia. *Psiquiatr Salud Ment Barc* 2011; 4 (4):218-27.
- [71] Straub RE, Maclean CJ, Martin RB, Ma Y, Myakishev MV, Harris-Kerr C, “et al”. A schizophrenia locus may be located in region 10p15-p11. *Am J Med Genet* 1998; 81: 296-301.
- [72] Williams NM, Norton N, Williams H. A systematic genome-wide linkage study in 353 sib pairs with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003; 73:1355-67.
- [73] Paik I, Toh K, Kim J, Lee C. TPH gene may be associated with suicidal behavior, but not with schizophrenia in the Korean population. *Hum Hered* 2000; 50(6): 365-9.

- [74] Wang X, Sliwoski GR, Buttner EB. The Relevance of *Caenorhabditis elegans* genetics for understanding human psychiatric disease. *Harv Rev Psychiatry* 2011; 19(4):210-8.
- [75] Zill P, Büttner A, Eisenmenger W, Bondy B, Ackenheil M. Regional mRNA expression of a second tryptophan hydroxylase isoform in postmortem tissue samples of two human brains. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14(4):282-4.
- [76] Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, "et al". Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Asoc Sci* 2002; 99(13): 675-80.
- [77] Harrison PJ, Owen MJ. Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 2003; 361: 417-9.
- [78] Müller DJ, Zai CC, Shinkai T, Strauss J, Kennedy JL. Association between the DAOA / G72 gene and bipolar disorder and meta-analyses in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2011; 13: 198-207.
- [79] Brzustowicz LM, Honer WG, Chow EWC, Little D, Hogan J, Hodgkinson K "et al". Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1096-103.
- [80] Liu CM, Hwu HG, Lin MW. Suggestive evidence for linkage of schizophrenia to markers at chromosome 15q13-14 in Taiwanese families. *Am J Med Genet* 2001; 105: 658-61.
- [81] MacIntyre DJ, Blackwood DH, Porteous DJ, Pickard BS, Muir WJ. Chromosomal abnormalities and mental illness. *Mol Psychiatry* 2003; 8 (3):275-87.
- [82] Escamilla MA, Ontiveros A, Nicolini H, Raventos H, Mendoza R, Medina R, "et al". A genome-wide scan for schizophrenia and psychosis susceptibility loci in families of Mexican and Central American ancestry. *Am J Med Genet* 2007; 144:193-9.

- [83] Karayiorgou M, Morris A, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, “et al”. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:7612-6.
- [84] Bassett AS, Chow WC. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 46(1):882-91.
- [85] Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mattay VS, Hariri AR, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 6917-22.
- [86] Maynard T, Haskell G, Lieberman J, LaMantia A. 22q11 DS: Genomic mechanisms and gene function in DiGeorge/velo-cardiofacial syndrome. *Int J Dev Neurosci* 2002; 20: 407-19.
- [87] Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2003;160 (9):1580-6.
- [88] Bassett AS, Chow WC. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 46(1):88-91.
- [89] Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 402-16.
- [90] Hunter MJ, Hippman C, Honer WG, Austin JC. Genetic counseling for schizophrenia: A review of referrals to a provincial medical genetics program from 1968 to 2007. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152:147-52.
- [91] Sigurdsson T, Stark KL, Karayiorgou M, Gogos JA, Gordon JA. Impaired hippocampal–prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. *Nature* 2010 Abril; 464: 763-70.
- [92] Giusti-Rodríguez P, Patrick F, Sullivan P. The genomics of schizophrenia: update and implications. *Clin Invest* 2013; 123 (11):4557–63.

- [93] DeLisi LE, Friedrich U, Wahlstrom J, Boccio Smith A, Forsman A, Eklund K, "et al". Schizophrenia and sex chromosome anomalies. *Schizophr Bull* 1994; 20(3):495-505.
- [94] Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002; 7:405-11.
- [95] Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, "et al". Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *American Journal of Human Genetics* 2008; 72: 7-82.
- [96] Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19:158-64.
- [97] Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregation with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1415-23.
- [98] Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, Sawa A. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci* 2009; 32:485-95.
- [99] Kamiya A, Kubo K, Tomoda T, Takaki M, Youn R, Ozeki K, "et al". A schizophrenia-associated mutation of DISC 1 perturbs cerebral cortex development. *Nat Cell Biol* 2005; 7: 1167-78.
- [100] Mao Y, Ge X, Frank CL, Madison JM, Koehler AN, Doud MK, "et al". Disrupted in schizophrenia 1 regulates neuronal progenitor proliferation via modulation of GSK 3 beta/beta-catenin signaling. *Cell* 2009; 136: 1017-31.
- [101] Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. New findings from genetic association studies of schizophrenia. *J Hum Genet* 2009; 54: 9-14.

- [102] Koning JP, Vehof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Ali-zadeh B, “et al”. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology* 2012; 219:727-36.
- [103] Zhang X, Wei J, Yu YQ, Liu SZ, Shi JP, Liu LL, “et al”. Is NOTCH4 associated with schizophrenia? *Psychiatr Genet* 2004; 14: 43-6.
- [104] Wei J, Hemmings GP. The Notch4 locus is associated with susceptibility to schizophrenia. *Nature Genet* 2000; 25: 376-7.
- [105] Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, “et al”. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (12):604-9.
- [106] Salter MW, Pitcher GM. Dysregulated Src upregulation of NMDA receptor activity: a common link in chronic pain and schizophrenia. *FEBS Journal* 2012; 279: 2-11.
- [107] Genis AD, Tovilla-Zárate CA, Camarena B, Aguilar A, Flores- Lázaro JC, Lanzagorta N, “et al”. Evidencia de identidad alélica para el gene del receptor DRD4 a dopamina en pacientes con esquizofrenia familiar de origen mexicano. *Rev Latinoam Psiquiatría* 2012; 11(2) 33-7.
- [108] Guerra López S. Asociación familiar de marcadores psicofisiológicos en la esquizofrenia paranoide. [Tesis Doctoral]. La Habana, Cuba: Universidad de Ciencias Médicas “Carlos Juan Finlay”; 2011.
- [109] Schumacher J, Jamra RA, Freudenberg J. Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 203-7.
- [110] Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nat Genet* 2004; 36: 131-7.

- [111] Liu H, Heath SC, Sobin C. Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3717-22.
- [112] Gassó Astorga P. Estudio de asociación de polimorfismos en los genes COMT, MAO-A, MAO-B, DAT con el riesgo de esquizofrenia y de aparición de efectos extrapiramidales en pacientes tratados con antipsicóticos [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universidad de Barcelona; 2008
- [113] Gogos JA, Morgan M, Luine V. Catechol-O-methyltransferase deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9991-6.
- [114] Tovilla-Zárata C, Beatriz Camarena B, Apiquian R, Nicolini H. Estudio de asociación y metaanálisis del gen de la apolipoproteína E y esquizofrenia. *Gac Méd Méx* 2008; 144 (2):79-83.
- [115] Kecmanović M, Dobričić V, Dimitrijević R, Keckarević D, Savić-Pavićević D, Keckarević-Marković M, "et al". Schizophrenia and apolipoprotein E gene polymorphism in Serbian Population. *International Journal of Neuroscience* 2010; 120: 502-6.
- [116] Petronis A. The origin of schizophrenia: genetic thesis, epigenetic antithesis, resolving synthesis. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 965-70.
- [117] Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004; 429: 457-63.
- [118] Singh SM, Murphy B, O'Reilly R. Epigenetic contributors to the discordance of monozygotic twins. *Clin Genet* 2002; 62: 97-103.
- [119] Roth TL, Lubin FD, Sodhi M. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1790: 869.

5

Neuroimagen y esquizofrenia

No albergo dudas de los numerosos intentos de investigadores por buscar posibles áreas donde pudieran encontrarse lesiones estructurales y funcionales, que puedan identificarse en el paciente con un trastorno esquizofrénico; por otra parte, durante muchos años este trastorno mental fue clasificado como una enfermedad funcional, situación que cambió con el advenimiento de las nuevas técnicas de neuroimagen que impulsa el conocimiento in vivo del cerebro humano.

La neuroimagen ha puesto de manifiesto que la esquizofrenia puede ser el resultado de malas conexiones anatómicas y funcionales de los circuitos cerebrales, o dicho de otra manera, que la organización cerebral está alterada en este tipo de trastorno y que no se trata de un fallo o defecto de una zona particular y localizada. En el momento actual se están realizando numerosos estudios de neuroimagen para analizar las posibles alteraciones en las áreas frontales y en otras regiones corticales y subcorticales.

Para familiarizarnos con la nomenclatura de las técnicas de neuroimagen digital que se aplican en psiquiatría, a continuación se exponen las más utilizadas:

- Tomografía Axial Computarizada (TAC).¹
- Resonancia Magnética Nuclear Anatómica (RMN) y Resonancia Magnética Funcional (RMf), que es un subtipo de la RMN, y a través de la técnica Blood Oxygen Level Depend (BOLD) explora los niveles de desoxihemoglobina en la sangre o la espectroscopía (ERM).
- Tomografía de Emisión de Positrones (PET), que explora la capacidad funcional del cerebro (perfusión y metabolismo cerebral), distribución, densidad, ocupación de receptores, transportadores, enzimas, neurotransmisores.
- Tomografía de Emisión Fotónica Simple (SPECT), que explora la capacidad funcional del cerebro (perfusión y metabolismo cerebral), distribución, densidad, ocupación de receptores, transportadores, enzimas, neurotransmisores.

Es factible comentar que las técnicas de neuroimagen tienen mayor resolución espacial, mientras que la electrofisiología tiene mayor resolución temporal; hoy se intenta complementar mediante fusiones como la RMN + Magnetoencefalografía (MEG).

La electrofisiología se explora a través de técnicas como:

- Electroencefalograma Cuantitativo (EEGC).
- MEG.
- Potenciales Evocados (PE).

El estudio de la estructura y función cerebral del paciente esquizofrénico presenta tres áreas de interés: la primera se relaciona con la localización del daño estructural, que predispone al individuo a la enfermedad, explorándose a través de los métodos de TAC y RMN. La segunda área de interés está relacionada con la alteración de las redes

neurales y los hallazgos clínicos; los métodos de elección son los que proporcionan imágenes funcionales de la actividad neuronal regional, con PET, SPECT y RMf. Por último, la exploración bioquímica del proceso patológico se realiza mediante métodos que sirven para medir la actividad de los receptores, como PET y SPECT.²

Tanto PET como SPECT son imágenes funcionales (igual que la RMNf), aunque se basan en principios distintos; su aplicación depende de los radiofármacos. El PET se aplica más para evaluar metabolismo y su ligando más usado es la glucosa; en cambio, el SPECT evalúa con más frecuencia el flujo sanguíneo cerebral (esto es una forma indirecta de evaluar metabolismo) y el ligando más usado es el tecnecio.

Como ya se explicó y por su uso en el estudio del trastorno esquizofrénico en el cerebro es necesario realizar algunas consideraciones sobre TAC, RMN, PET y SPECT, teniendo en cuenta la información que nos brinda, los beneficios, los riesgos y sus costos.

Ventajas de la TAC:

- Explora la densidad de los tejidos.
- Menos costosa que la RMN.
- Mejor detección de las lesiones cerebrales calcificadas.
- En determinadas situaciones, puede ser más útil cuando en el diagnóstico diferencial se incluye la posibilidad de tumores meníngeos o enfermedad hipofisaria.
- Debido al efecto férrico-magnético de la RMN, pueden ser atraídos los objetos metálicos en pacientes que tengan implantado un marcapaso u otros implantes metálicos en la cabeza (por ejemplo, clips quirúrgicos, placas metálicas craneales, metralla o pacientes que lleven objetos metálicos, como bolígrafos, clips o incluso tanques de oxígeno), lo cual no ocurre con el TAC.
- El equipo y el tipo de exploración normalmente introducen menos ansiedad que la RMN.

- La técnica y el aparato necesitan un período de cooperación por parte del paciente, menor que el requerido en la RMN.
- Puede tener una utilidad exclusiva en la valoración de los traumatismos del Sistema Nervioso Central (SNC).

Ventajas de la RMN:

- Mejor visualización de las lesiones de la fosa posterior, tronco cerebral y áreas cerebrales temporales y apicales (por ejemplo, en áreas rodeadas muy de cerca por el cráneo).
- Se puede apreciar las distintas propiedades de los tejidos (difusión del agua, flujo sanguíneo, detalle anatómico, etc.).
- Mejor visualización de las enfermedades desmielinizantes (se considera el mejor método de detección de lesiones cerebrales asociadas a la esclerosis múltiple).
- Puede ser superior a la TAC en la detección de anomalías cerebrales relacionadas con focos epilépticos.
- Se considera mejor en la detección de neoplasias (con excepción de ciertos tumores meníngeos) o de malformaciones vasculares (incluso las no visibles mediante angiografía).
- No requiere el empleo de rayos X (sin embargo, los efectos biológicos de los campos magnéticos sobre las personas, a largo plazo, son aún desconocidos).

La PET:

- La PET construye imágenes tomográficas que representan la distribución cerebral de diferentes sustancias marcadas con radioisótopos emisores de positrones, como el O15, N13, C11 y F18.
- Los isótopos pueden incorporarse a un gran número de moléculas, algunas de ellas análogas a las fisiológicas, como glucosa, aminoácidos, agua y neurotransmisores, o bien a fármacos y drogas, permitiendo medir in vivo y de forma totalmente incruenta,

un gran número de parámetros bioquímicos y fisiológicos como metabolismo y consumo de oxígeno y glucosa, síntesis proteica, flujo sanguíneo cerebral y densidad de neuroreceptores.

- Las aplicaciones más usuales de la PET han sido la medición del metabolismo regional de la glucosa y el flujo sanguíneo cerebral.
- La radiación emitida por el radioisótopo, captada por la cámara de positrones y procesada mediante un complejo mecanismo computarizado, obtiene cortes tomográficos cerebrales tridimensionales, que son la representación del consumo de glucosa en las distintas áreas del cerebro, ello permite estudiar in vivo multitud de funciones cerebrales que impliquen la activación, con mayor consumo de glucosa de regiones cerebrales específicas, así la visión, la audición o el movimiento de una extremidad, se asocian a un incremento del metabolismo de la glucosa en el córtex visual, auditivo y motor respectivamente.
- Otra aplicación primordial del PET es el estudio in vivo de neuroreceptores, mediante fármacos convenientemente marcados que se acoplan a diversos receptores cerebrales; además, PET es la técnica de neuroimagen funcional más sofisticada de las disponibles en la actualidad.
- Posee la mejor resolución espacial en sus imágenes.
- Permite visualizar imágenes funcionales de estructuras subcorticales (ganglios basales y sistema límbico).
- Las imágenes tomográficas del PET son verdaderos mapas cerebrales funcionales, que muestran la distribución de un mecanismo fisiológico o bioquímico en el que se ha introducido el trazador.
- Lamentablemente, el elevado coste económico del tomógrafo de positrones (hasta 2 000 dólares) y el hecho de no disponer de ciclotrones para producir los radioisótopos necesarios, hace que por el momento muy pocos centros dispongan de PET en nuestro país, aunque es previsible su futura disponibilidad en otros centros hospitalarios de alta tecnología.

La SPECT:

- Técnica disponible en la mayoría de los servicios de medicina nuclear, ya que permite utilizar isótopos emisores gamma como el Tc-99m, que son más asequibles.
- La resolución de las imágenes es menor y la cuantificación más problemática; sin embargo, con las gammacámaras de tres cabezales, las neurodedicadas y los colimadores específicos se ha mejorado la resolución.
- La técnica de la SPECT se basa en la detección de la radiación gamma, utilizando detectores similares a los empleados para la obtención de gammagrafías convencionales; la gammagrafía es una imagen planar, mientras que la SPECT obtiene imágenes tomográficas en los tres planos del espacio (oblicuo, coronal y sagital).
- La imagen normal del SPECT cerebral muestra más actividad en los hemisferios cerebelosos, luego en la región occipital seguida de la frontal y temporal, y finalmente la parietal; la sustancia blanca se muestra menos perfundida y los ventrículos laterales fríos. La distribución es simétrica en ambos hemisferios, admitiéndose entre 12
- La SPECT tiene dos aplicaciones actuales: el estudio de la perfusión cerebral y los receptores cerebrales; la perfusión cerebral se estudia mediante radiofármacos que se fijan al tejido cerebral de forma proporcional al flujo sanguíneo.
- La valoración del flujo sanguíneo cerebral mediante SPECT constituye un instrumento óptimo para el estudio de los trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, dado el conocido paralelismo entre actividad neuronal, metabolismo y flujo sanguíneo cerebral.
- Se ha logrado una valoración cualitativa del SPECT mediante escalas colorimétricas y una semicuantificación del FSCr gracias al empleo de índices relativos de captación, entre regiones de

interés (ROI) dibujadas sobre las áreas a evaluar y ROI de referencia (cerebelo, cuentas totales del cerebro).

- Mediante el método de la sustracción de imágenes se obtiene una cuantificación relativa en estudios de neuroactivación cognitiva o de intervención farmacológica, al sustraer a la imagen basal la activada.
- Estos radioligandos permiten mediante la SPECT, estudiar in vivo y de forma incruenta, la densidad, distribución y ocupación de receptores, pudiéndose evaluar el papel de los sistemas de neurotransmisión en los distintos trastornos psiquiátricos.
- La limitación del SPECT en este campo viene dada por la escasa disponibilidad de trazadores.

En definitiva, la SPECT es una técnica mucho más barata y accesible que la PET, constituyendo una buena alternativa a esta, aunque su resolución espacial sea inferior y hasta el momento no se disponga de un método de cuantificación exacto; por otra parte, el SPECT de neuroreceptores tiene un futuro muy prometedor en psiquiatría, a medida que se desarrollen nuevos radioligandos.

Lo cierto es que en los estudios realizados en el cerebro de los pacientes con un trastorno esquizofrénico, se han encontrados hallazgos anatopatológicos en áreas específicas: dilatación de los ventrículos; reducción en la densidad del tejido cerebral y la diferencia en el volumen cerebral, que se traduce en los estudios funcionales, en híper e hipofuncionabilidad, aunque las lesiones encontradas pueden aparecer en otros trastornos mentales; no tengo dudas de que la aparición de estas lesiones pueden orientar a la futura evolución y pronóstico del paciente.

5.1 Alteraciones más frecuentes en pacientes con trastorno esquizofrénico

5.1.1 Dilatación Ventricular

El 75 % de las investigaciones realizadas con TAC han replicado el hallazgo de ensanchamiento ventricular.³⁻⁸ El método más utilizado ha sido la medición del radio ventricular cerebral (VBR).⁹ A pesar de los años de intensiva búsqueda de este hallazgo en los pacientes esquizofrénicos, parece no existir una relación directa entre la presencia de la dilatación y la posibilidad de tener la enfermedad; solo se identifica como un factor de vulnerabilidad en el individuo sano que presente este tipo de alteración. Además, se conoce que la dilatación ventricular aumenta con la edad, debido a un aumento discreto del líquido cefalorraquídeo (LCR).¹⁰

En otro estudio con el uso de RMN, realizado por Suddath y colaboradores¹¹ en gemelos afectados de trastorno esquizofrénico y otros gemelos no afectados por la enfermedad, se encontró dilatación ventricular en 12 de 15 pares de gemelos afectados, mientras que en el grupo de los no afectados, no se constató dilatación ventricular.

La dilatación del tercer ventrículo fue el primer estudio realizado por Huber en 1964, en el cual se apreciaba una clara diferencia entre el cerebro de las personas supuestamente sanas y la población con un trastorno esquizofrénico; mediante la neumoencefalografía él demostró que de 212 pacientes menores de 50 años, con diagnóstico de esquizofrénico no institucionalizado, 81,6 %, presentaba dilatación en el tercer ventrículo.²

En 2001, Shenton y colaboradores efectuaron la revisión más amplia que existe hasta el momento de los hallazgos estructurales en pacientes diagnosticados con un trastorno esquizofrénico a través de RMN, la cual comprendía de 1988 a 2000. En 73 % de esos pacientes se vio un ensanchamiento del tercer ventrículo;¹² en otros estudios realizados con pacientes esquizofrénicos, mediante RMN, se ha comprobado esta lesión cerebral.¹³

El hallazgo puede apreciarse además de los pacientes que presentan un trastorno esquizofrénico, en sujetos con atrofia cortical y personas de edades avanzadas, como ocurre con la dilatación de los ventrículos cerebrales; esta lesión también se aprecia en personas con diagnóstico de alcoholismo, aunque puede resultar reversible.^{5,14}

La dilatación de los ventrículos laterales es tal vez la anomalía estructural más confirmada en pacientes con un trastorno esquizofrénico, a través de los estudios de neuroimagen, con técnica de TAC y RMN.^{3,5,6,15-20}

En 1990 Lewis evaluó algunos estudios realizados a través de la TAC, en un grupo de pacientes esquizofrénicos y otro grupo de sujetos normales, y descubrió que 12 de los 21 casos de pacientes esquizofrénicos presentaban un aumento significativo de los ventrículos laterales, mientras que en el grupo supuestamente sano no se encontró este fenómeno en los ventrículos laterales.²

En otro estudio realizado por Shenton y colaboradores en el año 2001, en pacientes diagnosticados con un trastorno esquizofrénico a través de RMN, que comprendió el período desde 1988 hasta el año 2000, dando como resultado que 80% de los pacientes esquizofrénico estudiado, presentaba un ensanchamiento de los ventrículos laterales; 12 por otra parte, estudios a través de RMN también han confirmado la presencia de dilatación de los ventrículos laterales en pacientes con trastorno esquizofrénico (figuras 5.1 y 5.2).²¹

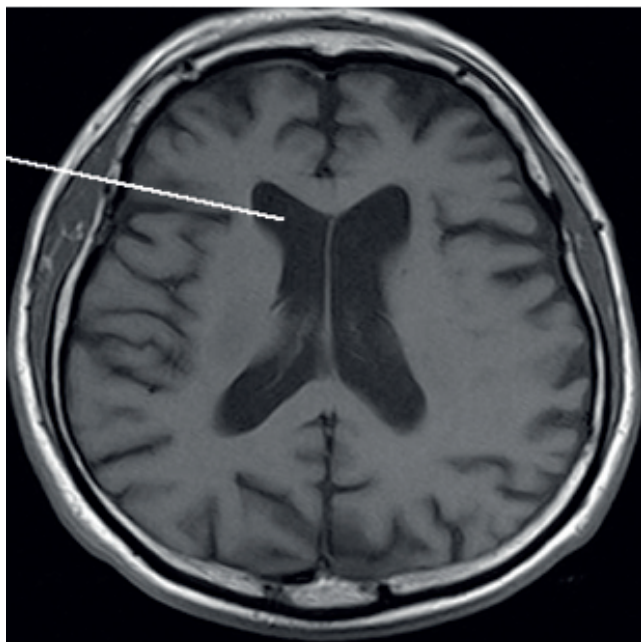


Figura 5.1: Atrofia cortical generalizada, que se asocia a aumento de tamaño de los ventrículos

Imagen cortesía del Dr. Mario Álvarez (CIREN, La Habana).

La aparición del ensanchamiento ventricular, no es patognomónico del trastorno esquizofrénico, debiéndose considerar como una secuela en las enfermedades virales, traumatismos perinatales o, como refiere Weimberger, pudiera ser el resultado de una hipoplasia cerebral, con falsa interpretación de dilatación ventricular.

5.1.2 Amplitud de los surcos corticales

Se ha apreciado amplitud de los surcos corticales, relacionado con atrofia cortical en múltiples fisiopatologías, sin ser específicas de la esquizofrenia; no obstante, se puede apreciar a través de estudios de RMN, ensanchamiento en el surco frontal (signo fundamental de deterioro cortical) y en las regiones temporal, parietal, occipital y la ínsula.²²

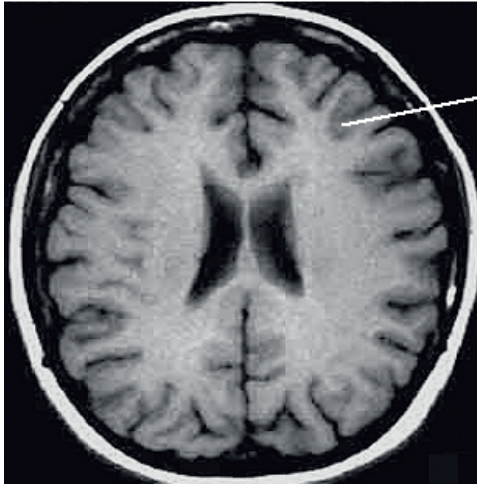


Figura 5.2: Atrofia cortical generalizada con aumento del espacio subaracnoideo entre los surcos cerebrales

Imagen cortesía del Dr. Mario Álvarez (CIREN, La Habana).

5.1.3 Atrofia cerebelosa

Desde mi época de estudiante de medicina, el cerebelo siempre lo han relacionado con la coordinación de los movimientos del cuerpo, la marcha, la postura y el equilibrio; no obstante, estudios más recientes refieren su papel en la cognición, el comportamiento y la modulación

de la agresión, de ahí su relación con las enfermedades mentales, entre las que se destaca el trastorno esquizofrénico.

Teniendo en cuenta los nuevos descubrimientos reportados gracias a las técnicas de neuroimagen, se señala la atrofia del vermis cerebeloso en un importante número de pacientes psicóticos (incluye esquizofrénicos), sin que existan signos de patología cerebelosa.^{5,8,23-25}

Al igual que las lesiones señaladas anteriormente, la atrofia cerebelosa no constituye un elemento anatómico patognomónico del trastorno esquizofrénico; Se ha apreciado esta lesión en pacientes sometidos a radiaciones, malnutrición fetal y alcoholismo en el adulto, entre otras.

5.2 Densidad del tejido cerebral y diferencia en el volumen cerebral

No existen dudas de que el trastorno esquizofrénico es una enfermedad con deficiente conformación en su neuroanatomía. Además de las alteraciones descritas se evidencia una disminución del volumen intracraneal y de la densidad del tejido cerebral en lóbulos frontales fundamentalmente (figuras 5.2 y 5.3); no se conoce con exactitud si estas lesiones son consecuencia del trastorno esquizofrénico o si estaban presentes antes de aparecer su sintomatología, de ahí la valoración que realizan algunos investigadores sobre que se trata de una enfermedad del neurodesarrollo.^{2,5-7,13,24,26-29}

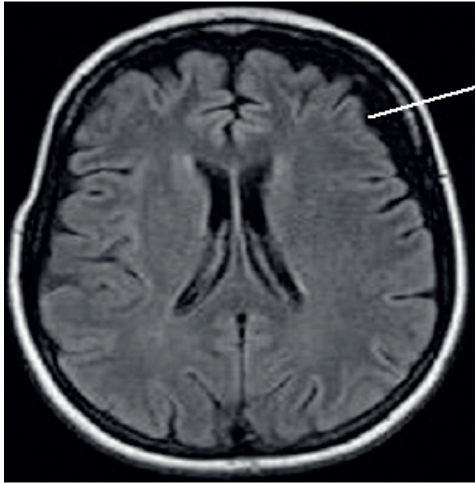


Figura 5.3: Atrofia cortical ligera de predominio pre rolándico, de ambos lóbulos frontales

Imagen cortesía del Dr. Mario Álvarez (CIREN, La Habana).

En un estudio realizado a 40 pacientes esquizofrénicos mediante RMN, ha sido descrito afectación en los volúmenes del cerebro, en el cual se precisa una reducción del cerebro total en 3%, disminución del lóbulo temporal (amígdala/recinto del hipocampo, a la izquierda de 6,5% y a la derecha de 5,5%).^{10,30,31}

En estudios revisados por diferentes investigadores se ha observado que en 61% de los casos existe un volumen del lóbulo temporal y en 74% una disminución del tamaño del complejo amígdala-hipocampo.^{12,32-37} Sin embargo, en otros ensayos de RMN en pacientes esquizofrénicos se constató un aumento de la anomalía volumétrica en el hipocampo.^{38,39,40}

En otros trabajos de recopilación se revisaron 45 estudios realizados a través de RMN en pacientes con un primer episodio psicótico (PEP), en los que se reportaron medidas en la estructura del lóbulo

temporal: en total se obtuvo 575 pacientes con PEP y 738 sujetos control, el número promedio, se asumió que el volumen cerebral de 100 % en el grupo control.

Como resultado se encontró que el volumen total de las estructuras temporales en pacientes con PEP fue menor de 95 %, el volumen del lóbulo temporal izquierdo estuvo acorde con la disminución global de las estructuras temporales de 97 %; por otra parte en la recopilación, las estructuras del lóbulo temporal resultaron también relativamente menores, como en el caso de la amígdala izquierda 95 %, el complejo hipocampo-amigdalino derecho 94 %, izquierdo 92 % y el hipocampo derecho 96 % (figura 5.4), izquierdo 85 % y por último, los volúmenes de los lóbulos frontales, el derecho 98 % e izquierdo 99 % y volumen cerebral total un 95 %.⁴¹

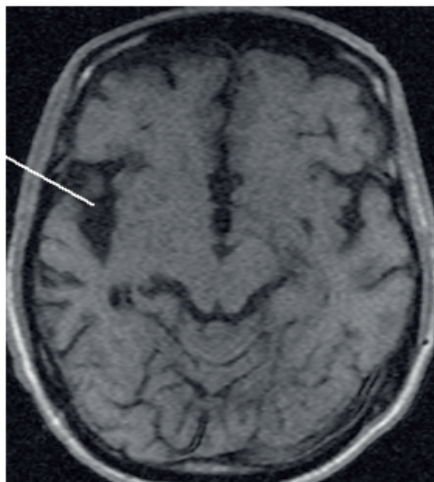


Figura 5.4: Atrofia cortical más notable en región temporal e hipocampo derecho

Imagen cortesía del Dr. Mario Álvarez (CIREN, La Habana).

Además de los estudios referidos se han reportados en otras observaciones de neuroimagen a través de TAC y RMN, anormalidades en el lóbulo temporal, específicamente en subregiones como el gyrus temporal superior y el lóbulo medial temporal que comprende la amígdala, hipocampo^{8,13,20,24,31,42} y gyrus parahipocámpico; por otra parte, en estudios realizados con las mismas técnicas de neuroimagen se ha reportado una disminución y signos de atrofia cortical en los lóbulos frontales, a expensa fundamental de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el lóbulo parietal inferior.^{24,43}

Estudios con RMN han evidenciado alteraciones en el lóbulo temporal medial, la circunvolución temporal superior, el lóbulo parietal y en cerebelo, ganglios basales, cuerpo caloso y tálamo.^{44,45}

Después de analizar lo expuesto podemos concluir que la aparición de esta lesión no es patognomónica del trastorno esquizofrénico, considerándose como una secuela de trastornos neurológicos primarios y secundarios.

5.3 Neuroimagen funcional

Desde 1974, en que Ingvar y Franzen⁴⁶ analizaron las anormalidades en la distribución del flujo sanguíneo cerebral de los pacientes esquizofrénicos, los trabajos de imagen funcional en la esquizofrenia se han sucedido, utilizando técnicas de imagen cada vez más avanzadas.

La aplicación de técnicas de neuroimagen funcional como RMf, PET y SPECT, en el estudio de la biología de la esquizofrenia, ha posibilitado la investigación de cuestiones que nos ayudan a entender la fisiopatología de esta enfermedad; a pesar de las dificultades para extraer conclusiones sobre los hallazgos, debido en parte a los problemas metodológicos, muchos investigadores, a través de los trabajos realizados, relacionan de forma clara la etiopatogenia de la enfermedad con alteraciones de los lóbulos frontal y temporal, así como con los circuitos de conexión frontotemporales.

La neuroimagen funcional de circuitos en pacientes con esquizofrenia sugiere que el procesamiento de información es anómalo en

áreas claves del cerebro, vinculadas a los síntomas específicos de este trastorno; así puede demostrarse la vinculación de síntomas cognitivos al córtex prefrontal dorsolateral (CFPDL) y la relación entre los síntomas de disregulación emocional con la amígdala. Sin embargo, encontramos hallazgos discordantes en los diferentes estudios y la mejor explicación para justificarlos es que la disfunción cortical en la esquizofrenia es probablemente más complicada que una simple hiperactivación o hipoactivación de los circuitos, pudiéndose describir mejor como una pérdida de sincronía.^{31,47}

Las pruebas de neuroimagen funcional tienen el potencial de desenmascarar endofenotipos biológicos clínicamente silentes en hermanos no afectados de pacientes con esquizofrenia, que comparten algunos de los mismos genes de riesgo, pero no los suficientes para desarrollar la enfermedad. La neuroimagen funcional también tiene el potencial de desenmascarar endofenotipos biológicos silentes en pacientes presintomáticos destinados a desarrollar la enfermedad en un futuro.⁴⁸

En 1996 Weinberger y Berman mostraron a través de estudios de neuroimagen funcional, que pacientes con esquizofrenia de curso continuo tenían menos flujo sanguíneo frontal en comparación a controles (figura 5.5),⁴⁹ este hallazgo denominado “hipofrontalidad”, se correlaciona con los síntomas cognitivos y negativos del trastorno esquizofrénico.^{2,50}

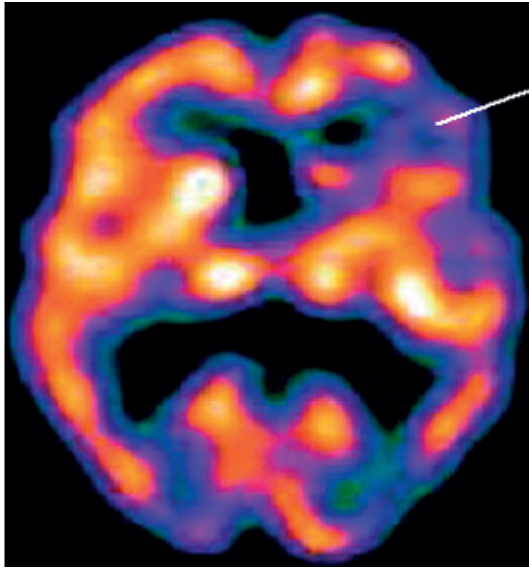


Figura 5.5: Hipoperfusión asimétrica, más intensa en lóbulo frontal izquierdo

Imagen cortesía del Dr. Mario Álvarez (CIREN, La Habana).

Otros estudios de neuroimagen, como el realizado por Nancy Andreasen y colaboradores^{51a} a través del SPECT, han demostrado el déficit metabólico en la región frontal. En investigaciones realizadas a través del PET ha sido visualizada la hipofrontalidad metabólica en la región cortical medial⁵² y dorsolateral, hipofunción de regiones límbicas y paralímbicas, aumento de la actividad del lóbulo temporal izquierdo y corteza occipital, aumento del flujo sanguíneo en el globus pallidus izquierdo y aumento de los receptores dopaminérgicos en el núcleo caudado, pero ninguna de estas lesiones es específica para el trastorno esquizofrénico.

Todo esto argumenta lo referido por Bachneff sobre que los síntomas negativos y las anomalías cognitivas son secundarios a la

hipofunción de los lóbulos frontales, y que los síntomas positivos son atribuibles a la hiperperfusión y una sobreactivación recíproca de los sistemas dopaminérgicos subcorticales.

En una recopilación realizada a partir de estudios de neuroimagen en pacientes con un trastorno esquizofrénico, se analizaron 13 estudios realizados con SPECT y seis estudios con PET, en el año 2000, hallándose un incremento de su actividad en cuanto al funcionamiento del lóbulo temporal.⁵³

A través de otros estudios de neuroimagen cerebral, con el uso de PET y SPECT, se ha logrado cuantificar deficiencias en el flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral, en áreas frontales y temporolímbicas de estos pacientes, que son fundamentales para la integración de procesos cognitivos complejos.^{54,55-58}

No existen dudas de que los síntomas neurocognitivos tienen un peso fundamental en la sintomatología de la esquizofrenia, lo que estaría dado por la disfunción en las diferentes redes neurocognitivas, por lo que la enfermedad sería un trastorno en la conectividad prefronto-estriato-talámico, prefrontal-temporal y prefrontal-parietal; todas estas alteraciones están demostradas por técnicas de neuroimagen.

Se conoce que los circuitos fronto-talámico-estriatales estarían alterados en la esquizofrenia, lo que se relacionaría con ciertos síntomas cognitivos y conductuales, así como el déficit en las funciones ejecutivas, disminución de la memoria de trabajo (MT) visoespacial y en MT verbal, déficit en la flexibilidad cognitiva, dificultad para inhibir respuestas aprendidas previamente y en consecuencia tienen dificultades para cambiar su atención a los estímulos relevantes, déficit en la capacidad de planificación, trastornos en la realización de tareas duales. También el circuito estriado-talámico se implica en el afecto, la agresión, la motivación y el olfato, por lo que una alteración de los circuitos puede originar cambios bruscos de personalidad, irritabilidad, desinhibición, aquinesia, apatía; además, se ha observado que cuando existe una alteración en la conexión prefrontal-temporal pu-

diera estar implicado el hipocampo, relacionado con un trastorno en la memoria, aunque los resultados no son concluyentes.

Estudios realizados a pacientes con un trastorno esquizofrénico, a través de RMf, han encontrado anormalidades fisiológicas en la función de la CPFDL en hermanos sin trastorno cognitivo de pacientes esquizofrénicos.⁵⁹

En otro estudio llevado a cabo por Fahim y colaboradores con RMf, en los que se compararon pacientes esquizofrénicos con y sin aplanamiento afectivo para estudiar el nivel de funcionamiento cerebral, en el caso de los pacientes que mostraron un aplanamiento afectivo, no mostraron una activación significativa de la corteza prefrontal, mientras que los sujetos sin este síntoma sí lo hicieron.⁶⁰

Se ha sugerido que en los síntomas del trastorno esquizofrénico subyace una disconectividad funcional generalizada entre las distintas regiones cerebrales;^{61,62} en los pacientes con un trastorno esquizofrénico, los estudios de conectividad utilizando la técnica de RMN, han demostrado que los niveles de actividad en las regiones frontales están alterados durante las tareas atencionales. Comparados con controles se ha podido comprobar que en este tipo de paciente existe dificultad ante la realización de las tareas autorreferenciales y al parecer se debe a que el córtex prefrontal está menos activado.⁶³

En otros estudios recientes ha sido indicada una conectividad funcional del modo por defecto aberrante en los pacientes con esquizofrenia, que ha indicado una disminución de la conectividad funcional en la corteza frontal medial y otras regiones cerebrales;^{64,65} por otra parte, se ha observado en el estudio de pacientes esquizofrénicos, a través de estudios de neuroimagen funcional, alterados los niveles de la integridad de la sustancia blanca en la esquizofrenia.⁶⁶

Pudiera seguir explicando en cuanto a la compleja red de circuitos neuronales que matizan las diferentes funciones cerebrales, pero estos hallazgos en las interconexiones neuronales anormales, a través de las diferentes técnicas de neuroimagen, no definen toda la magnitud de las causas del trastorno esquizofrénico; pero no tengo dudas de que nos aproxima en el conocimiento sobre su origen y poder establecer una

asociación entre la teoría del neurodesarrollo, las alteraciones en los circuitos cerebrales (vulnerabilidad), implicación social (se analizará más adelante) y los síntomas clínicos que se van a producir en este trastorno.

Actualmente se realizan estudios que se han denominado “neuroimagen bioquímica o de transmisión”; este término se explora a través de técnicas como ERM, PET y SPECT, las cuales se encargan de medir objetivos neuroquímicos en el cerebro, como densidad de receptores, concentración de neurotransmisores, metabolitos, lo cual fue referido anteriormente en este capítulo. La ERM es un procedimiento no invasivo y no radioactivo que permite la cuantificación de diversos metabolitos en regiones específicas del cerebro humano.⁶⁷

El metabolito visible mediante ERM, más abundante en el cerebro humano, es el N-acetil-aspartato (NAA), comprobándose a través de la aplicación de esta técnica la reducción de NAA en tejidos como ganglios basales, lóbulos cerebrales del frontal y en estructuras medias cerebrales.¹² Los hallazgos encontrados en estudios a través de neuroimagen funcional, en pacientes con un trastorno esquizofrénico, han sido observados en pacientes con alcoholismo, enfermedad de Alzheimer, trastornos afectivos, enfermedad de Parkinson y trastornos de conducta, entre otros.

5.4 Exploración de la densidad de receptores cerebrales a través del PET y SPECT.

En la última década, las técnicas de neuroimagen funcional (PET, SPECT) han permitido estudiar *in vivo* y de forma incruenta, la distribución de receptores cerebrales; a través de estas técnicas se han comprobado diversas anomalías neuroquímicas en las enfermedades psiquiátricas, especialmente en el trastorno esquizofrénico.

En estudios a través del PET se ha podido cuantificar la densidad de receptores dopaminérgicos D₂ estriatales en pacientes esquizofrénicos con o sin tratamiento, dando como resultado una variabilidad significativa, con una mayor densidad de receptores dopaminérgicos D₂

y una posible elevación con respecto a la cuantía inferior del número de receptores D_2 en sujetos controles sanos.⁶⁸ Por otra parte, se ha apreciado una menor concentración de los receptores dopaminérgicos D_2 en el córtex cingulado anterior y subregiones talámicas en el cerebro de los pacientes con un trastorno esquizofrénico.⁶⁹

En estudios realizados con SPECT en pacientes con el diagnóstico de un trastorno esquizofrénico, con el uso de Perospirone, a dosis de 16 mg, el cual es un nuevo antipsicótico de segunda generación con alta afinidad del receptor de D_2 y una vida media corta de concentración del plasma, tuvo una ocupación de más de 70 % el receptor D_2 después de 22 h.⁷⁰

Otro estudio también realizado con SPECT, para corroborar el antipsicótico quetiapina con respecto a la afinidad del receptor D_2 , mostró una baja ocupación,⁷¹ y en uno con el uso de un novel antipsicótico, la cariprazine, se demostró la alta afinidad sobre receptores de D_2/D_3 , con menor cuantía en su afinidad con el receptor 5TH1.⁷²

Investigaciones desarrolladas mediante el PET muestran la baja ocupación de los receptores D_1 y D_2 con el uso de clozapina,⁷³ no comportándose de la misma manera con el haloperidol, en que el resultado muestra un alto nivel de ocupación de los receptores D_2 .⁷⁴

Existen otras investigaciones a través de estudios con PET, las cuales muestran que dosis terapéuticas de risperidona, olanzapina y ziprasidona consiguen una ocupación de más de 70 % de los receptores D_2 , lo que nos hace pensar que un umbral específico de ocupación del receptor D_2 sería el responsable del efecto antipsicótico de estos fármacos.^{75,76} Estudios con PET en humanos normales indican que aripiprazol ocupa hasta 90 % de los receptores estriatales D_2 a dosis clínicas, y no produce trastornos extrapiramidales, sugiriendo que su agonismo inherente puede ser responsable de un mecanismo que protege contra el bloqueo excesivo de los receptores D_2 .⁷⁷

En el trastorno esquizofrénico, las alteraciones estructurales y funcionales cerebrales que aparecen, no son patognomónicas del trastorno esquizofrénico, nos sirve como marcadores de neuroimagen en el trastorno esquizofrénico.

En condiciones ideales, un marcador o conjunto de marcadores de neuroimagen deben cumplir uno o más de los siguientes criterios:

- Detección temprana de la enfermedad, incluso en la etapa preclínica.
- Predicción precisa del curso de la enfermedad.
- Discriminación entre diferentes enfermedades.
- Predicción de la respuesta terapéutica con fármacos o tratamientos específicos.
- Monitorización precisa y sensible de los efectos terapéuticos (del fármaco).

Resumiendo este capítulo, en el trastorno esquizofrénico, existen alteraciones estructuras y funcionales cerebrales, que nos sirve como marcadores de neuroimagen en el trastorno esquizofrénico.

1. Las técnicas de neuroimagen más utilizadas en el estudio in vivo del cerebro en pacientes con un trastorno esquizofrénico son:
 - a) TAC y RMN, para identificar daño estructural cerebral.
 - b) RMf, SPECT y PET para el hallazgo de daño en el funcionamiento cerebral.
2. Posibles marcadores de neuroimagen en pacientes con un trastorno esquizofrénico:
 - a) Dilatación Ventricular (TAC y RMN), con énfasis en la dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales.
 - b) Disminución de la densidad del tejido cerebral y reducción del volumen cerebral (TAC y RMN), con énfasis en una disminución del volumen intracraneal y de la densidad del tejido cerebral en lóbulos frontales y temporales.

- c) En estudios de neuroimagen funcional (RMf, SPECT y PET) en pacientes con esquizofrenia tienen menos flujo sanguíneo frontal, hallazgo denominado "hipofrontalidad"; apreciándose también hiperactividad en los lóbulos temporales.
 - d) Las pruebas de neuroimagen funcional (RMf, SPECT y PET), tienen el potencial de descubrir endofenotipos biológicos, en familiares de un paciente esquizofrénico, con un parentesco cercano.
 - e) Se ha demostrado por técnicas de neuroimagen (RMf, SPECT y PET), que la esquizofrenia puede ser el resultado de malas conexiones anatómicas y funcionales de los circuitos cerebrales, y que no se trata de un fallo o defecto de una zona particular y localizada.
3. Estudios a través de técnicas de neuroimagen cerebral (RMf, SPECT y PET), ha permitido estudiar *in vivo*, la distribución de receptores cerebrales con el uso de neurolépticos, y de esta forma se analiza la incidencia de las drogas antipsicóticas, en la neurotransmisión cerebral.
 4. Lamentablemente, a pesar de los grandes esfuerzos y el número exponencialmente cada vez mayor de estudios en el trastorno esquizofrénico experimentales realizados con neuroimagen, no es posible aún establecer o validar los cambios macroestructurales del cerebro como marcadores de diagnóstico clínicamente útiles para el trastorno esquizofrénico, debido principalmente a la elevada variabilidad y a la moderada correlación entre los estados clínicos y los funcionales.
 5. En un futuro los avances en la neuroimagen cerebral, quizás permitan la reconstrucción de los actuales diagnósticos en nuevas entidades basadas en el genotipo-fenotipo y colaboren en el desarrollo de nuevos fármacos y en la introducción de intervenciones preventivas, así como en la detección temprana del trastorno esquizofrénico.

6. Es importante reseñar la importancia que la neuroimagen cobrará en el futuro en lo que a la práctica clínica diaria hace referencia, por lo que el uso de la neuroimagen junto con la valoración clínica nos permitirá mejorar en aspectos diagnósticos, y una elección terapéutica mucho más certera en el trastorno esquizofrénico.

Referencias bibliográficas

- [1] Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography) 1. Description of system. *Br J Radiol* 1977; 46:1016-22.
- [2] Rivas JC. Imagen cerebral en Esquizofrenia. *Rev de Neuro-Psiq* 1998 Jun- Sep; 61:93-116.
- [3] Andreasen N. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with CT scanning; effects of gender, age and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:1008-15.
- [4] Puri BK, Hutton SB, Saeed N, Oatridge A, Hajnal JV, Duncan LJ, "et al". A serial longitudinal quantitative MRI study of cerebral changes in first-episode schizophrenia using image segmentation and subvoxel registration. *Psychiatry Res* 2001; 106:141-50.
- [5] Valverde Eizaguirre MA. Una crítica a la teoría del déficit cognitivo de la esquizofrenia. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2012; 32 (115): 521-45.
- [6] Danielyan A, Nasrallah HA. Neurological disorders in schizophrenia. *Psychiat Clin N Am* 2009; 32: 719-57.
- [7] Moncrieff J, Leo JA. Systematic review of the effects of antipsychotic drugs on brain volume. *Psychological Medicine* 2010; 20:1409-22.

- [8] Mouchet-Mages S, Rodrigo S, Cachia A, Mouaffak F, Olie JP, Meder JF, et al. Correlations of cerebello-thalamo-prefrontal structure and neurological soft signs inpatients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 451-8.
- [9] Kreef Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreef L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in schizophrenia. *Lancet* 1976; 2 (7992):924-6.
- [10] Pérez Milán JF. Monografía. Tendencias actuales en la investigación de la psicosis. Neuroimagen y esquizofrenia. *Rev Hosp Psiquiátrico de la Habana* [Seriada en línea] 2006; 3(3): [32 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.revistahph.sld.cu/hph0306/hph03906.htm>. Consultado Junio 3, 2014.
- [11] Suddath RL, Christison GW, Torrey EF. Anatomical abnormalities in the brain of monozygotic. Twins discordant for schizophrenia. In: Cleghorn J, Zipurdky R, List S. Structural and functional brain imaging. *J psychiatry Neuroscience* 1991; 6: 51-8.
- [12] Cuevas-Esteban J, Campayo A, Gutiérrez-Galve L, Gracia-García P, López-Antón R. Fundamentos y hallazgos de la neuroimagen en la esquizofrenia: una actualización. *Rev Neurol* 2011; 52 (1): 27-36.
- [13] Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, et al. Discrimination of female schizophrenia patients from healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2012; 66: 611-7.
- [14] Lewis SW. Computerized tomography in schizophrenia: 15 years on. *Br J Psychiatr* 1990; 157 Supl: 14-6.
- [15] De Meyer MK, Gilmore HC. Magnetic Resonance Brain images in schizophrenics and normal subjects; influence, diagnosis and education. *Schizophrenia Bull* 1988; 14(1): 21-3.

- [16] Kelsoe J, Cadet J, Pickard D, Weimberger DR. Quantitative neuroanatomy in schizophrenia: A controlled magnetic resonance study. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 533-41.
- [17] Nopoulos P, Torres I, Flaum M, Andreasen NC, Ehrardt JC, Yuh WT. Brain morphology in first episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1721-3.
- [18] Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain Volume in First-episode Schizophrenia: Systematic Review and Meta-analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies. *Br J Psychiatry* 2006; 188:510-8.
- [19] Nasrallah HA, Andreasen NC, Coffman JA. Cerebral Ventricular enlargement in schizophrenia. A preliminary follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 157-9.
- [20] Fukuta H, Ito I, Tateno A, Nogami T, Taiji Y, Arakawa R, "et al". Effects of menopause on brain structural changes in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2013; 67: 3-11.
- [21] Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry* 1998;172: 110-20.
- [22] Andreasen NC, Flashman L, Flaum M. Regional brain abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging. *Jama* 1994; 272: 1763-9.
- [23] Weimberger DR, Torrey EF, Wyatt R. Cerebellar atrophy in chronic schizophrenia. *Lancet* 1979; 1: 718-9.
- [24] De Castro-Manglano P, Mechelli A, Soutullo C, Landecho I, Gimenez-Amaya JM, Felipe Ortuño F. Structural brain abnormalities in first-episode psychosis: differences between affective psychoses and schizophrenia and relationship to clinical outcome. *Bipolar Disorders* 2011; 13: 545-55.

- [25] Thomann PA, Wüstenberg T, Dos Santos V, Bachmann S, Essig M, Schröder J. Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychological Med* 2009; 39:371-9.
- [26] Harrison PJ, Freemantle N, Geddes JR. Meta-analysis of brain weight in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 64: 25-34.
- [27] Selemon LD, Goldman-Rakic PC. The Reduced Neuropil Hypothesis: A Circuit Based Model of Schizophrenia. *Biol psychiat.* 1999; 45:17-25.
- [28] Woods BT, Yurgelun-Todd D. Brain volume loss in schizophrenia: when does it occur and is it progressive? *Schizophr Res* 1991; 5:202-4.
- [29] Martínez Serrano J, Medina Garrido ML, Consuegra Sánchez R, Del Cerro Oñate M, López-Mesa JL, González Matás J. En defensa del diagnóstico de esquizofrenia simple: reflexiones a propósito de un caso. *Rev Psiquiatr Salud Ment Barc* 2012; 5(1):58.
- [30] Gil L, Tamayo-Orrego L, Ramírez-Rozo J, Guerrero C, Toro S, Duque-Parra J, "et al". Caracterización de la onda P300 en pacientes colombianos con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiat* 2009; 38 (3): 434-5.
- [31] Wood SJ, Reniers RL, Heinze K. Neuroimaging Findings in the At-Risk Mental State: A Review of Recent Literature. *Can J Psychiatry* 2013; 58 (1): 13-8.
- [32] Copolov DL, Singh BS. Schizophrenia today. *Med J Aust* 2000; 172: 470-1.
- [33] Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, ByrneM, Hodges A, "et al". Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 1999; 353: 30-3.
- [34] Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 16-25.

- [35] Mechelli A, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, Tognin S, Wood Stephen J, Borgwardt Stefan J, “et al.” Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis. *Arch Gen Psychiatry* [Seriada en línea] 2011 May; 68(5): [3 pantallas]. Disponible: URL: <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/short/68/5/489.htm>. Consultado: Mayo 16, 2011.
- [36] Crow TJ. Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1990; 16: 433-43.
- [37] Saiz Ruiz J, de la Vega Sánchez DC, Sánchez Páez P. Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia. *Clínica y Salud* 2010; 21 (3): 244.
- [38] Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. Brain morphology in first episode schizophrenia: A meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res* 2006; 82:75-88.
- [39] Velakoulis D, Wood SJ, Wong MTH, McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, “et al”. Hippocampal and amygdala volumes differ according to psychosis stage and diagnosis: An MRI study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis and ultra-high risk subjects. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:139-49.
- [40] Buehlmann E, Berger GE, Aston J, Gschwandtner U, Pflueger MO, Borgwardt SJ, “et al”. Hippocampus abnormalities in at risk mental states for psychosis? A cross-sectional high resolution region of interest magnetic resonance imaging study. *J Psychiatr Res* 2010; 44:447-53.
- [41] Montoya A, Lepage M, Malla A. Disfunción estructural del lóbulo temporal en pacientes con un primer episodio psicótico de esquizofrenia. *Salud Mental* 2005 abril; 28 (2):34.

- [42] Föcking M, Dicker P, English JA, Schubert KO, Dunn MJ, Cotter DR. Common proteomic changes in the hippocampus in schizophrenia and bipolar disorder and particular evidence for involvement of cornu ammonis regions 2 and 3. *Arch Gen Psychiatry* [Seriada en línea] 2011 May; 68(5): [2 pantallas]. Disponible: URL: <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/short/68/5/477.htm>. Consultado: Mayo 16, 2011.
- [43] Weimberger DR. Brain disease and psychiatric illness. When should a psychiatrist order a CAT scan. *Am J Psychiatr* 1984; 141:1521-7.
- [44] Mitelman SA, Brickman AM, Shihabuddin L, Newmark RE, Hazlett EA, Haznedar MM, "et al". A comprehensive assessment of gray and white matter volumes and their relationship to outcome and severity in schizophrenia. *Neuroimage* 2007; 37: 449-62.
- [45] Loberg EM, Hugdahl K, Green MF. Hemispheric asymmetry in schizophrenia: a «dual deficits» model. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 76-81.
- [46] Ingvar DH, Franzen G. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet* 1974; 2: 1484-6.
- [47] Winterer G, Weinberger DR. Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in Neurosciences* 2004; 27: 683-90.
- [48] Fusar-Poli P, Borgwardt S. Integrating the negative psychotic symptoms in the high risk criteria for the prediction of psychosis. *Medical Hypotheses* 2007; 69: 959-60.
- [49] Weinberger DR, Berman KF. Prefrontal function in schizophrenia: confounds and controversies. *Phil Trans R Soc Lond B* 1996; 351: 1495-503.
- [50] Gur RE, Keshavan MS, Lawrie SM. Deconstructing psychosis with human brain imaging. *Schizophr Bull* 2007; 33: 921-31.

- [51] Andreasen NC, Rezal K, Alliger R, Swayse VW, Flaum M, Kirchner P, "et al". Hypofrontality in neuroleptic naive patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the tower of London. *Arch gen Psychiatry* 1992; 49: 943-58.
- [52] Smee C, Krabbendam L, ODaly O, Prins AM, Nalesnik N, Morley L, "et al". An fMRI study of prefrontal dysfunction and symptomatic recovery in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 440-50
- [53] Liddle PF. Cognitive impairment in schizophrenia: its impact on social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 400 (Suppl): 11-6.
- [54] Realmuto G. Neurobiological assessment. In: Klykylo M. *Clinical Child Psychiatry Second Edition*. New York, USA: John Wiley & Sons; 2005. p. 49-65.
- [55] Weinberger DR, Berman KF. Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14: 157-68.
- [56] Ferrero RL, Pérez MI, Gómez PE, Loynaz FC, Rodríguez RA. Algunas características anatómicas del encéfalo del esquizofrénico. *Rev Cubana Invest Biomed* 2004; 23:163-8.
- [57] Rodríguez Sosa JT, Touriño González R. Cognición social en la esquizofrenia: Una revisión del concepto. *Arch de Psiq* 2010 Nov; 73(9): 6-7.
- [58] López Gil J. Efectos de los antagonistas NMDA sobre la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatérgica en la corteza prefrontal. Mecanismo de acción de los fármacos anti-psicóticos [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universidad de Barcelona; 2009
- [59] Callicott JH, Egan MF, Mattay VS, Bertolino A, Bone AD. Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:709-19.

- [60] Fahim C, Stip E, Mancini-Marie A, Boualem M, Malaspina D, Beauregard M. Negative socio-emotional resonance in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging hypothesis. *Medical Hypotheses* 2004; 63:467.
- [61] Andreasen NC, Paradiso S, O’Leary DS. “Cognitive dysmetria” as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 1998; 24: 203-18.
- [62] Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995; 3:89-97.
- [63] Salgado-Pineda P, Caclin A, Baeza I, Junqué C, Bernardo M, Blin O, “et al”. Schizophrenia and frontal cortex: Where does it fail? *Schizophrenia Research* 2007; 91: 73-81.
- [64] Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, Osuch EA, Boksman K, Neufeld R, “et al”. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 2007; 33:1004-12.
- [65] Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, “et al”. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:1279-84.
- [66] Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, “et al”. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41:15-30.
- [67] Waddington JL, O’Callaghan E, Larkin C, Redmond O, Stack J, Ennis JT. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1990 Suppl; 9: 56-65.
- [68] Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med* 1998; 42: 211-21.
- [69] Takahashi H, Higuchi M, Suhara T. The role of extrastriatal dopamine D2 receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 919-28.

- [70] Arakawa R, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, “et al”. Dopamine D2 receptor occupancy by piperone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects *Psychopharmacology* 2010; 209:285-90.
- [71] Kapur S, Zipursky R, Jones C, Shammi CS, Remington G, Seeman P. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:553-9.
- [72] Seneca N, Finnema SJ, Laszlovszky I, Kiss B, Horváth A, Pásztor G, “et al”. Occupancy of dopamine D2 and D3 and serotonin 5-HT1A receptors by the novel antipsychotic drug candidate, cariprazine (RGH-188), in monkey brain measured using positron emission tomography. *Psychopharmacology* 2011; 218:579-87.
- [73] Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:538-44.
- [74] Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, “et al”. High levels of dopamine D2 receptor occupancy with lowdose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 948-50.
- [75] Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Jones C, DaSilva J, Wilson AA, “et al”. 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 1998; 155:921-8.
- [76] Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 286-93.

- [77] Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, “et al”. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1400-11.

6

Neurotransmisión en la esquizofrenia

Por debajo de la corteza cerebral existen zonas muy complejas formadas por estructuras, entre las que se encuentran: hipotálamo, hipocampo, amígdala cerebral, núcleo caudado y núcleo estriado, las cuales forman parte del sistema límbico (figuras 6.1 y 6.2), que es la parte más antigua del sistema nervioso central y la responsable de exponer nuestras emociones, percepciones y junto a los lóbulos cerebrales, elaborar el pensamiento, gracias al cual podemos desarrollar proyectos profesionales, establecer relaciones interpersonales y tener un adecuado funcionamiento social.

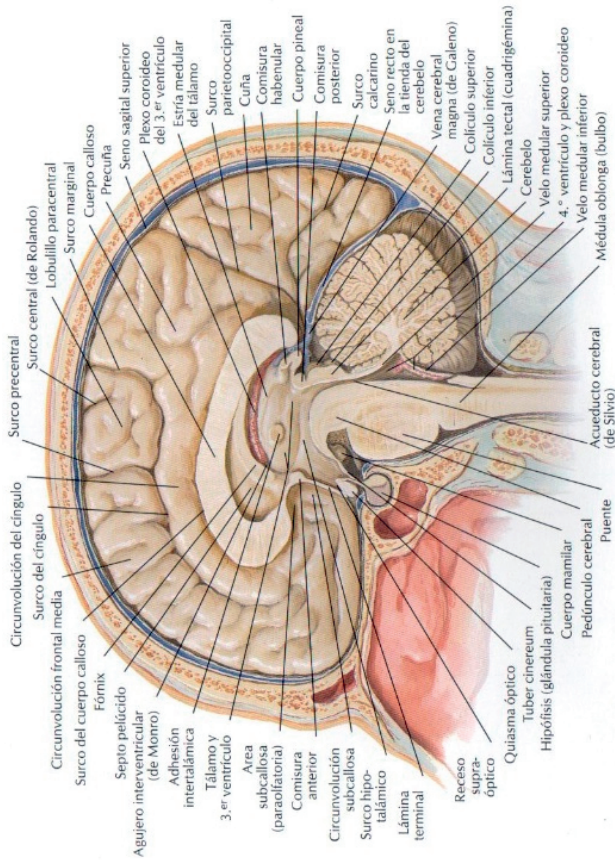


Figura 6.1: Corte sagital del cerebro.

Fuente: F. H. Netter, Colección CIBA de Ilustraciones Médicas, tercera edición, 2006.

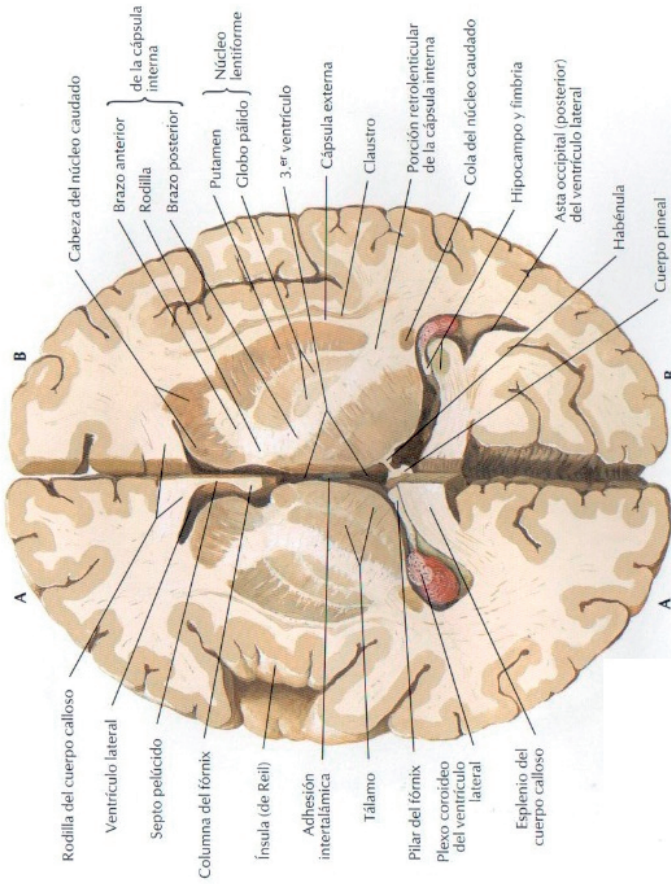


Figura 6.2: Corte Horizontal del encéfalo.

Fuente: F. H. Netter, Colección CIBA de Ilustraciones Médicas, tercera edición, 2006.

Dentro de las estructuras telencefálicas se destacan las siguientes:

El diencefalo: consiste en una masa ovoide de materia gris localizada adyacente a la línea media profunda rostral del mesencefalo, el tercer ventrículo separa el diencefalo derecho e izquierdo; el diencefalo se divide en tálamo, hipotálamo, subtálamo (funciona como parte de los ganglios basales) y epitálamo.

El tálamo: es un componente del diencefalo que desempeña un importante rol de filtro y encargado de recibir, integrar y distribuir casi toda la información sensorial; las alteraciones talámicas traen consigo una disfunción del córtex prefrontal, así como de sus proyecciones temporales y parietales, áreas importantes para la orientación espacial.

Sistema límbico: llamado también lóbulo límbico, es una de las organizaciones más complejas del sistema nervioso central, tanto anatómica como fisiológicamente, sus estructuras están localizadas en la superficie media de los hemisferios cerebrales e incluye hipocampo, fórnix, cuerpos mamilares, núcleos anteriores del tálamo, giro cingulado y regiones de los lóbulos temporales, parietales y frontales. Todas estas estructuras son las responsables de las tareas de integración, asociación y coordinación de las funciones emocionales, cognoscitivas y control de los impulsos; sería factible conocer que la información sensorial termina en la corteza entorrinal, amígdala e hipocampo y el sistema límbico actúa como un filtro.

Lóbulos frontales cerebrales: son los encargados de la planificación y organización del presente y el futuro; además, establece patrones de comportamiento, como el autocontrol y el control de los impulsos; es bueno conocer que en estos lóbulos se instituye la capacidad de sentir y la expresión de las emociones, y lo forman tres estructuras perfectamente diferenciadas (córtex prefrontal dorsolateral, córtex orbitofrontal paralímbico y giro cingulado).

El hipocampo y la amígdala: forman parte del sistema límbico, se implica en los procesos de información; según estudios realizados en pacientes con un trastorno esquizofrénico, en esta entidad el hipocampo se encuentra reducido, sin modificarse la densidad de las células piramidales en el cuerpo de Ammon, aunque manifiesta marcada desorganización; por otra parte, el hipocampo y la amígdala es un eslabón entre las funciones cognitivas neocorticales, las emociones y los impulsos filogenéticamente más antiguos.

Ganglios basales: lo conforma el núcleo caudado, el putamen, el globus pallidus, los núcleos subtálamicos y la sustancia negra, son los encargados de iniciar y mantener los movimientos generados internamente.

Todas las estructuras descritas anteriormente deben su funcionamiento a impulsos eléctricos, los cuales posibilitan la liberación de sustancias químicas, permitiendo que se produzcan las funciones del sistema nervioso central y de esta forma permite que nuestro organismo lleve a cabo sus múltiples funciones; cuando este equilibrio se rompe por diferentes causas, se pueden establecer síntomas en las diferentes esferas psíquicas, llevándose a establecer un trastorno mental en muchas ocasiones.

No albergo dudas de que el conocimiento de las sustancias químicas cerebrales y su distribución en las diferentes áreas del cerebro, ha sido de mucha utilidad en el desarrollo de la psicofarmacología para el tratamiento del trastorno esquizofrénico, es por eso que en esta sesión expondré cómo se manifiesta el comportamiento de estas sustancias, también llamadas neurotrasmisores cerebrales.

A continuación, los cuatro sistemas fundamentales de neurotrasmisión, que van a intervenir en la eclosión sintomática de este trastorno mental:

- Dopamina (DA).
- Serotonina (5-Hidroxitriptamina o 5 HT).

- Acetilcolina (ACh).
- Glutamato (Glu).
- Ácido y amino-butírico (GABA).
- Glicina (Gli).

La DA es un neurotrasmisor modulador, cuyo efecto depende de la familia de receptores; por ejemplo, es un estimulador de los receptores dopaminérgicos D_1 y D_5 , pero al mismo tiempo ejerce el efecto contrario sobre los receptores D_2 , D_3 y D_4 . Actualmente es visto como el principal neurotrasmisor involucrado en el trastorno esquizofrénico, luego que Arvid Carlsson demostrara en 1963 que los neurolépticos o antipsicóticos actuaban sobre el sistema dopaminérgico, a través del bloqueo del receptor D_2 .¹⁻⁵

Los neurolépticos bloquean los receptores dopaminérgicos, que pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G, cuya intensidad en la acción antagonista competitiva es proporcional al efecto antipsicótico; se acepta actualmente que el bloqueo de esos receptores es fundamental en el mecanismo de acción de los neurolépticos.⁶⁻⁷

Los encargados de regular la neurotrasmisión dopaminérgica son los receptores. Han sido descritos al menos cinco subtipos: D_1 , D_2 , D_3 , D_4 y D_5 . Existe el criterio de la afinidad de los receptores D_1 y D_5 ; por otra parte, el D_2 va a tener afinidad con los receptores D_3 y D_4 .⁸⁻⁹

En la década del 80 del pasado siglo se conocían en el SNC, los receptores D_1 y D_2 pre y postsinápticos. La activación del receptor D_1 produce incremento de la adenilciclase y de los niveles intracelulares de AMPc, por la vía de la proteína Gs, mientras que los receptores D_2 en el SNC producen una inhibición de la adenilciclase e inhibe el metabolismo de los fosfoinositoles de la membrana (disminución de los segundos mensajeros originados en esos lípidos), y apertura de los canales de K^+ .^{8,10-12}

El receptor D_1 existe de forma abundante en: tubérculo olfatorio, neocstriado, núcleo accumbens, amígdala, núcleo subtalámico,

substancia nigra, cerebelo, corteza cerebral, tálamo, globo pálido, hipotálamo, área tegmental ventral y el colículo inferior. Entre sus funciones se encuentra regular las funciones motoras y cardiovasculares, y participar en la regulación de los mecanismos del ciclo sueño-vigilia.⁹

Se ha demostrado en investigaciones posteriores, que los agonistas de los receptores D_1 (subtipos D_{1A} , D_{1B}), tienden a mejorar el trastorno atencional y cognitivo, los cuales se encuentran afectados en los pacientes con un trastorno esquizofrénico.¹³⁻¹⁸

Con respecto a las funciones de la familia D_1/D_5 no están totalmente aclaradas, pero se conoce que el bloqueo prolongado de D_2 hiposensibiliza los receptores D_1 , trayendo consigo disminución de las funciones cognitivas, como disminución de la memoria de trabajo, la atención y las funciones ejecutivas.

Se conoce que los receptores D_2 , descrito inicialmente por Tim Crow, se ha correlacionado con los síntomas positivos del trastorno esquizofrénico;^{9,19} un número importante se localiza en: región mesolímbica, núcleo accumbens y estriado, tubérculo olfatorio, capa molecular de la formación hipocampal, islas de calleja, área tegmental ventral, núcleo subtalámico, sustancia nigra compacta y reticulada, corteza cerebral, amígdala, tálamo y hipotálamo, globo pálido. Entre sus funciones está participar en las funciones motoras, algunos aspectos de la emoción y la integración y expresión de las conductas motivadas; además, regula la síntesis y la liberación de dopamina, así como la secreción de prolactina en la hipófisis e interviene en las funciones cardiovasculares.

Aunque la presencia de estos receptores ha sido confirmada por estudios realizados con tomografía de emisión de positrones (PET), se tiene duda si su proliferación se debe al efecto del tratamiento con antipsicóticos o que previamente exista una hipersensibilidad y posteriormente un aumento del número de receptores.

En 1990 se clonó un nuevo receptor dopamínico D_3 , que tiene una distribución distinta a los anteriores en el SNC; el receptor D_3 existe en gran cantidad en algunas áreas del sistema límbico, el tubérculo olfatorio, el núcleo accumbens y el hipocampo (donde también hay

receptores D_1 y D_2), en algunas áreas corticales, y en el estriado ventral; además, se estipula que en estriado dorsal existen muy pocos receptores D_3 y en la hipófisis no están presentes; a este receptor se asocian las reacciones emocionales y la motivación.

Además, el receptor D_3 es abundante en el sistema límbico. Está implicado en los síntomas afectivos y cognitivos del trastorno esquizofrénico;^{9,17,20} además, este receptor D_3 postsináptico tiene un efecto inhibitorio sobre los comportamientos motores, por lo que su resultado es contrario a los receptores D_2 .^{12,21}

En cuanto a los receptores D_4 están localizados en las neuronas de la corteza prefrontal, hipocampo, bulbo olfatorio, amígdala, mesencéfalo y retina. Este receptor interviene en la regulación de la liberación de DA y su papel en el trastorno esquizofrénico ha sido confirmado a partir de la alta afinidad por los receptores D_4 , con el uso de la clozapina y la mejora de síntomas positivos y negativos del trastorno esquizofrénico.

El receptor D_5 está presente en el hipocampo, núcleos lateral y parafascicular del tálamo. Entre sus funciones está modular la liberación de acetilcolina en el hipocampo; conduce a la formación de monofosfato cíclico de adenosina (AMPC) por estimulación de una o más isoformas de la adenilciclasa.

Por la importancia que tiene la norepinefrina (NE), la cual constituye un neurotrasmisor derivado de la DA, ambos son resultantes del metabolismo del aminoácido tirosina y su implicación en el mecanismo de acción de muchos antipsicóticos, a través del bloqueo de sus receptores. A continuación, los receptores de este neurotrasmisor.^{9,17}

La NE tiene varios tipos de receptores: $\alpha 1$, $\alpha 2$ y β , y estos a su vez varios subtipos: $\alpha 1A$, $\alpha 1B$, $\alpha 1D$, $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, $\alpha 2C$, $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 3$, los cuales son predominantemente heteroreceptores postsinápticos, localizados en las terminales dendríticas.^{9,17,22,23}

El bloqueo de los receptores α produce discinesias e hipotensión ortostática, mientras que el bloqueo de los receptores β tiene efecto antihipertensivo.

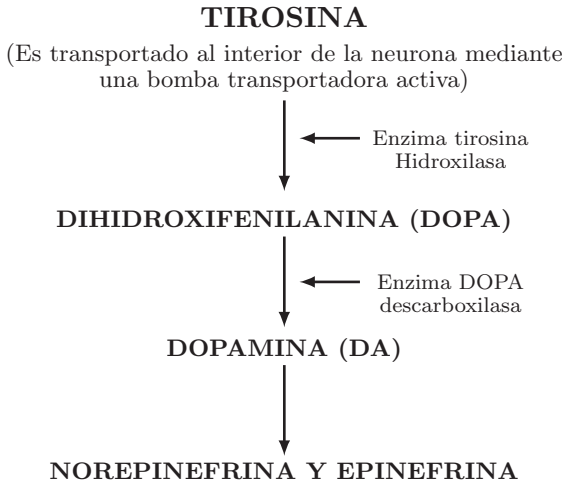


Figura 6.3: Metabolismo de la DA

La estimulación de los receptores alfa1 produce excitación neuronal; la activación de los receptores alfa2 origina una reducción de la activación periférica y central de la actividad noradrenérgica.¹⁰

La estimulación de los receptores β resulta en la estimulación de la adenilciclase y la elevación del AMP cíclico, que a su vez activa quinasas, las cuales son proteínas que alteran transitoriamente la actividad de enzimas específicas a través de fosforilación reversible.¹⁷

Los β bloqueadores deberían ser evaluados en los síntomas extrapiramidales, que inducen el tratamiento con neurolépticos;²⁴ además, estudios han demostrado que el uso de β bloqueadores, como el propranolol, pudiera ser una alternativa terapéutica de los pacientes con un trastorno esquizofrénico, que son refractarios a los antipsicóticos.²⁵

Metabolismo de la DA, NE y epinefrina: este grupo catecolamínico se deriva del aminoácido esencial fenilalanina. En la figura 3 se describe este proceso metabólico:

Es bueno recordar que la DA es transformada en NE por medio de la enzima betahidroxilasa de dopamina; posterior a este proceso descrito en la figura 6.3, estos neurotrasmisores son destruidos por las enzimas catecol-o-metiltransferasa (COMT), que se piensa esté ubicada fuera de la terminación nerviosa presináptica y la monoaminoxidasa (MAO) A o B, que se sitúa en la mitocondria de la neurona presináptica y en otros lugares, cuyo resultado son los catabolitos, el ácido vanilmandélico a nivel periférico y el metoxihidroxifenilglicol (MHPG) a nivel encefálico.²⁶

La neurona DA dispone de un transportador presináptico para la DA (bomba de recaptación) y las neuronas NA también poseen una bomba de transporte y de recaptación.

En la DA se han descrito cuatro vías fundamentales: mesolímbica, mesocortical, nigroestriatal y tuberoinfundibular.^{9,27}

1. La vía mesolímbica proyecta sus axones desde el área tegmental ventral del mesencéfalo al núcleo accumbens, que forman parte del circuito de recompensa; estas conexiones van a estar implicadas en conductas eufóricas en drogas de abuso, sensaciones placenteras, alucinaciones y delirios que ocurren en la psicosis.^{9,11,12,17,28-32} Los neurolépticos bloqueadores de los receptores dopaminérgicos disminuyen o interrumpen las alteraciones sensorio-perceptuales y del pensamiento, que se aprecian en el trastorno esquizofrénico.^{26,33,34}
2. La vía mesocortical proyecta sus axones desde el área tegmental ventral del mesencéfalo hasta la corteza límbica, cuyo defecto en su funcionamiento, puede originar síntomas negativos y déficit cognitivos del trastorno esquizofrénico.^{9,11,17,26,28-32,35} Este déficit dopaminérgico puede ser primario o secundario a la inhibición por exceso de serotonina en esta vía: deficiencia dopaminérgica primaria; deficiencia de DA, por bloqueo del receptor D₂; y deficiencia dopaminérgica secundaria, por hiperactividad de la serotonina y su acoplamiento a los receptores 5HT_{2A}, quedando inhibida la liberación de DA.

3. La vía nigroestriatal proyecta sus axones desde la sustancia nigra a los ganglios basales, formando parte del sistema extrapiramidal y desempeña un papel importante en el control de los movimientos motores; cuando existe una disminución de la dopamina por el bloqueo de los receptores D_2 , provoca la aparición de síntomas extrapiramidales (temblor, rigidez, marcha a pequeños pasos).^{9,17,26,29,30,36}
4. La vía tuberoinfundibular, la proyección de sus axones, va desde el hipotálamo hasta la glándula pituitaria anterior, entre sus funciones se destaca, el control de la secreción de prolactina; el bloqueo de los receptores D_2 en esta vía, puede incrementar los niveles de prolactina, situación en la que se asocian galactorrea, amenorrea y disfunciones sexuales.^{9,17,29,37}

Desde el advenimiento de la clorpromacina, el primer antipsicótico típico, a principios de 1950, se pensó que la eficacia y potencia de los antipsicóticos estaba dada por su efecto antagonista sobre los receptores D_2 . Se ha comprobado que las sustancias que aumentan la DA (anfetaminas, fenciclidina, cocaína, L-dopa), son generadoras de síntomas psicóticos; si bien es cierto la importancia del aumento de la DA como elemento causal de este trastorno, más bien se trata de un desequilibrio de esta sustancia en determinadas estructuras cerebrales, dado fundamentalmente por un aumento de su actividad en la región mesolímbica y otras regiones subcorticales (aumento de receptores y su sensibilidad),^{1,9,11,26,38-42} y una disminución relativa de la DA en las regiones corticales prefrontales, al parecer debido a una reducción de sus receptores.^{1,43}

En estudios *post mortem* en pacientes esquizofrénicos se ha comprobado que existe una densidad mayor de receptores $D_2 + D_3$ que en sujetos normales, mientras que en los receptores D_4 se apreció una densidad seis veces mayor en pacientes esquizofrénicos que en sujetos controles, lo que corrobora el papel de estos receptores en las manifestaciones psicopatológicas del trastorno esquizofrénico; en otros estudios no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la densidad de los receptores D_2 de los pacientes. Con respecto al

grupo control esta disminución de la densidad pudiera estar dada por la adaptación al tratamiento con antipsicóticos más que a una anomalía bioquímica intrínseca a la esquizofrenia,⁴⁴ o por el efecto de los receptores D₁ sobre los D₂, lo cual disminuye su afinidad.

En otro estudio realizado a pacientes finlandeses con esquizofrenia y una respuesta inadecuada a los antipsicóticos de primera generación, se vio que tenían una tendencia significativa a tener atenuadas las actividades de la MAO-A y la COMT; la alta tasa en los pacientes esquizofrénicos que no respondieron favorablemente al tratamiento con antipsicóticos se correlacionaba con homocigotos de baja actividad de COMT comparados con homocigotos de alta actividad de COMT; a partir del estudio anterior los investigadores especularon que al existir una menor capacidad para metabolizar la DA y NA, asociada con una disminución de la COMT y MAO-A, puede ocasionar una respuesta insuficiente a la medicación o con un tipo más severo de esquizofrenia.⁴⁵

En la actualidad se estudian los sistemas glutamatérgicos para el tratamiento de la esquizofrenia, ya que se ha observado que el efecto psicotomimético de la fenciclidina (polvo de ángel) que reproduce al modelo del trastorno esquizofrénico, mejor que el modelo de la amfetamina, provoca síntomas negativos y psicosis aguda con síntomas positivos; este efecto se debe en parte a la capacidad que tiene la fenciclidina de bloquear el canal iónico de sodio-calcio del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA); se conoce que la liberación de dopamina está regulada por autorreceptores pertenecientes a la familia D₂, cuya activación reduce la liberación de dopamina y heterorreceptores de las terminales dopaminérgicas, tales como la activación de receptores NMDA, ácido gama-aminobutírico (GABA_A) y colinérgicos, en tanto se observa inhibición de la liberación al estimular receptores GABA_B.⁴⁶

El bloqueo de los receptores de serotonina, neurotransmisor de tipo excitatorio que mejora los síntomas negativos y cognitivos del trastorno esquizofrénico ha sido, junto a la DA, uno de los neurotransmisores más estudiados en este trastorno mental.

Esta hipótesis está basada en dos observaciones fundamentales: en primer lugar, que tras la administración de LSD (dietilamida del ácido lisérgico) y otros compuestos agonistas del receptor 5-HT_{2A/2C}, provocan alucinaciones similares a las que se presentan en el trastorno esquizofrénico; aunque las alucinaciones provocadas por esta intoxicación son principalmente visuales, mientras que en la esquizofrenia son de tipo auditivo.^{5,11,26,47-49}

En segundo lugar, la observación de que los antipsicóticos atípicos actúan como antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} y son capaces de revertir los síntomas de la esquizofrenia sin necesidad de bloquear en un porcentaje tan alto los receptores dopaminérgicos D₂, como ocurre con los antipsicóticos clásicos; a partir de estas observaciones podemos sugerir la importancia del sistema serotoninérgico en la fisiopatología de la esquizofrenia.^{5,9,50,51}

Al igual que ocurre en la neurotransmisión dopaminérgica, en la serotonina van a existir receptores metabotrópicos, exceptuando el receptor 5HT₃, que es de canal iónico, los cuales van a regular la neurotransmisión serotoninérgica y han sido descubiertos a gran velocidad, sobresaliendo dos grupos:¹⁷

El primero está formado por los receptores HT₁, que van a aparecer en la rama principal del árbol filogenético y se clasifican en 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D} (o 5HT_{1Dx}), 5HT_{1E}, y 5HT_{1F}; todos estos receptores se unen a la adenilciclasa de forma negativa e inhiben la formación de AMPc, considerándose entonces receptores inhibitorios.^{11,52,53}

Mediante estudios realizados a roedores, con el uso de un agonista de los receptores 5HT_{1A}, el cual se localiza en las neuronas serotoninérgicas, donde actúan como autorreceptores, y en áreas límbicas de neuronas postsinápticas (hipocampo, *septum* y en menor grado, corteza); a partir de estas investigaciones se ha comprobado que el uso de un agonista parcial, mejora la cognición cerebral, por lo que se sugiere que el uso de fármacos que presenten este mecanismo de acción, podría mejorar los trastornos cognitivos presentes en pacientes esquizofrénicos.^{9,17,53,54}

Los receptores 5HT_{1B} son autorreceptores presentes en terminales sinápticas, por lo que regulan de forma local la liberación del neurotransmisor. Las funciones de los receptores restantes del tipo 1 (5HT_{1E} y 5HT_{1F}) son muy poco conocidas.¹⁷

El segundo lo conforman los receptores tipo 5HT₂, subdividiéndose en 5HT_{2A}, 5HT_{2B} y 5HT_{2C}; el receptor 5HT_{2A} está localizado esencialmente en corteza (y en menor grado, en estriado), mientras que el 5HT_{2C} presenta su mayor densidad en los plexos coroideos, la estimulación de estos receptores resulta en la formación de fosfatos de inositol, lo que provoca una entrada de calcio libre intracelular y diacilglicerol, los cuales estimulan la proteinquinasa C; estos receptores pueden ser considerados excitatorios, ya que su estimulación causa despolarización de la membrana celular.^{9,10,11,17,52,53}

El resto de los subtipos de receptores están asociados a la proteína G (5HT₄, 5HT₅, 5HT₆ y 5HT₇), y son completamente diferentes en la secuencia de aminoácidos; posiblemente estimulen la adenilciclasa, lo que aumentaría la formación de AMP cíclico.^{10,52}

Ha sido demostrado en los estudios con roedores, que la sustancia PRX-07034, la cual ejerce un antagonismo de los receptores 5HT₆, mejora la memoria y la flexibilidad cognitiva; 55 en otra investigación se ha constatado que el antagonismo de los múltiples receptores serotoninérgicos (5HT) contribuye a revertir el efecto de la hipofunción de los receptores NMDA, lo cual genera psicosis e importante deterioro cognitivo en pacientes con un trastorno esquizofrénico.⁵⁶

El receptor 5-HT₃ es un canal iónico, de estructura pentamérica como los receptores nicotínicos, que media acciones despolarizantes de la 5-HT.¹⁷

El metabolismo de la serotonina (5-Hidroxitriptamina o 5 HT) se deriva del aminoácido esencial triptófano. En la figura 6.4 describo el proceso metabólico.

La serotonina es destruida por la enzima MAO, cuyo resultado es el catabolito a nivel encefálico el ácido 5 hidroxindolacético.^{9,27}

En la serotonina se han descrito cinco vías fundamentales que sirven como base para la regulación de este neurotransmisor.⁹

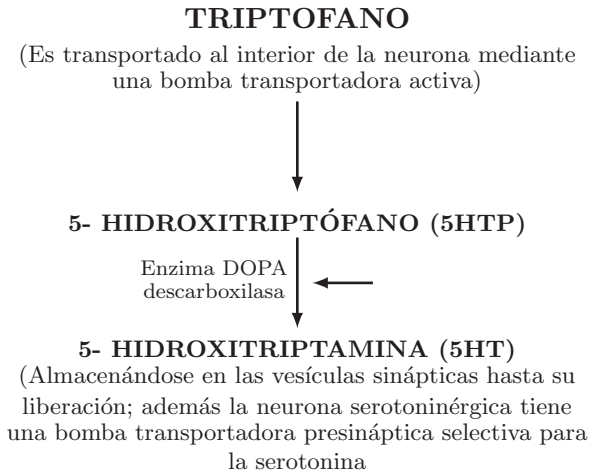


Figura 6.4: Metabolismo de la serotonina

1. La vía que va desde rafe mesencefálico al córtex prefrontal, conexión que genera la hipótesis de la acción antidepresiva de los fármacos que inhiben al transportador de serotonina, además de encargarse de mediar los efectos cognitivos.
2. La vía que va desde rafe mesencefálico a los ganglios basales, que sería la encargada de los efectos de los fármacos en el trastorno obsesivo-compulsivo y en la regulación de este neurotransmisor sobre los movimientos; precisamente es esta interrelación (axo-axónica), la que hace que las neuronas serotoninérgicas inhiban la liberación de dopamina.
3. La vía que va desde rafe mesencefálico al córtex límbico, encargada de regular las emociones, incluyendo pánico, memoria, y ansiedad.

4. La vía que va desde rafe mesencefálico al hipotálamo, responsable de los efectos de la serotonina sobre la conducta alimentaria y el apetito.
5. La vía que va desde rafe mesencefálico a la medula espinal, responsable del funcionamiento sexual.

Existen otros centros situados en el tronco cerebral, que median el control de este neurotrasmisor sobre el ciclo de sueño-vigilia. Lo que sostiene la “hipótesis de la serotonina en la esquizofrenia” se debe a varias observaciones: los receptores de serotonina están implicados en las propiedades psicotomiméticas de alucinógenos, por ejemplo, la dietilamida del ácido lisérgico (LSD).

Se plantea que el número de receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{1A}$ en la corteza cerebral están modificados y el bloqueo de ellos desempeña un papel importante en la terapéutica de los síntomas negativos y neurocognitivos del trastorno esquizofrénico; ciertos polimorfismos del gen del receptor de HT_{2A} están asociados a la esquizofrenia y su activación en la corteza prefrontal puede verse afectada en este trastorno.^{57,58}

No albergo la menor duda de la importancia que tiene el sistema serotoninérgico en la determinación de los síntomas del complejo clínico del trastorno esquizofrénico; además, la serotonina va a interactuar con la dopamina en los ganglios basales inhibiéndola, al parecer, a través de la sinapsis axo-axónica o sin sinapsis, mediante los receptores que se encuentran en las terminales presinápticas; toda esta interacción se establece a través de los receptores $5HT_2$.^{29,53}

Diversos autores han sugerido que la sintomatología negativa de la esquizofrenia reflejaría, en parte, una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal; debido al efecto inhibitor que tendría la serotonina a ese nivel,^{39,59} los neurolépticos que inhiben la función serotoninérgica desinhibirían la trasmisión dopaminérgica en el córtex prefrontal, mejorando los síntomas negativos del trastorno esquizofrénico.⁶⁰

La ACh es un neurotrasmisor de tipo excitatorio, siendo el trasmisor en la unión neuromuscular y en muchas áreas del sistema nervioso central; se forma a partir de las neuronas colinérgicas, en las que actúan dos precursores: la colina, cuyo origen en general es la

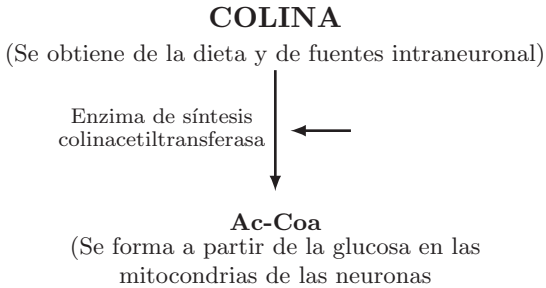


Figura 6.5: Metabolismo de la acetilcolina

dieta,^{9,61} teniendo un papel importante en el desarrollo del feto y la acetil coenzima A (Ac-CoA), que proviene de la glucosa a través de varios pasos metabólicos que ocurren en las mitocondrias, lo que ha sido estudiado en el déficit cognitivo del trastorno esquizofrénico (figura 6.5).

La ACh va a ser destruida por la enzima acetilcolinesterasa, y uno de sus productos, la colina, va a ser bombeada al interior de la neurona por un transbordador de colina presináptico, como ocurre para los neurotransmisores de la dopamina y serotonina.⁹

Al igual que en la neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica, existen receptores que regulan la neurotransmisión de la ACh, los cuales se dividen en nicotínicos (RnACo) y se caracterizaban por tener a la nicotina como agonista y sus respuestas se antagonizaban con la d-tubocurarina (alcaloide contenido en los venenos de flechas usados en la Amazonia); su estructura es de canal iónico formado por cinco subunidades análogas a las de otros receptores para los neurotransmisores, aminoácidos como el GABA_A y la glicina o aminas como la 5HT (receptor 5HT3),⁶² en los que se combinan 12 subunidades (α 2- α 10 y β 2- β 4), localizados en la unión neuromuscular^{10,17,63-67} y los muscarínicos (M), que pertenecen a la denominada “superfamilia” de receptores acoplados a proteínas G; existen cinco tipos diferentes: M₁, M₂, M₃, M₄ y M₅, presentes en el sistema nervioso central, par-

ticularmente en estriado, y en menor cantidad en la corteza cerebral e hipocampo.^{9,10,17,68-71}

Los efectos anticolinérgicos de los neurolépticos provocan: sequedad de boca, enlentecimiento de la motilidad intestinal, retención urinaria, visión borrosa, ojo seco, congestión nasal, confusión, amnesia.

Se cree que el receptor postsináptico M_1 medie en las funciones de memoria y de los efectos adversos de los fármacos anticolinérgicos; este término se refiere a que la muscarina, sustancia proveniente de un hongo (*Amanita muscaria*), posee efectos similares a la nicotina contenida en el tabaco y a la acetilcolina; se conoce que la muscarina, en general, estimula los receptores colinérgicos, mientras que la nicotina primero los estimula y después los bloquea.

Los diferentes receptores muscarínicos son metabotrópicos, y están distribuidos en el cerebro; el receptor M_1 se localiza en la corteza cerebral e hipocampo, el receptor M_2 en el cerebelo y el tálamo, y el receptor M_4 es más abundante en el estriado.^{72,73}

Muchos estudios han enfocado que los $RnACo$, especialmente los receptores $\alpha 4\beta 2$, son abundantes en el cerebro y exhiben una alta afinidad por la nicotina; se conoce la importancia de las señales colinérgicas en cerebro y su implicación en la patogenia del trastorno esquizofrénico,⁷⁴⁻⁷⁶ que incluye dificultades en la atención y memoria, funciones de integración que intervienen en los procesos cognitivos;⁷³ existe la hipótesis de la nicotina, puede mejorar síntomas en numerosos trastornos mentales, y se ha constatado que existe un déficit en los pacientes esquizofrénicos.^{77,78}

Se sugiere a partir de algunos resultados investigativos, que la estimulación de los receptores ionotrópicos $RnACo$ son efectivos en pacientes con deterioro cognitivo, situación presente en los esquizofrénicos.^{79,80}

En cuanto al receptor $RnACo\alpha 7$ es abundante en hipocampo, hipotálamo, amígdala y, en menor cuantía, en la corteza cerebral;⁷³ se sabe por estudios, que estos receptores pueden potenciar a los receptores NMDA en la región postsináptica, aumentando la eficacia sináptica, por lo que se ha sugerido que el antagonismo de este receptor en

el hipocampo pudiera ser un neuromodulador directo e indirecto en los procesos de aprendizaje, atención y memoria de trabajo operacional, a partir del control de la transmisión sináptica y la plasticidad del hipocampo.^{73,80,81}

En cuanto a los receptores nicotínicos RnACo, específicamente el $\alpha 7$, posee alta permeabilidad a catión Ca^{2+} , participando en los procesos de neurogeneración del aprendizaje y memoria;^{82,83} por otra parte, ha sido estudiado en roedores este receptor, a partir del uso de agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$, como el ABT-107, A-582941, PNU282987,⁸⁴ y el WYE-103914/SEN34625,⁸⁵ han dado un incremento de los efectos del haloperidol y la risperidona, por lo que puede ser eficaz en la mejora de los síntomas positivos, no ocurriendo así con la mejoría del déficit cognitivo del trastorno esquizofrénico. Además de lo anteriormente expuesto, la activación del receptor nicotínico $\alpha 7$ en el hipocampo inhibe la síntesis de citoquinina, lo que posibilita la atenuación de los procesos inflamatorios en el hipocampo.⁸⁶

Se conoce que fármacos como biperidino y prociclidine, antagonistas del receptor muscarínico M_1 , tienden a incrementar los síntomas positivos en el trastorno esquizofrénico, mientras que los inhibidores de la enzima colinesterasa y agonistas del receptor M_1 , mejoran la cognición cerebral, particularmente la atención y la memoria a corto plazo, por lo que su uso en pacientes con defecto en la cognición cerebral es una indicación que deben tener en cuenta los psiquiatras.⁸⁷

Como ocurre con los neurotransmisores previamente estudiados, la ACh se relaciona con la dopamina en la vía nigroestriatal; además, está confirmado que en ausencia de dopamina la neurona colinérgica es activada. Una hiperactividad colinérgica puede provocar e incrementar los síntomas negativos del trastorno esquizofrénico.⁸⁸

Glutamato, que constituye uno de los veinte aminoácidos proteínogénicos, es el neurotransmisor mayoritario en el sistema nervioso central de los mamíferos; se puede afirmar que prácticamente todas las vías tálamo-corticales, y la mayoría de las aferentes de la corteza, están mediadas por glutamato; es un aminoácido que actúa como neurotransmisor, aunque su uso fundamental es como aminoácido de

la síntesis de proteínas, y como neurotrasmisor ha sido estudiado su papel en la génesis del trastorno esquizofrénico.^{89,90}

Este modelo fue propuesto por Olney y Falber,⁹¹ sugerido a partir de la reducción de la función de los receptores de glutamato (NMDA), a la que se ha llamado, “hipótesis de la hipofunción de los receptores de NMDA”; esta disminución de los receptores se aprecia en la corteza prefrontal, el hipocampo y el tálamo,^{27,92-94} en los pacientes con un trastorno esquizofrénico, lo cual es provocado por un descenso en la inhibición de las proyecciones corticales excitatorias mediadas por el GABA; además, ha sido comprobado que la fenciclidina (PCP, polvo de ángel), la ketamina,⁹⁴⁻⁹⁷ o el MK-801 (antagonistas del receptor del glutamato), que producen síntomas psicóticos y negativos en individuos sanos y empeoran los síntomas en pacientes esquizofrénicos.^{7,11,14,45,98-110}

La hipótesis de la hipofunción de los receptores de NMDA se refuerza por el descubrimiento de varios genes de susceptibilidad relacionados con las vías glutamatérgicas, como G72, NRG₁, GRIA₄, GRM₃, GRM₈, GRIN_{2D} o GRIN_{2A}.^{111,112}

Ante estos datos pudiéramos preguntarnos: ¿cómo es posible que al antagonizar un receptor activador como es el NMDA se produce un incremento de actividad y la liberación de neurotrasmisores, cuando sería más lógico esperar una inhibición?

Para poder responderlo se ha planteado la hipótesis de la desinhibición, la cual explica que los antagonistas NMDA harían su efecto sobre las neuronas gabaérgicas, las cuales están activas y controlarían una conexión glutaminérgica excitadora; por consecuencia, al bloquear los receptores NMDA de estas neuronas, anulamos su actividad y posibilitamos la desinhibición de la neurotrasmisión glutaminérgica, serotoninérgica y dopaminérgica, observada en la corteza prefrontal.^{94,113}

El metabolismo del glutamato o ácido glutámico se establece de la siguiente manera (figuras 6.6 y 6.7).

La mayor parte del glutamato que se encuentra en el cerebro, proviene de la síntesis local de la glutamina y de intermediarios del ciclo

de Krebs, a partir de glucosa. La glucosa es convertida por glicólisis en piruvato, el cual se transforma en acetil CoA y entra en el ciclo de Krebs, donde por aminación reductiva del alfa-cetoglutarato y por acción de la enzima glutamato deshidrogenasa, produce finalmente glutamato.⁹

La glutamina se obtiene de las células gliales, las cuales sustentan la neurona estructural y metabólicamente; se encuentran adyacentes a las neuronas y se genera por el propio glutamato recaptado por su bomba desde la unión sináptica, a través de la glutamín-sintetasa.

Eliminación del glutamato: no se establece por ninguna enzima, como ocurre en otros neurotransmisores; se realiza a través de dos bombas de recaptación, una es un transportador presináptico de glutamato y la otra está localizada en la glía cercana que lo recoge de la sinapsis; la liberación de glutamato en la hendidura sináptica es inhibida por drogas anticonvulsivantes como lamotrigina.

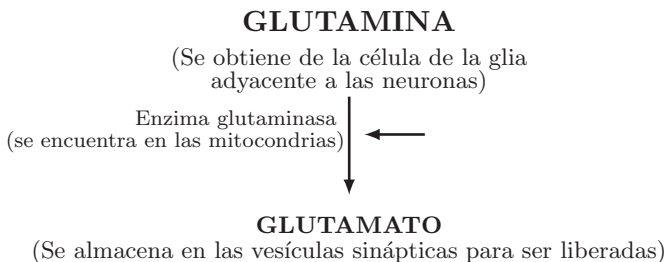


Figura 6.6: Metabolismo glutamina-glutamato

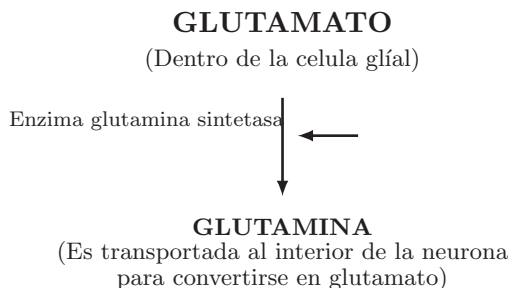


Figura 6.7: Metabolismo glutamato-glutamina

En el glutamato han sido descritas tres vías fundamentales que sirven como base para la interrelación de este neurotransmisor con el resto de los neurotransmisores.

Vías corticotroncoencefálicas: vía descendente, tiene un papel esencial en la regulación de liberación de los neurotransmisores; se proyecta desde las neuronas piramidales del córtex prefrontal a centros del troncoencefalo.

- Núcleos del rafe, son los responsables de la neurotransmisión serotoninérgica.
- Locus coeruleus, es el encargado de la neurotransmisión noradrenérgica.
- Sustancia nigra, relacionado con neurotransmisión dopaminérgica.
- Área tegmental ventral: con neurotransmisión dopaminérgica, actúa indirectamente en esta área a través de interneuronas inhibitorias gabaérgicas, frenando de esta manera la vía dopaminérgica mesolímbica con inhibición tónica de la liberación de dopamina.

Vía córtico-estriada y córtico-accumbens y vías tálamocorticales: las dos primeras forman parte del brazo descendente del haz córtico-

estriado-tálamocortical, mientras que las terceras constituyen el brazo ascendente de vuelta del mismo.

Vías corticotalámicas: es una vía glutamatérgica que aporta entradas sensoriales al tálamo desde el córtex. Una hipofunción de los receptores de NMDA a este nivel provoca una disregulación de la información que llega al córtex debido a una sobrecarga y mal funcionamiento de entradas glutamatérgicas corticales directamente desde el filtro talámico.

Vías corticocorticales: las neuronas piramidales se conectan entre sí mediante glutamato.

Receptores del glutamato: el glutamato actúa sobre dos clases de receptores: ionotrópicos y metabotrópicos; los primeros se dividen en tres familias: receptores ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4 isoxazol propionato (AMPA_{1,2,3,4,5}), receptores Kaimato (KA_{1,2,3,4,5}) y receptores N-metil-D-aspartato (NMDA_{1A,1B,1C,1D,1E,1F,1G,2A,2B,2C,2D,3A,3B,3C,3D}), siendo los dos primeros canales de sodio y el último de calcio.^{9,17,114}

Mientras que los receptores metabotrópicos de glutamato se dividen en el grupo I, que involucra el subtipo mGluR_{1A,1B,1C,1D, 5A y 5B}, el grupo II lo forman los receptores mGluR_{2 y 3} y el tercer grupo lo integran los receptores mGluR_{4A,4B,5,6,7A,7B,8A y 8B} respectivamente; estos receptores metabotrópicos comparten morfología y funciones con otros receptores acoplados a proteína G, como la mayor parte de receptores aminérgicos,^{9-11,115-123} que actúan inhibiéndola la adenilciclasa; además, se conoce que algunos de estos receptores metabotrópicos del glutamato, pueden mediar en señales eléctricas de larga duración: “potenciación a largo plazo”, que media en las funciones de la memoria.

Ha sido comprobado en estudios en roedores, que el efecto inhibitorio de los receptores mGluR_{2 y 3}, perteneciente al grupo II, sobre la activación de la anfetamina, atenúa el incremento de la dopamina en los núcleos el dorsal estriado y accumbens.¹²⁴

La activación de los receptores metabotrópicos de glutamato del grupo I, específicamente el subtipo mGluR₅, con localización postsináptica, potencia la acción de receptores NMDA.¹¹⁸

La activación de los receptores AMPA son canales iónicos permeables a cationes monovalentes (Na⁺ y K⁺) y genera la mayoría de las excitaciones postsinápticas mediadas por glutamato, en este momento se estudia su efecto en combinación con GLYT₁, un transportador de neurotransmisores dependientes de sodio y de cloruro (familia SLC6), que unen a la glicina con una alta afinidad, y ambos mejoran los síntomas negativos de la esquizofrenia.¹²⁵

Como no están definidas las funciones de los receptores Kaimato se infiere que sean parecidos al AMPA, y habitualmente se le nombran en conjunto como receptor AMPA/Kaimato; se sabe que el Kainato se encuentra en cantidades abundantes en el hipocampo, y está asociado a un canal de sodio que al permanecer abierto por tiempos prolongados permite una entrada masiva del catión, produciendo muerte neuronal por sobrecarga osmótica. En estudios de pacientes con esquizofrenia se han encontrado mayores concentraciones de este tipo de receptor en la corteza frontal y su disminución en el hemisferio izquierdo.

Los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), canal de Ca excitador, de acceso controlado por ligando, con moduladores alostéricos (Glicina y D-serina, poliaminas, zinc y sitio de la fenciclidina-PCP) y cercanos hay otros moduladores de Ca, como el ión magnesio en el interior del canal, de forma que en condiciones basales este ión impediría la apertura del canal.¹²⁶

Para que el receptor NMDA pueda activarse requiere un cambio previo del potencial de membrana, normalmente causado por los receptores AMPA, que haga saltar el Mg de su posición. La activación de canal NMDA permite el paso del canal de Ca de forma prolongada, lo que permite la suma de estímulos nerviosos e involucra a este receptor en mecanismos fisiológicos de gran importancia, como la plasticidad sináptica, actividad rítmica, desarrollo neuronal

o potenciación a largo plazo, mecanismo clave en el aprendizaje y la memoria.¹¹

Los receptores NMDA están compuestos por siete subunidades distintas, productos de diferentes genes: NR1 de la cual existen ocho variantes, los NR_{2A, B, C y D}, que determinan las constantes de apertura del canal iónico y modifican los efectos de varios antagonistas, dando lugar a receptores con diferentes características electro-fisiológicas y NR_{3A y B}, parece expresarse, principalmente, durante el desarrollo neuronal y poco se conoce sobre su papel fisiológico.^{17,105,114}

Para formar un receptor operativo deben constar como mínimo dos subunidades NR1, que conforman el complejo receptor (unión de la glicina y otros moduladores) y dos subunidades NR₂, que constituyen el lugar de unión del glutamato y son los que determinan la constante de apertura, efectos agonistas o antagonistas.

Estudios más recientes, obtenidos a partir de investigaciones con animales de experimentación, en ratones con niveles inferiores de los receptores de la subunidad NR₁ y ratones carentes de la subunidad NR₂, muestran un comportamiento similar a síntomas clínicos del trastorno esquizofrénico.

Por otra parte, animales genéticamente modificados en el sitio de unión de la glicina en la subunidad NR₁ del receptor, muestran alteraciones en los procesos de potenciación a largo plazo y de aprendizaje. Estos datos han sido comprobados en grupos humanos clínicamente controlados o en individuos que consumen fenciclidina como droga de abuso, los cuales presentan síntomas similares a un paciente esquizofrénico.⁹⁸ Fármacos que son capaces de potenciar la actividad de estos receptores mejoran la sintomatología, que se asemeja a la presentada por los pacientes con un trastorno esquizofrénico.¹²⁷

En estudios con ratones se ha comprobado que el bloqueo del receptor NMDA, dado por sustancias como fenciclidina, ketamina y otros antagonistas, pueden producir, además de las alteraciones cognitivas que han sido descritas en otros estudios, dificultades en la atención, por lo que se genera un nivel alto de distractibilidad y como algo secundario alteraciones en la memoria y el aprendizaje.^{128,129}

Hay estudios que sugieren que el bloqueo de los receptores de GluN_{2B} puede disminuir las estrategias previamente adquiridas por los individuos o las asociaciones del estímulo-respuesta.¹³⁰ Es bueno saber que la glicina y D-serina, tiene la capacidad de abrir el canal en ausencia de glutamato. Un inhibidor específico del transportador de glicina GLYT₁ potencia las respuestas mediadas por NMDA tanto in vitro como *in vivo*.¹³¹⁻¹³³

El número y la composición en subunidades de los NMDA_Rs en las sinapsis, no solo están regulados por la expresión génica y la síntesis proteica dependiente de estímulos, sino también mediante la regulación de su degradación a través del sistema del proteasoma dependiente de ubiquitina; el resultado final es que estos receptores están sometidos a un tráfico intracelular muy dinámico hacia la membrana, desde la membrana o a su degradación. Por otra parte, se mueven lateralmente cambiando así su localización e interacción con otras proteínas de membrana. Una interacción muy interesante de los receptores NMDA es su unión a receptores dopaminérgicos del tipo D₁ a través de movimientos laterales de los dos receptores.¹³⁴

En estudios *post mortem* se ha encontrado un déficit en la liberación de glutamato mediada por receptores NMDA y un aumento en la recaptación de ese neurotrasmisor a nivel de la corteza prefrontal y de ganglios basales en sujetos esquizofrénicos. La hiperdopaminergia mesocortical (también explicada en parte por la hipoglutamatergia) permite entender el mecanismo que conduce a los síntomas negativos por desestimulación de estructuras límbico-corticales como la cíngulo-cortical.

Estudios más recientes, que han sido obtenidos a partir de investigaciones con animales de experimentación, en ratones con niveles inferiores de los receptores de la subunidad NR₁ y ratones carentes de la subunidad NR₂, muestran un comportamiento muy similar a síntomas clínicos del trastorno esquizofrénico, los cuales pueden ser atenuados mediante el tratamiento con antipsicóticos. Por otra parte, animales genéticamente modificados en el sitio de unión de glicina en NMDA_{R1} muestran alteraciones en procesos de potenciación a largo

plazo (LTP) y de aprendizaje. Estos datos, junto con otros derivados de la clínica, son los que apoyan el papel de los receptores NMDA en esquizofrenia, y el convencimiento de que agentes capaces de potenciar la actividad de receptores NMDA pueden mejorar los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la enfermedad.

Un estudio realizado con ratones mostró que el gen GLT_1 representa la principal vía de terminación de la neurotransmisión glutamatérgica, ya que da cuenta de 90% de la recaptura de glutamato en las regiones del cerebro anterior y, por tanto, desempeña un papel esencial en el control de la excitabilidad de las neuronas; además de regular la transmisión de señales en las sinapsis, GLT_d mantiene los niveles de glutamato por debajo del umbral de toxicidad para las neuronas. Por lo que los ratones mutantes, que carecían del gen GLT_1 , sufrían convulsiones epilépticas letales similares a las producidas por NMDA.¹³⁵ Por otra parte, existen varios efectores que modulan la actividad de GLT_1 , entre los que se destacan el ácido araquidónico, los radicales libres, las proteínas quinasas A y C, las quinasas inducibles por suero y glucocorticoides (SGK_1 , SGK_2 , y SGK_3).¹³⁶⁻¹³⁸

6.1 Hipótesis excitotóxica de la esquizofrenia

Los acontecimientos neurodegenerativos pueden estar mediados por la acción excesiva del neurotransmisor/aminoácido glutamato, el cual puede generar excitotoxicidad por excesiva neurotransmisión de las neuronas glutamatérgicas. En el complejo NMDA-glutamato-canal de calcio, al activarse los receptores ligados a canales iónicos, producen la despolarización primaria de la membrana necesaria para retirar el bloqueo por Mg^{2+} de los $NMDA_{RS}$ y permitir así la entrada de Ca^{2+} en el interior celular y el kainato; todos los receptores están denominados de acorde al agonista que se les une. Además de los receptores antes mencionados están los metabotróficos, ligados a la proteína G y media en el cerebro las señales de larga duración, recibiendo el nombre de “potencialización de largo plazo”.

La excitación de la neurona, a partir del glutamato, ocurre a partir de la ocupación del glutamato en el receptor NMDA, dando lugar a que se abran los canales de calcio, mecanismo que es normal siempre que se regule la entrada del calcio. El exceso de Ca en la neurona activa enzimas peligrosas que producen radicales libres, los cuales son capaces de destruir otros componentes moleculares (orgánulos y membranas).

En el momento actual se están desarrollando unos “barrenderos de radicales libres” débiles, que es la vitamina E (se ha evaluado en el parkinson y en la discinesia tardía), un poderoso agente llamado lazaroides, y otro que se encarga con el bloqueo enzimático para evitar la apoptosis, llamados enzimas caspasa.

De cualquier forma, la hipótesis glutamatérgica y la dopaminérgica están relacionadas entre sí, debido a que la liberación de glutamato está regulada por receptores presinápticos D₂ en las vías corticolímbicas y corticoestriatales; en la actualidad se trabaja en la búsqueda de moléculas de glicina (antagonista del glutamato), para modular la producción de glutamato y evitar el incremento de este aminoácido, convertido en un neurotrasmisor excitatorio, y de esta manera impedir la entrada brusca del ion calcio.¹³⁹⁻¹⁴³

Hoy se conoce experimentalmente que la interacción entre las hipótesis de dopaminérgica y glutaminérgica en la esquizofrenia, está dada por una hipofunción en la actividad de receptores NMDA, lo cual podría ser responsable de una situación hiperdopaminérgica, por lo que la hiperactividad dopaminérgica, produciría una supresión del glutamato, reduciendo la activación de los NMDA.^{2,111,144} Entonces ha sido posible cuantificar in vivo, mediante la técnica de neuroimagen, la tomografía de emisión de positrones (PET), la interacción del sistema glutamatérgico sobre el dopaminérgico, concluyendo que el antagonismo glutamatérgico se asocia con incremento de dopamina en la corteza cerebral y el cuerpo estriado e induce o empeora algunos de los síntomas positivos (alucinaciones y delirios) y negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abulia, aislamiento social) observados en la esquizofrenia.^{145,146}

El flujo de dopamina aumenta tras el tratamiento con agentes antagonistas de NMDA y agentes antipsicóticos atípicos revierten los efectos psicomiméticos producidos por PCP y ketamina; los receptores NMDA poseen tantos y tan variados sitios moduladores de regulación, que deberían ofrecer, al menos en teoría, muchas posibilidades de manipulación farmacológica.

Sin embargo, todos los agonistas directos de los receptores sintetizados y ensayados hasta el momento han resultado ser neurotóxicos o conllevan a efectos indeseados paralelos muy importantes.

Antipsicóticos como haloperidol y sertindole, bloqueadores del receptor D_2 , pueden modular las transcripciones significativas de la densidad postsinápticas glutamatérgicas. La modulación divergente puede activar las sendas distintas; por una parte el sertindole tiende a mejorar las funciones cognoscitivas, mientras que el haloperidol modula la expresión del gen en el estriado, y su relación con síntomas relacionados con los movimientos.¹⁴⁷

6.2 Ácido amino-butírico (GABA)

Es un neurotransmisor ampliamente distribuido en el SNC, con función inhibitoria en el sistema nervioso central, estimándose que alrededor de 30 %-40 % de las sinapsis liberan GABA; entre sus funciones está mantener el estado de vigilia, la regulación de la termorregulación, la vigilancia, el aprendizaje, el consumo de comida, el control hormonal, motor y del dolor. El estudio del GABA se ha centrado a partir de la medición de las concentraciones de este neurotransmisor, además del estudio de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD), del transportador del GABA, y de péptido, como la reelina.^{9,17,148}

Existen tres subtipos de receptores GABA: el $GABA_A$ (diez subtipos) es ionotrópico, el $GABA_B$ son metabotrópicos, los cuales están ligados a la proteína G y $GABA_C$.^{9,17} Los subtipos de receptores, el $GABA_A$ ($\alpha 1$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ y δ) y $GABA_B$ (GAB_{B1} y GAB_{B2}) son los que están relacionados en la etiopatogenia de enfermedades, como la esquizofrenia.

La hipótesis de una disregulación gabaérgica en la esquizofrenia fue formulada por Roberts en 1972;¹⁴⁹ específicamente en estudios de *post mortem* se ha revelado la reducción de la corteza prefrontal de las interneuronas parvalbuminas inmunoreactivas en la corteza prefrontal e hipocampo, en pacientes con un trastorno esquizofrénico.^{14,105,109,148,150-153}

El ácido glutámico descarboxilasa (GAD) posee dos isoformas: GAD 67 y GAD 65; la primera isoforma está distribuida en el citoplasma de las neuronas y la segunda isoforma presente en las terminaciones sinápticas.^{9,154}

A través del estudio de resonancia magnética por espectroscopía (ERM) se ha encontrado reducción de la actividad de la isoforma GAD 67, la cual es responsable de la elevación concentración del GABA.^{10,155} En otros estudios realizados en cerebros de pacientes con un trastorno esquizofrénico, examinados postmortem, se ha encontrado disminuida en el lóbulo prefrontal la enzima que actúa en la síntesis del GABA, el GAD 67;¹⁵⁶ también se ha reportado en estudios con el péptido reelina, que se encuentra disminuido en el cerebro de los pacientes esquizofrénicos.¹⁴⁸

Una vía indirecta de activación de los receptores NMDA, que parece ser más efectiva, es intervenir a través de sitios moduladores indirectos como el sitio de unión de aminos y sobre todo, el sitio del coagonista obligado de la glicina; es a través de este mecanismo que los niveles de glutamato no se alteran o son regulados extracelularmente por sus transportadores.^{112,157}

Los primeros ensayos clínicos administrando glicina a pacientes esquizofrénicos han dado resultados modestos, posiblemente debido a la baja penetración de la glicina, aunque indefectiblemente apoyan la hipótesis glutamatérgica de la enfermedad; mucho más efectivos parecen ser las aproximaciones derivadas del aumento de niveles sinápticos de glicina mediante la inhibición de sus sistemas de recaptura, tal como se describe a continuación.

El neurotrasmisor GABA tiene un efecto inhibitorio sobre neurotrasmisores excitatorios como la DA¹⁵⁸ y la serotonina;¹⁵⁹ esta inhi-

bición se establece debido a las prolongaciones que la DA va a estableceren contacto con las células del GABA, a través de los receptores D_1 y D_2 . Según investigaciones realizadas con este neurotransmisor en LCR, no se han reportados hallazgos significativos entre sujetos con un trastorno esquizofrénico y normales.

Recientemente se encontró que el alelo T del gen $GABRB_1$ (que codifica para la subunidad beta-1 del receptor $GABA_A$) está fuertemente asociado con la esquizofrenia, por lo que se propone como marcador molecular.¹⁶⁰

En un estudio realizado en animales se ha comprobado que las subunidades α_1 , α_4 , α_5 ¹⁶¹ y δ del receptor $GABA_A$ están reducidas en la corteza prefrontal dorsolateral, generando déficit cognitivo; basado en estas investigaciones, sugiere en este modelo que la activación de los receptores extrasinápticos del $GABA_A$ pudieran revertir el déficit cognitivo en pacientes con un trastorno esquizofrénico.^{148,162}

Por otra parte, estudios *post mortem* y genéticos han demostrado claramente los cambios en los receptores $GABA_B$ en el trastorno esquizofrénico; aquí se examinaron los niveles de dos subunidades del receptor $GABA_B$, $GABBR_1$ y $GABBR_2$ en el cerebelo lateral, a partir de una cohorte bien caracterizada de sujetos con esquizofrenia y controles sanos; se encontró reducciones significativas, tanto para $GABBR_1$ y $GABBR_2$ en cerebelo lateral de los sujetos con esquizofrenia en comparación con los sujetos controles.¹⁶³

En otros estudios postmortem ha quedado demostrado que el $GABA_B$ se encuentra disminuido en el hipocampo y áreas del cerebro de pacientes esquizofrénicos.^{164,165}

Se conoce gracias a una investigación realizada en roedores, a partir de una inyección sistémica intraperitoneal de CGP56999A, a dosis de 0,2 mg/kg a 0.4 mg/kg, es capaz de producir el bloqueo del receptor $GABA_B$, disregula los potenciales evocados auditivos en el hipocampo, el cual produce deficit sensoriales y sensomotores, que se asemejan a los síntomas presentes en los esquizofrénicos.¹⁶⁶

6.3 Glicina

Es un neurotransmisor con función inhibitora en el sistema nervioso central, y está relacionado en la etiopatogenia de enfermedades, como la esquizofrenia.

Regulación de los niveles de glicina en la sinapsis glutamatérgicas. Transportadores de glicina de alta afinidad

Las concentraciones de glicina en el SNC son reguladas principalmente por los miembros de la familia de transportadores de neurotransmisores dependientes de sodio y de cloruro (familia SLC6), denominados GLYT₁ y GLYT₂, y que unen la glicina con una alta afinidad;¹⁶⁷ la GLYT₁ es inhibible por la sarcosina (N-metilglicina) mientras que GLYT₂ no lo es, siendo desconocida la estructura de estas proteínas.¹⁶⁸

La GLYT₁ y GLYT₂ están distribuidas en el SNC; se encuentran en la médula espinal y el tallo cerebral, donde participan en la neurotrasmisión glicinérgica inhibitora, aunque con papeles diferenciados; mientras que GLYT₂ se expresa casi exclusivamente en los terminales presinápticos de la interneuronas que liberan glicina, GLYT₁ lo hace en las células de la glía que envuelven a estas sinapsis.¹⁶⁹

La GLYT₁ es la encargada de retirar la glicina de la hendidura sináptica hacia las células gliales, tras la liberación del neurotransmisor desde las neuronas presinápticas,¹⁷⁰ y la función de GLYT₂ parece relacionada con el restablecimiento de los niveles de glicina en los terminales presinápticos; más que con la terminación de la neurotrasmisión existe un transportador compartido por glicina y GABA, el cual se denomina VIAAT o GAT, por lo que las terminales van a liberar ambos neurotransmisores.¹⁷¹

Además de su función en la neurotrasmisión glicinérgica, el GLYT₁ también se expresa en neuronas glutamatérgicas, concentrándose tanto en los terminales presinápticas como en las postsinápticas;¹⁷² además, existen datos que apoyan a GLYT₁ como el principal regulador de la concentración de glicina en la vecindad de NMDA_R, sin descartar que GLYT₂ tenga también algún papel en las áreas en donde coexisten neuronas glicinérgicas y glutamatérgicas.^{142,173}

Todos los datos experimentales conocidos hasta el momento parecen indicar que la función de GLYT₁ está estrechamente relacionada con la de NMDA_R, por lo que no es sorprendente que este transportador se haya convertido en una diana importante para el desarrollo de fármacos para modular la sintomatología de los pacientes esquizofrénicos.

La idea básica de estos estudios es incrementar la actividad del receptor de NMDA, disminuida en los pacientes esquizofrénicos, mediante el incremento de la concentración extracelular de glicina que ha de producirse tras la inhibición del transportador.¹⁷⁴ De hecho, varios estudios preclínicos recientes con los inhibidores de GLYT₁, como la NFPS y ORG 24598, apuntan en esa dirección; un estudio clínico con el inhibidor de GLYT₁ sarcosina ha revelado una mejora sustancial tanto de los síntomas positivos como de los negativos y cognitivos de los pacientes esquizofrénicos.¹⁷⁵

En la actualidad se ha establecido una importante conexión entre estos transportadores y la esquizofrenia, o más concretamente con el mecanismo de acción de un fármaco empleado en el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad. La clozapina, además de su capacidad de unión a los receptores dopaminérgicos D₂ y los de 5-HT_{2A}, potencia la actividad de los receptores de NMDA. En este estudio se demostró que la clozapina inhibe específicamente el transporte de glicina.

Con anterioridad se había demostrado que la clozapina también inhibe a GLYT₁, pero lo hace a concentraciones mayores de las farmacológicamente aceptables.¹⁷⁶

Papel de los transportadores de baja afinidad en la regulación de la concentración de glicina y en el ciclo glutamato-glutamina (Familia SLC38)

Estudios han sugerido la existencia de otros sistemas de transporte dependientes de Na⁺ con capacidad para transportar glicina en las células nerviosas; este sistema puede jugar un importante papel en el aporte de glutamina a las neuronas como precursor de la síntesis de

glutamato, mediante el conocido como ciclo glutamato-glutamina entre células de glía y neuronas.

Existen dos sistemas: el N, encargado de que la glutamina sintetizada en las células de glía a partir del glutamato recapturado por las mismas sea exportada al medio extracelular, y el sistema A se encarga que la glutamina llegue a las neuronas por la acción del sistema A.¹⁷⁷ Estos transportadores han sido clonados por los miembros de una familia génica denominada SLC38, y que incluye a transportadores, tanto del sistema A como del sistema N. Cuatro de estos transportadores, denominados SNAT₁, SNAT₂, SNAT₃ y SNAT₅, el SNAT₁ y SNAT₂ corresponden al sistema A, mientras que SNAT₃ y SNAT₅, tienen las características del sistema N.

Además de lo descrito anteriormente se ha apreciado péptidos involucrados en la etiopatogenia del trastorno esquizofrénico, como la colesistocinina, neurotensina y la metencefalina, que esta disminuida en el sistema límbico, hipocampo, giro parahipocámpico y corteza temporal relacionado con la presencia de síntomas negativos.

Resumiendo, la neurotrasmisión cerebral del trastorno esquizofrénico se puede expresar con los siguientes pilares:

1. Todos los datos acumulados durante años de práctica clínica en el tratamiento de la esquizofrenia, junto con datos experimentales más recientes, llevaron al convencimiento de que la hipótesis de la hiperfunción dopaminérgica constituía sigue siendo solo una parte de la etiología de la enfermedad.
2. Se conoce que existen otros neurotrasmisores que se implican en la etiopatogenia de la esquizofrenia, como la serotonina, la cual se explica a partir de la administración de agonistas del receptor 5-HT_{2A}, lo que provoca alucinaciones, y en segundo lugar que los bloqueadores del receptor 5-HT_{2A}, mejora la sintomatología de la esquizofrenia.
3. Además de la serotonina, la ACh se relaciona con la dopamina en la vía nigroestriatal; está confirmado que en ausencia de dopamina, la neurona colinérgica es activada, se conoce que una hiperactividad colinérgica puede provocar e incrementar

los síntomas negativos del trastorno esquizofrénico. El receptor RnACo α 7, pueden potenciar los receptores NMDA en la región postsináptica, aumentando la eficacia sináptica, pudiendo ser un neuromodulador directo e indirecto en los procesos del aprendizaje, atención y la memoria de trabajo operacional.

4. La implicación del glutamato en la etiopatogenia de la esquizofrenia, lo cual fue sugerido a partir que la reducción de la función de los receptores de glutamato (NMDA), lo cual es provocado por un descenso en la inhibición de las proyecciones corticales excitatorias mediadas por el GABA, y hace que se produzcan síntomas del trastorno esquizofrénico.
5. La hipótesis de una disregulación gabaérgica en la esquizofrenia fue formulada a partir de estudios postmortem, en la que se ha revelado la reducción de las interneuronas parvalbumina inmunoreactivas en la corteza prefrontal e hipocampo en pacientes con un trastorno esquizofrénico.
6. La glicina es un neurotransmisor con función inhibitoria en el sistema nervioso central, la idea a partir de los estudios realizados, es incrementar la actividad del receptor de NMDA, la cual se encuentra disminuida en los pacientes esquizofrénicos, mediante el incremento de la concentración extracelular de glicina que ha de producirse tras la inhibición del transportador.
7. Los conocimientos actuales y la eficacia de los nuevos antipsicóticos sobre los síntomas positivos y negativos, apoyan la hipótesis del desbalance de varios neurotransmisores.
8. El conocimiento en los últimos años de genes de susceptibilidad y de proteínas implicadas en la esquizofrenia está permitiendo el desarrollo de nuevas vías de actuación terapéutica. En este campo, la industria farmacéutica ha hecho avances importantes con el desarrollo de sustancias basadas en la “teoría glutamatérgica de la esquizofrenia” que actúan modulando la función de receptores tipo NMDA.

9. La potenciación de este tipo de receptores se puede conseguir por dos vías: incrementando los niveles de glicina en su entorno en el espacio intersináptico mediante la inhibición del transportador de glicina del tipo GLYT1, o bien mediante la activación de receptores postsinápticos de glutamato mGluR5 a través de una modulación alostérica positiva. Compuestos de estas dos familias se encuentran actualmente en fases clínicas de validación.
10. Se conoce que los diferentes neurotransmisores interactúan por diferentes vías; se conoce que la liberación de dopamina está regulada por autorreceptores pertenecientes a la familia D₂, cuya activación reduce la liberación de dopamina y heterorreceptores de las terminales dopaminérgicas, tales como la activación de receptores NMDA, ácido gama-aminobutírico (GABA_A) y colinérgicos, en tanto que se observa inhibición de la liberación al estimular receptores GABA_B.
11. Podemos decir que el conocimiento sobre los neurotransmisores y péptidos en la etiopatogenia del trastorno esquizofrénico, posibilitará en un futuro no muy lejano en la búsqueda y aplicación terapéutica de nuevas moléculas que incidan positivamente en la resolutivez de la sintomatología de la esquizofrenia y en el mejoramiento de su calidad de vida.

Referencias bibliográficas

- [1] Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharm* 1988; 1: 179-86.
- [2] Fantin JC. Tratamiento farmacológico de los síntomas depresivos en la esquizofrenia. *Alcmeon, Rev Argde Clín Neuropsiq* 2006 Mar; 12 (1): 24-50.
- [3] Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III-The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin* 2009; 35 (3): 549-62.

- [4] Kuepper R, Morrison PD, Os JV, Murray RM, Kenis G, Henquet C. ¿Media la dopamina los efectos psicóticos del Cannabis? Revisión e integración de los hallazgos a través de disciplinas. *Schizophrenia Research* 2010; 121(1-3):107-17.
- [5] Faludi G, Dome P, Lazary J. Origins and perspectives of the schizophrenia research. *Neuropsychopharmacol Hung* 2011; 13(4): 189-90.
- [6] Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27:1081-90.
- [7] Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013; 13:54-5.
- [8] Craenenbroeck KV, Borroto-Escuela DO, Romero-Fernandez W, Skieterska K, Rondou P, Lintermans B, "et al". Dopamine D4 receptor oligomerization-contribution to receptor biogenesis. *FEBS Journal* 2011; 278: 1333-44.
- [9] Gibert Rahola J, Álvarez E, Baca E, Bobes J, Casais L, Cuenca E, "et al". Lo que siempre quiso saber de los psicofármacos y nunca se atrevió a preguntar. 4ta "ed". Madrid, España: Editorial Aula médica, formación de salud; 2011.p.135-638.
- [10] Leonard BE. *Fundamentals of psychopharmacology*. Third Edition. London, England. Editorial John Wiley & Sons Ltd; 2003. p.35-78.
- [11] López Gil J. Efectos de los antagonistas NMDA sobre la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatérgica en la corteza prefrontal. Mecanismo de acción de los fármacos anti-psicóticos [Tesis doctoral]. Barcelona, España: Universidad de Barcelona; 2009
- [12] Novak G, Seeman P, Le Foll B. Exposure to Nicotine Produces an Increase in dopamine D2High receptors: A possible mechanism for dopamine hypersensitivity. *International Journal of Neuroscience* 2010; 120: 691-7.

- [13] Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Reversal of antipsychotic-induced working memory deficit by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 2000; 287: 2020-2.
- [14] Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. *Schizophrenia Research* 2008; 106: 89-107.
- [15] Kisilevsky AE, Mulligan SJ, Altier C, Iftinca MC, Varela D, Tai C, “et al”. D1 receptors physically interact with N-type calcium channels to regulate channel distribution and dendritic calcium entry. *Neuron* 2008 May; 58: 557-70.
- [16] Santana N, Mengod G, Artigas F. Quantitative analysis of the expression of dopamine D1 and D2 receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex. *Cerebral cortex* 2009 April;19: 849-60.
- [17] Artigas F, Suñol C. Neurotransmisión. En: Agüera Ortiz L, Alcoverro Fortuny Ó, Álvarez E, Aragüés M, Arango C, Arechederra Aranzadi JJ, “et al”. *Manual de Psiquiatría*. Madrid, España: Editorial Ene Life Publicidad S.A. y Editores; 2009.p.91-106.
- [18] Barnes SA, Young JW, Neill JC. D1 receptor activation improves vigilance in rats as measured by the 5-choice continuous performance test. *Psychopharmacology* 2012; 220: 129-41.
- [19] Wang M, Pei L, Fletcher PJ, Kapur S, Seeman P, Liu F. Schizophrenia, amphetamine-induced sensitized state and acute amphetamine exposure all show a common alteration: increased dopamine D2 receptor dimerization. *Mol Brain* 2010; 3: 25.
- [20] Ersche KD, Roiser JP, Lucas M, Domenici E, Robbins TW, Bullmore ET. Peripheral biomarkers of cognitive response to dopaminergic agonist treatment. *Psychopharmacology* 2011; 214:779-89.

- [21] Choi JK, Mandeville JB, Chen Y, Grundt P, Sarkar SK, Newman AH, "et al". Imaging brain regional and cortical laminar effects of selective D3 agonists and antagonists. *Psychopharmacology* 2010; 212: 59-72.
- [22] Pupo AS, Minneman KP. Adrenergic pharmacology: focus on the central nervous system. *CNS Spectr* 2001; 6: 656-62.
- [23] Sallinen J, Höglund I, Engström M, Lehtimäki J, Virtanen R, Sirviö J, "et al". Pharmacological characterization and CNS effects of a novel highly selective alpha2C-adrenoceptor antagonist JP-1302. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 391-402.
- [24] Siris SG. Adjunctive medication in the maintenance treatment of schizophrenia and its conceptual implications. *British Journal of Psychiatry* 1993; 2 (Suppl): 66-78.
- [25] Berlant JL. One more look at propranolol for the treatment of refractory schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1987; 13: 705-14.
- [26] Shiloh R, Stryker R, Weizman A, Nutt D, Shiloh R. Atlas of psychiatric pharmacotherapy. Second Edition. London, England: Taylor & Francis; 2006. p. 9-103.
- [27] González Menéndez R. *Terapéutica psiquiátrica integral*. 2da ed. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2008.p. 96-9.
- [28] Tzschentke TM. Pharmacology and behavioral pharmacology of the mesocortical dopamine system. *Prog Neurobiol* 2001; 63(3):241-320.
- [29] Stahl SM. Describing an atypical antipsychotic: Receptor binding and its role in pathophysiology. *Primary Care Companion. J Clin Psychiatry* 2003; 5(suppl 3): 9-13.
- [30] Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev* 2007 November; 56(1): 27-78.

-
- [31] Lammel S, Hetzel A, Häckel O, Jones I, Liss B, Roeper J. Unique properties of mesoprefrontal neurons within a dual mesocorticolimbic dopamine system. *Neuron* 2008 March; 57: 760-73.
- [32] Lyon GJ, Abi-Dargham A, Moore H, Lieberman JA, Javitch JA, Sulzer D. Presynaptic regulation of dopamine transmission in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2011; 37 (1): 108-17.
- [33] Grace AA. Phasic versus tonic dopaminerelease and the modulation of dopamine systemresponsivity: a hypothesis for the etiology of ofschizophrenia. *Neuroscience*1991; 41: 1-24.
- [34] Grace AA. Cortical regulation of subcorticaldopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *Journal of Neural Transmission* 1993; (91): 111-34.
- [35] Iversen SD, Iversen LL. Dopamine: 50 years in perspective. *Trends Neurosci* 2007; 30:188-93.
- [36] Veselinović T, Schorn H, Vernaleken I, Schiffel K, Hiemke C, Zernig G, "et al". Effects of antipsychotic treatment on psychopathology and motor symptoms. A placebo-controlled studyin healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2011; 218:733-48.
- [37] Keabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature* 1979; 277: 93-6.
- [38] Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience* 2002; 25: 409-32.
- [39] Weinberger DR, Lipska BK. Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia Research* 1995; 16: 87-110.
- [40] Javitt DC. Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1987; 9: 12-35.

- [41] Pellicer F, De la nave de los locos a los fármacos de la razón. *Elementos* 2005; 60: 39-43.
- [42] Di Forti M, Lappin JM, Murray RM. Risk factors for schizophrenia- All roads lead to dopamine. *European Neuropsychopharmacology* 2007 Mar; 17(Supl 2):101-7.
- [43] Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, "et al". Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 825-44.
- [44] Nordstrom AL, Farde L, Eriksson L, Halldin C. No elevated D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients revealed by positron emission tomography and [11 C] N -methylspiperone. *Psychiatry Res* 1995; 61: 67-83.
- [45] Nasrallah HA, White RF. Esquizofrenia resistente al tratamiento. *RET, Revista de Toxicomanías* 2006; (49): 3-15.
- [46] O'Donnell P. Adolescent onset of cortical disinhibition in schizophrenia: Insights from animal models. *Schizophrenia Bulletin* 2011; 37 (3): 484-92.
- [47] Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Thelen B, Lindenblatt H, Kovar KA, Sass H, "et al". Effects of the hallucinogen psilocybin on habituation and prepulse inhibition of the startle reflex in humans: *Behav Pharmacol* 1998; 9: 561-6.
- [48] Gouzoulis-Mayfrank E, Hermle L, Thelen B, Sass H. History rationale and potential of human experimental hallucinogenic drug research in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 1998; (31) Suppl 2: 63-8.
- [49] Akhondzadeh S. The 5-HT hypothesis of schizophrenia. *Idrugs* 2001; 4: 295-300.
- [50] Kapur S, Zipursky RB, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5- HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 286-93.

- [51] Rasmussen H, Ebdrup BH, Erritzoe D, Aggernaes B, Oranje B, Kalbitzer J, “et al”. Serotonin 2A receptor blockade and clinical effect in first-episode schizophrenia patients treated with quetiapine. *Psychopharmacology* 2011; 213: 583-92.
- [52] Hoyer D, Clarke DE, Forzard JR, Hartig PR, Martín GR, Mylecharane EJ, “et al”. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Rev Pharmacol* 1994; 46: 157-203.
- [53] Navailles S, De Deurwaerdère P. Presynaptic control of serotonin on striatal dopamine function. *Psychopharmacology* 2011; 213:213-42.
- [54] Horiguchi M, Meltzer HY. The role of 5-HT1A receptors in phencyclidine (PCP)-induced novel object recognition (NOR) deficit in rats. *Psychopharmacology* 2012; 221:205-15.
- [55] Mohler EG, Baker PM, Gannon KS, Jones SS, Shacham S, Sweeney JA, “et al”. The effects of PRX-07034, a novel 5-HT6 antagonist, on cognitive flexibility and working memory in rats. *Psychopharmacology* 2012; 220: 687-96.
- [56] Meltzer HY, Horiguchi M, Massey BW. The role of serotonin in the NMDA receptor antagonist models of psychosis and cognitive impairment. *Psychopharmacology* 2011; 213:289-305.
- [57] Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, “et al”. Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1099-117.
- [58] Harrison PJ. Neurochemical alterations in schizophrenia affecting the putative receptor targets of atypical antipsychotics. Focus on dopamine (D1, D3, D4) and 5-HT2 a receptors. *Br J Psychiatry Suppl* 1999: 12-22.
- [59] Weinberger DR, Berman KF. Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 1988; 14: 157- 68.

- [60] Shin JK, Malone DT, Crosby IT, Capuano B. Schizophrenia: a systematic review of the disease state, current therapeutics and their molecular mechanisms of action. *Curr Med Chemistry* 2011; 18: 1380-404.
- [61] Zeisel S. Choline: critical role during fetal development and dietary requirements in adults. *Annu Rev Nutr* 2006; 26:229-50.
- [62] Champiaux N, Changeux JP. Knockout and knockin mice to investigate the role of nicotinic receptors in the central nervous system. *Prog Brain Res* 2004; 145: 235-51.
- [63] Dani J, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 699-729.
- [64] Gay EA, Yakel JL. Gating of nicotinic ACh receptors; new insights into structural transitions triggered by agonist binding that induce channel opening. *J Physiol Lond* 2007; 584:727-33.
- [65] Mudo G, Belluardo N, Fuxe K. Nicotinic receptor agonists as neuroprotective/neurotrophic drugs. *Progress in molecular mechanisms. J Neural Transm* 2007; 114:135-47.
- [66] Herman AI, Sofuoglu M. Cognitive effects of nicotine: genetic moderators. *Addiction Biology* 2010; 15: 250-65.
- [67] Mielke JG, Ahuja TK, Comas T, Mealing GAR. Choline-mediated depression of hippocampal synaptic transmission. *Nutritional Neuroscience* 2011; 14 (5): 186.
- [68] Cobb SR, Davies CH. Cholinergic modulation of hippocampal cells and circuits. *Journal of Physiology* 2005; 562:81-8.
- [69] Schmidt LS, Thomsen M, Weikop P, Dencker D, Wess J, Woldbye DP, "et al". Increased cocaine self-administration in M4 muscarinic acetylcholine receptor knockout mice. *Psychopharmacology* 2011; 216:367-78.
- [70] Eglen RM. Overview of muscarinic receptor subtypes. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 208:3-28.

- [71] Lee MC, Yang YC, Chen YC, Huang SC. Muscarinic receptor M3 mediates human gallbladder contraction through voltage-gated Ca²⁺ channels and Rho kinase. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2013; 48: 205-12.
- [72] Caulfield MP. Muscarinic receptors-characterization, coupling and function. *Pharmacol Ther* 1993; 58:319-79.
- [73] Graef S, Schönknecht P, Sabri O, Hegerl U. Cholinergic receptor subtypes and their role in cognition, emotion, and vigilance control: An overview of preclinical and clinical findings. *Psychopharmacology* 2011; 215:205-29.
- [74] Lindstrom JM. Nicotinic acetylcholine receptors of muscles and nerves: comparison of their structures, functional roles, and vulnerability to pathology. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998:41-52.
- [75] Turner JR, Castellano LM, Blendy JA. Parallel anxiolytic-like effects and upregulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors following chronic nicotine and varenicline nicotine & tobacco. *Research* 2011 Jan; 13 (1):41-6.
- [76] Lewis AS, Picciotto MR. High-affinity nicotinic acetylcholine receptor expression and trafficking abnormalities in psychiatric illness. *Psychopharmacology* 2013; 229:477-85.
- [77] Hahn B, Shoaib M, Stolerman IP. Selective nicotinic receptor antagonists: effect on attention and nicotine-induced attentional enhancement. *Psychopharmacology* 2011; 217:75-82.
- [78] Wing VC, Wass CE, Soh DW, George TP. A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia. *Ann NY Acad Sci* 2012; 1248:89-106.
- [79] Petrovsky N, Ettlinger U, Quednow BB, Walter H, Schnell K, Kessler H, "et al". Nicotine differentially modulates antisaccade performance in healthy male non-smoking volunteers stratified for low and high accuracy. *Psychopharmacology* 2012; 221: 27-38.

- [80] Jerrel L, Yakel JL. Nicotinic ACh receptors in the hippocampus: Role in excitability and plasticity. *Nicotine & Tobacco Research* 2012 Nov; 14(11):1249.
- [81] Becker B, Klein EM, Striepens N, Mihov Y, Schlaepfer TE, Reul J, "et al". Nicotinic acetylcholine receptors contribute to learning-induced metaplasticity in the hippocampus. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2013; 25 (7): 986-97.
- [82] Fucile S. Ca²⁺ permeability of nicotinic acetylcholine receptors. *Cell Calcium* 2004; 35:1-8.
- [83] Thomsen MS, Weyn A, Mikkelsen JD. Hippocampal $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder. *Bipolar Disorders* 2011; 13: 701-7.
- [84] Kohlhaas KL, Bitner RS, Gopalakrishnan M, Rueter LE. Effects of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonists on antipsychotic efficacy in a preclinical mouse model of psychosis. *Psychopharmacology* 2012; 220:823-33.
- [85] Marquis KL, Comery TA, Jow F, Navarra RL, Grauer SM, Pulicchio C, "et al". Preclinical assessment of an adjunctive treatment approach for cognitive impairment associated with schizophrenia using the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist WYE-103914/SEN34625. *Psychopharmacology* 2011; 218: 635-47.
- [86] Tyagi E, Agrawal R, Nath C, Shukla R. Inhibitory role of cholinergic system mediated via $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor in LPS-induced neuro-inflammation. *Innate Immunity* 2010; 16: 3-13.
- [87] Klinkenberg I, Blokland A, Riedel WJ, Sambeth A. Cholinergic modulation of auditory processing, sensory gating and novelty detection in human participants. *Psychopharmacology* 2013; 225: 903-21.
- [88] Tandon R, Greden JF. Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 745-53.

- [89] Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1367-77.
- [90] Snigdha S, Idris N, Grayson B, Shahid M, Neill JC. Asepinapine improves phencyclidine-induced object recognition deficits in the rat: evidence for engagement of a dopamine D1 receptor mechanism. *Psychopharmacology* 2011; 214: 843-53.
- [91] Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr* 1995; 53: 998-1007.
- [92] Watis L, Chen SH, Chua HC, Chong SA, Sim K. Glutamatergic abnormalities of the thalamus in schizophrenia: a systematic review. *Journal of Neural Transmission* 2008; 115: 493-511.
- [93] Uhlhaas PJ, Wolf Singer W. The development of neural synchrony and large-scale cortical networks during adolescence: Relevance for the pathophysiology of schizophrenia and neurodevelopmental hypothesis. *Schizophrenia Bulletin* 2011; 37 (3): 514-23.
- [94] Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 2007; 27(11): 496-500.
- [95] Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, "et al". Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2008; 31:234-42.
- [96] Gunduz-Bruce, H. The acute effects of NMDA antagonism: From the rodent to the human brain. *Brain Research Reviews* 2009; 60: 279-86.
- [97] Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009; 35:549-62.
- [98] Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1301-8.

- [99] Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, “et al”. Subanesthetic effects of noncompetitive NMDA antagonist, Ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:199-214.
- [100] Coyle JT. The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 1996 Jan-Feb; 3(5): 241-53.
- [101] McLean SL, Idris NF, Woolley ML, Neill JC. D(1)-like receptor activation improves PCP-induced cognitive deficits in animal models: implications for mechanisms of improved cognitive function in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19:440-50.
- [102] Bickel S, Javitt DC. Neurophysiological and neurochemical animal models of schizophrenia: focus on glutamate. *Behav Brain Res* 2009; 204:352-62.
- [103] Neill JC, Barnes S, Cook S, Grayson B, Idris NF, McLean SL, “et al”. Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacol Ther* 2010; 128(3):419-32.
- [104] Gozzi A, Crestan V, Turrini G, Clemens M, Bifone A. Antagonism at serotonin 5-HT_{2A} receptors modulates functional activity of fronto hippocampal circuit. *Psychopharmacology* 2010; 209:37-50.
- [105] Gordon JA. Testing the glutamate hypothesis of schizophrenia. *Nature neuroscience* 2010 Jan; 13 (1): 2-4.
- [106] Bradford AM, Savage KM, Jones DNC, Kalinichev M. Validation and pharmacological characterization of MK-801-induced locomotor hyperactivity in BALB/C mice as an assay for detection of novel antipsychotics. *Psychopharmacology* 2010; 212:156-70.
- [107] Benneyworth MA, Basu AC, Coyle JT. Discordant behavioral effects of psychotomimetic drugs in mice with altered NMDA receptor function. *Psychopharmacology* 2011; 213:143-53.

- [108] Coull JT, Morgan H, Cambridge VC, Moore JW, Giorlando F, Adapa R. Ketamine perturbs perception of the flow of time in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2011; 218:543-56.
- [109] Radonjić NV, Jakovcevski I, Bumbaširević V, Petronijević ND. Perinatal phencyclidine administration decreases the density of cortical interneurons and increases the expression of neuregulin-1. *Psychopharmacology* 2013; 227:673-83.
- [110] Meltzer HY, Rajagopal L, Huang M, Oyamada Y, Kwon S, Horiguchi M. Translating the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist model of schizophrenia to treatments for cognitive impairment in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16(10):2181-94.
- [111] Javitt D.C. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *International Review of Neurobiology* 2007; 78: 69-108.
- [112] Lindsley CW, Shipe WD, Wolkenberg SE, Theberge CR, Williams DL, Sur C, "et al". Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Current Topics in Medical Chemistry* 2006; 6: 771-85.
- [113] Roopun AK, Cunningham MO, Racca C, Alter K, Traub RD, Whittington MA. Region-Specific changes in gamma and beta2 rhythms in NMDA receptor dysfunction models of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2008; 34 (5): 962-73.
- [114] Kew JN, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology Berl* 2005; 179: 4-79.
- [115] Krystal JH, Mathew SJ, D'Souza DC, Garakani A, Gunduz-Bruce H, Charney DS. Potential psychiatric applications of metabotropic glutamate receptor agonists and antagonists. *CNS Drugs* 2010; 24:669-93.

- [116] Mezler M, Geneste H, Gault L, Marek GJ. LY-2140023, a prodrug of the group II metabotropic glutamate receptor agonist LY-404039 for the potential treatment of schizophrenia. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11:833-45.
- [117] Chen H, Stoker A, Markou A. The glutamatergic compounds sarcosine and N-acetylcysteine ameliorate prepulse inhibition deficits in metabotropic glutamate 5 receptor knockout mice. *Psychopharmacology* 2010; 209:343-50.
- [118] Halberstadt AL, Lehmann-Masten VD, Geyer MA, Powell SB. Interactive effects of mGlu5 and 5-HT2A receptors on locomotor activity in mice. *Psychopharmacology* 2011; 215: 81-92.
- [119] Profaci CP, Krolikowski KA, Olszewski RT, Neale JH. Group II mGluR agonist LY354740 and NAAG peptidase inhibitor effects on prepulse inhibition in PCP and D-amphetamine models of schizophrenia. *Psychopharmacology* 2011; 216:235-43.
- [120] Lowe S, Dean R, Ackermann B, Jackson K, Natanegara F, Anderson S, "et al". Effects of a novel mGlu2/3 receptor agonist prodrug, LY2140023 monohydrate, on central monoamine turnover as determined in human and rat cerebrospinal fluid. *Psychopharmacology* 2012; 219: 959-70.
- [121] Wierońska JM, Stachowicz K, Acher F, Lech T, Pilc A. Opposing efficacy of group III mGlu receptor activators, LSP1-2111 and AMN082, in animal models of positive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology* 2012; 220:481-94.
- [122] Salter MW, Pitcher GM. Dysregulated Src upregulation of NMDA receptor activity: a common link in chronic pain and schizophrenia. *FEBS Journal* 2012; 279: 2-11.
- [123] Wierońska JM, Acher FA, Sławińska A, Gruca P, Łasoń-Tyburkiewicz M, Papp M, "et al". The antipsychotic-like effects of the mGlu group III orthosteric agonist, LSP1-2111, involves 5-HT1A signaling. *Psychopharmacology* 2013; 227:711-25.

- [124] Pehrson AL, Moghaddam B. Impact of metabotropic glutamate 2/3 receptor stimulation on activated dopamine release and locomotion. *Psychopharmacology* 2010; 211:443-55.
- [125] Jardemark K, Marcus MM, Malmerfelt A, Shahid M, Svensson TH. Differential effects of AMPA receptor potentiators and glycine reuptake inhibitors on antipsychotic efficacy and prefrontal glutamatergic transmission. *Psychopharmacology* 2012; 221:115-31.
- [126] Mori H, Mishina M. Structure and function of the NMDA receptor channel. *Neuropharmacology* 1995; 34: 1219-37.
- [127] Lang UE, Puls I, Muller DJ, Strutz-Seeböhm N, Galliant J. Molecular mechanisms of schizophrenia. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2007; 20: 687-702.
- [128] Kos T, Nikiforuk A, Rafa D, Popik P. The effects of NMDA receptor antagonists on attentional set-shifting task performance in mice. *Psychopharmacology* 2011; 214:911- 21.
- [129] Carli M, Calcagno E, Mainolfi P, Mainini E, Invernizzi RW. Effects of aripiprazole, olanzapine, and haloperidol in a model of cognitive deficit of schizophrenia in rats: relationship with glutamate release in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2011; 214:639-52.
- [130] Dalton GL, Ma LM, Phillips AG, Floresco SB. Blockade of NMDA GluN2B receptors selectively impairs behavioral flexibility but not initial discrimination learning. *Psychopharmacology* 2011; 216:525-35.
- [131] Chen L, Muhlhauser M, Yang CR. Glycine transporter 1 blockade potentiates NMDA-mediated responses in rat prefrontal cortical neurons in vitro and in vivo. *J Neurophysiol* 2003; 89: 691-703.
- [132] Kinney GG, Sur C, Burno M, Mallorga PJ, Williams B, Figueroa DJ, "et al". The glycine transporter type 1 inhibitor N-[3-(4'-fluorophenyl)-3-(4'-phenylphenoxy) propyl] sarcosine potentiates NMDA receptor-mediated responses in vivo and produces an antipsychotic profile in rodent behaviour. *J Neurosci* 2003; 23:7586-91.

- [133] Shimazaki T, Kaku A, Chaki S. D-Serine and a glycine transporter-1 inhibitor enhance social memory in rats. *Psychopharmacology* 2010; 209:263-70.
- [134] Cepeda C, Levine MS. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor interactions in the neostriatum. *Dev Neurosci* 1998; 20: 1-18.
- [135] Tanaka K, Watase K, Manabe T, Yamada K, Watanabe M, Takahashi K, "et al". Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT-1. *Science* 1997; 276: 1699-702.
- [136] Troil D, Danbolt NC, Volterra A. Glutamate transporters are oxidant-vulnerable: a molecular link between oxidative and excitotoxic neurodegeneration? *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 328-34.
- [137] Kalandadze A, Wu Y, Robinson MB. Protein kinase C activation decreases cell surface expression of the GLT-1 subtype of glutamate transporter. Requirement of a carboxyl-terminal domain and partial dependence on serine 486. *J Biol Chem* 2002; 277(45):741-50.
- [138] Boehmer C, Palmada M, Rajamanickam J, Schniepp R, Amara S, Lang F. Post-translational regulation of EAAT2 function by co-expressed ubiquitin ligase Nedd4-2 is impacted by SGK kinases. *J Neurochem* 2006; 97: 911-21.
- [139] Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 523-33.
- [140] Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 2003; 40: 881-4.
- [141] Lechner SM. Glutamate-based therapeutic approaches: inhibitor of glycine transport. *Current Opinion on Pharmacology* 2006; 6:75-81.
- [142] Millan MJ. N-methyl-D-aspartate receptors as a target for improved antipsychotic agents: novel insights and clinical perspectives. *Psychopharmacol* 2005; 179: 30-53.

- [143] Serra González AM. Complejidad cerebral y patología psiquiátrica: un análisis normativo [Tesis Doctoral]. Madrid, España: Universidad complutense de Madrid; 2012
- [144] Carlsson M, Carlsson A. Interactions between Glutamatergic and monoaminergic system within the basal ganglia- implications for schizophernia and Parkison ´s disease. *Trends in neuroscience* 1990; 13: 272-6.
- [145] Kegeles LS, Martinez D, Kochan LD, Hwang DR, Huang Y, Mawlawi O, "etal". NMDA antagonist effects on striatal dopamine release: Positron emission tomography studies in humans. *Synapse* 2002; 43:19-29.
- [146] Aalto S, Ihalainen J, Hirvonen J, Kajander J, Scheinin H, Tanila H, "et al". Cortical glutamate-dopamine interaction and ketamine-induced psychotic symptoms in man. *Psychopharmacology* 2005; 182: 375-83.
- [147] Iasevoli F, Tomasetti C, Marmo F, Bravi D, Arnt J, de Bartolomeis A. Divergent acute and chronic modulation of glutamatergic postsynaptic density genes expression by the antipsychotics haloperidol and sertindole. *Psychopharmacology* 2010; 212: 329-44.
- [148] Benes FM, Tamminga CA. Neurobiology of Schizophrenia. En: López- Ibor JJ, Gaebel W, Maj M, Sartorius N. *Psychiatry as a Neuroscience*. London, Great Britain; 2002.p.197-236.
- [149] Roberts E. Prospects for research on schizophrenia. An hypotheses suggesting that there is a defect in the GABA system in schizophrenia. *Neurosci Res Program Bull* 1972; 10: 468-82.
- [150] Beasley CL, Reynolds GP. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophr Res* 1997; 24:349-55.
- [151] Beasley CL, Zhang ZJ, Patten I, Reynolds GP. Selective deficits in prefrontal cortical GABAergic neurons in schizophrenia defined by the presence of calcium-binding proteins. *Biol Psychiatry* 2002; 52:708-15.

- [152] Zhang ZJ, Reynolds GP. A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 55:1-10.
- [153] Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: Implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2008; 34 (5): 944-61.
- [154] Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 2010 Feb; 11: 101-3.
- [155] Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 312-24.
- [156] O'Connor LN, Brene S, Herrera- Marschitz M, Persson H, Ungerstedt U. Short-term dopaminergic regulation of GABA release in dopamine deafferented caudate-putamen is not directly associated with glutamic acid decarboxylase gene expression. *Neurosci Lett* 1991; 128: 66-70.
- [157] Thomsen C. Glycine transporter inhibitors as novel antipsychotics. *Drug Discovery: Therapeutic Strategies* 2006; 3:539-45.
- [158] Baeza Pertegaz I, Payá González B, Crespo Facorro B. La hipótesis gabaérgica en la fisiopatología de la esquizofrenia. *Psiquiatr Biol* 2000; 7(1):20-8.
- [159] Shiloh R, Stryker R, Weizman A, Nutt D, Shiloh R. *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*. Second Edition. London, England: Taylor & Francis; 2006. p. 9-103.
- [160] Charych EL, Liu F, Moss SJ, Brandon NJ. GABA (A) receptors and their associated proteins: implications in the etiology and treatment of schizophrenia and related disorders. *Neuropharmacology* 2009; 57(5-6): 481-95.

- [161] Redrobe JP, Elster L, Frederiksen K, Bundgaard C, de Jong IEM, Smith GS, "et al". Negative modulation of GABAA $\alpha 5$ receptors by RO4938581 attenuates discrete sub-chronic and early postnatal phencyclidine (PCP)-induced cognitive deficits in rats. *Psychopharmacology* 2012; 221:451-68.
- [162] Damgaard T, Plath N, Neill JC, Hansen SL. Extrasynaptic GABAA receptor activation reverses recognition memory deficits in an animal model of schizophrenia. *Psychopharmacology* 2011; 214: 403-13.
- [163] Fatemi SH, Folsom Timothy D, Thuras Paul D. Deficits in GABA B receptor system in schizophrenia and mood disorders: A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* [Seriada en línea] 2011; 128(3): [2 pantallas]. Disponible en:URL: <http://www.psiquiatria.com/articulos/psicosis/esquizofrenia/52009/>. Consultado Junio 24, 2014.
- [164] Mizukami K, Sasaki M, Ishikawa M, Iwakiri M, Hidaka S, Shiraishi H, "et al". Immuno histochemical localization of γ -aminobutyric acid B receptor in the hippocampus of subjects with schizophrenia. *Neurosci Lett* 2000; 283:101-4.
- [165] Ishikawa M, Mizukami K, Iwakiri M, Asada T. Immuno histochemical and immune blot analysis of gammaaminobutyric acid B receptor in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia and bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2005; 383:373-7.
- [166] Ma J, Leung LS. GABAB receptor blockade in the hippocampus affects sensory and sensorimotor gating in Long-Evans rats. *Psychopharmacology* 2011; 217:167-76.
- [167] Betz H, Gomeza J, Armsen W, Scholze P, Eulenburg V. Glycine transporters: essential regulators of synaptic transmission. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 55-8.
- [168] Liu QR, Lopez-Corcuera B, Mandiyan S, Nelson H, Nelson N. Cloning and expression of a spinal cord- and brain-specific glycine transporter with novel structural features. *J Biol Chem* 1993; 268 (22): 802-8.

- [169] Zafra F, Aragon C, Olivares L, Danbolt NC, Gimenez C, Storm-Mathisen J. Glycine transporters are differentially expressed among CNS cells. *J Neurosci* 1995; 15 (39): 52-69.
- [170] Gomeza J, Hulsmann S, Ohno K, Eulenburg V, Szoke K, Richter D. Inactivation of the glycine transporter 1 gene discloses vital role of glial glycine uptake in glycinergic inhibition. *Neuron* 2003; 40: 785-96.
- [171] Gomeza J, Ohno K, Hulsmann S, Armsen W, Eulenburg V, Richter DW. Deletion of the mouse glycine transporter 2 results in a hyperekplexia phenotype and postnatal lethality. *Neuron* 2003; 40: 797-806.
- [172] Cubelos B, Gimenez C, Zafra F. Localization of the GLYT1 glycine transporter at glutamatergic synapses in the rat brain. *Cereb Cortex* 2005; 15: 448-59.
- [173] Zafra F, Gimenez C. Glycine transporters and synaptic function. *IUBMB Life* 2008; 60:810-7.
- [174] Boulay D, Bergis O, Avenet P, Griebel G. The glycine transporter-1 inhibitor SSR103800 displays a selective and specific antipsychotic-like profile in normal and transgenic mice. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:416-27.
- [175] Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004 55: 452-6.
- [176] Williams JB, Mallorga PJ, Jeffrey Conn P, Pettibone DJ, Sur C. Effects of typical and atypical antipsychotics on human glycine transporters. *Schizophr Res* 2004; 71: 103-12.
- [177] Broer S, Brookes N. Transfer of glutamine between astrocytes and neurons. *J Neurochem* 2001; 77: 705-19.

7

Estudios electroencefalográficos en la esquizofrenia

Los estudios electroencefalográficos (EEG) son los encargados de medir la actividad eléctrica cerebral en reposo, constituyendo biomarcadores que reflejan el estado de diferentes regiones cerebrales; es obvio pensar que los sujetos con un trastorno esquizofrénico han sido objeto de múltiples estudios de la actividad cerebral a través de la neurofisiología.

Las oscilaciones neuronales en las regiones corticales se establecen por la actividad de las ondas theta, alpha, beta y gamma, las cuales tienen sus propias características en cuanto a la frecuencia de banda, estructuras anatómicas que actúan y las funciones que realizan estas estructuras. A continuación las características de cada una:

1. Onda theta: tiene una frecuencia de 4Hz-7Hz; las estructuras del sistema nervioso central sobre las que actúa son hipocampo, corteza sensitiva y corteza prefrontal; los neurotransmisores implicados son el ácido gamma aminobutírico, glutamato y acetilcolina,¹⁻³interviniendo en las funciones de memoria, plasticidad cerebral y sincronización a largo plazo.
2. Onda alpha: tiene una frecuencia de 8Hz-12Hz; las estructuras del sistema nervioso central sobre las que actúa son tálamo, hipocampo, formación reticular, corteza sensitiva y corteza motora; los neurotransmisores implicados son glutamato, acetilcolina y serotonina, interviniendo en las funciones de atención, conciencia y la sincronización a largo plazo.³⁻⁵
3. Onda beta: tiene una frecuencia de 13Hz-30Hz; las estructuras del sistema nervioso central sobre las que actúa son los núcleos subtálamicos, ganglios basales, bulbo olfatorio, estructuras corticales; los neurotransmisores implicados son glutamato, dopamina y ácido gamma aminobutírico, interviniendo en las funciones de atención, conciencia y sincronización a largo plazo.^{3,6}
4. Onda gamma: tiene una frecuencia de 30Hz-200Hz; las estructuras del sistema nervioso central sobre las que actúa son retina y bulbo olfatorio; los neurotransmisores implicados son glutamato, acetilcolina y ácido gamma aminobutírico, interviniendo en las funciones de atención, memoria, conciencia y plasticidad cerebral.^{3,7}

Según estudios realizados en pacientes esquizofrénicos, existe en gran número de ellos registros anormales en el EEG, mayor sensibilidad a los procedimientos de activación, reducción de la actividad alfa y aumento de la actividad theta y delta.^{3,8-10} Estos hallazgos se localizan con más frecuencia en el hemisferio cerebral izquierdo.

Por otra parte, estudios consistentes han demostrado que con la administración de ketamina se incrementa la actividad gamma;^{8,11,12} en otros estudios realizados a pacientes esquizofrénicos con potenciales evocados (PE) visuales, auditivos y somato-sensorial de la actividad

gamma, ha sido demostrada una disminución de su actividad en los pacientes esquizofrénicos.^{13,14}

En el trastorno esquizofrénico existe una disfunción de la memoria de trabajo y la corteza prefrontal, lo cual está asociada a un déficit en la inhibición de la actividad gamma.^{3,15-21}

Se sabe que los pacientes con un trastorno esquizofrénico tienen incapacidad para filtrar sonidos irrelevantes y son extremadamente sensibles al ruido de fondo, lo que podría ser parte del mecanismo de producción de las alucinaciones en estos pacientes, debido a un menor control de la actividad de los lóbulos frontal, a partir de la actividad de los lóbulos temporales.²²

Los PE son respuestas del sistema nervioso obtenidas debido a la estimulación de un sistema sensorial específico; este registro se obtiene tanto en reposo y ante estímulos. Luego de un proceso de promediación se obtienen señales en forma de picos u ondas que reflejan la actividad eléctrica en las estructuras y áreas de la vía sensorial estimulada, así se ponen en evidencia alteraciones sensoriales, y en muchas ocasiones es posible localizar el sitio aproximado de la lesión. Las modalidades sensoriales más frecuentemente exploradas son la auditiva, la visual y la somatosensorial.^{23,24}

La onda P50 es un PE con respuesta de latencia media, siendo un marcador biológico en la esquizofrenia. Esta onda se origina en el lóbulo temporal medio, en el hipocampo y cerca de este, y va a registrar la actividad eléctrica de las vías sensoriales en reposo y ante estímulos; cuando existe una estimulación auditiva repetitiva se observa una inhibición de la respuesta a este estímulo repetitivo, el cual se recoge mediante un registro electroencefálico;^{20,25,26} en casos de sujetos que presenten un trastorno esquizofrénico van a existir alteraciones en la onda P50, lo que reflejaría una sobrecarga sensorial que les imposibilitaría discriminar la información importante.²⁴

Este hallazgo en las alteraciones en la onda P50 puede relacionarse con los déficits atencionales y otros síntomas positivos que se aprecia en la esquizofrenia.²⁷⁻²⁹ Las alteraciones en la onda P50 está propuesta como un endofenotipo de la esquizofrenia.

La onda P300 es un marcador neurofisiológico y se refiere a una onda positiva que aparece aproximadamente 300 milisegundos (ms) después de haberse provocado el estímulo; fue descubierta por Sutton en 1965 y se trata de un potencial evocado relacionado con eventos (PREs). Para producirla se utiliza el paradigma odball: se somete el sujeto a un estímulo auditivo continuo uniforme, debiendo responder ante la escucha de estímulos anormales (presionando un botón de un pulsador o contando). La onda P300 tiene dos subcomponentes: la onda P3a, que se produce con cada estímulo y se localiza en la región frontal, y la onda P3b, que se origina ante el estímulo anormal y tiene una localización más parietal.^{9,30}

Estudios con PE, con la onda P300, aparece con más frecuencia en las estructuras límbicas de los lóbulos temporales; en pacientes con trastornos esquizofrénicos e hijos, está retardada su aparición y ocurre más lenta.^{28,31}

En otras investigaciones se han apreciado movimientos oculares desordenados (sacádicos), más frecuentes en los trastornos esquizofrénicos. Además, la onda P300 ha sido relacionada con síntomas negativos de la esquizofrenia, situación en la que se implican alteraciones anatómicas, con una reducción de la materia gris en el giro temporal fundamentalmente; sin embargo, la disminución de la onda P300 no es específica de la esquizofrenia, habiéndose objetivado también en pacientes con dependencia al alcohol, trastorno bipolar o enfermedad de Alzheimer y en la heredabilidad entre un 70 %-80 % de la anormalidad de la amplitud de la onda P300.³²⁻³⁴

7.1 Potencial de disparidad

En la onda P300 existe el potencial de disparidad, también llamado Mismatch negativity (MMN), que registra el PE auditivo que se produce cuando una secuencia de estímulos auditivos repetitivos se interrumpe con sonidos inesperados y diferentes; cuando el MMN ha sido aplicado en sujetos con esquizofrenia se ha comprobado una reducción de la amplitud en enfermos con un curso continuo y un

defecto estable, o sea, en los pacientes con predominio en su psicopatología de síntomas negativos.^{35,36}

La presencia de marcadores biológicos en personas sanas pertenecientes a familias afectadas con esquizofrenia, sugiere que ellos pueden constituir un endofenotipo, expresión observable o medible de vulnerabilidad para la enfermedad que se trasmite hereditariamente. A continuación, los criterios según Gottesman, expuestos en 2003:³⁷

1. Estar asociado con la enfermedad en la población.
2. Debe ser heredable.
3. Ser primariamente independiente del estado del sujeto, o sea, es un marcador de rasgo, no de estado.
4. Aparecer junto con la enfermedad en las familias afectadas.
5. El endofenotipo encontrado en miembros afectados por la enfermedad, debe aparecer también en los miembros sanos de la familia en una proporción mayor que en la población general.

Además, el endofenotipo aparece como una variable intermedia entre la acción del gen y la expresión del fenotipo clínico observable. La idea es que cada uno de los fenotipos clínicos actuales puede ser “descompuesto” en varios endofenotipos.

Un marcador biológico descrito en estudios de familias que muestra alta heredabilidad son los PREs, ya mencionados. Estos potenciales muestran cambios de voltaje que se registran sobre el cuero cabelludo en respuesta a un estímulo o a la ejecución de una tarea mental; los estímulos pueden ser de diferentes modalidades: auditivos, visuales y somato-sensoriales y las tareas pueden ser desde muy simples, como la detección de un estímulo blanco, hasta muy complejas, como la lectura de palabras u oraciones. Los PREs son indicadores directos de la actividad cerebral y pueden ser registrados cuando transcurren los procesos cognitivos con gran resolución temporal; muchos PREs han mostrado anomalías en los pacientes con esquizofrenia y se ha sugerido que sea usado como marcador en el trastorno esquizofrénico.³⁸

Existen dos criterios para nombrar los PREs. El primero utiliza las letras “P” o “N” para indicar la polaridad positiva o negativa de la onda, seguido de un número que representa la latencia del pico, con respecto a la presentación del estímulo o tarea mental; en el segundo, el nombre denota una descripción funcional o se refiere a la supuesta área del generador neural del componente. Se han descrito varios componentes, cada uno de ellos relacionados con una tarea psicológica (o paradigma) específica. Los más conocidos y utilizados son: P50, N100, N170, N200, P300 y N400.

La supresión de la onda P50 está propuesta como un marcador de riesgo neurobiológico en la esquizofrenia.³⁹ La evidencia fundamental muestra una unión del déficit en la supresión del potencial P50 al cromosoma 15q13-14 del receptor α -7 nicotínico, que codifica la síntesis de la acetilcolina.⁴⁰

La P300 refleja el procesamiento de información a altos niveles, asociado con la evaluación contextual del estímulo atendido, orientación y control de la atención, con la memoria de trabajo y la resolución de las respuestas. La disminución de la latencia en la esquizofrenia es indicativa del tiempo tomado para esa activación.⁴¹ El hallazgo más documentado sobre los PREs en pacientes con esquizofrenia y sus familiares son las alteraciones de la onda P300.⁴²

La disminución de amplitud de la P300 en regiones temporoparietales de los pacientes con esquizofrenia,⁴³ se ha relacionado con cambios estructurales del lóbulo temporal de estos pacientes.³⁹

En los pacientes con esquizofrenia se ha descrito una reducción de amplitud de los PREs auditivos N100, P200 y N200, que implica un déficit en el procesamiento de información en este trastorno; investigadores han planteado que el PREs N200 puede constituir un marcador de rasgo para la psicosis; sin embargo, no existen estudios con diseño adecuado que permitan evaluarlo como posible marcador endofenotipo en la esquizofrenia.^{39,44}

El potencial evocado N200 refleja los controles en el proceso de toma de decisiones de respuestas conductuales en tareas de discrimi-

minación sensorial, en los PREs obtenidos con el estímulo blanco, y presenta gran variabilidad en su latencia.^{45,46}

Por más de una década se ha informado sobre alteraciones del potencial evocado N400 en pacientes con esquizofrenia,⁴⁷ que resulta una negatividad que ocurre alrededor de los 400ms de aplicado el estímulo; esta deflexión negativa es producida por oraciones escritas que terminan con una palabra incongruente semánticamente con el resto de la oración. En el trastorno esquizofrénico se constata un empeoramiento del lenguaje, pues el discurso del paciente con esquizofrenia está caracterizado por asociaciones sueltas y raras, insensibilidad al contexto e inapropiado uso de los pronombres.⁴⁸

Estas alteraciones han sido atribuidas a un disturbio semántico por disfunción en las redes neurales lexicales y en la memoria de trabajo. Utilizando el PREs N400 se puede obtener información adicional sobre el procesamiento semántico en la esquizofrenia. Existen varias publicaciones con el PREs N400 para evaluar el funcionamiento semántico en la esquizofrenia, donde la latencia al pico de la onda N400 aparece retardada significativamente en los pacientes con esquizofrenia respecto al grupo control.³⁹

Además de lo descrito, existe evidencia de que con el uso de canabís, como ocurre en la esquizofrenia, el potencial evocado N400 aparece retardado, lo cual puede producir déficit en el procesamiento semántico.⁴⁹ El déficit en el procesamiento de información y las alteraciones atencionales constituyen características prominentes en la esquizofrenia y están estrechamente vinculados con el empeoramiento clínico y funcional de la enfermedad. Los pacientes con esquizofrenia son generalmente más vulnerables a los distractores que los sujetos sanos, incluso, simples sobrecargas perceptuales pueden estresar su capacidad de procesamiento de información.⁵⁰⁻⁵³

Resumiendolo expuesto en este capítulo, sobre los cambios que se originan en el trastorno esquizofrénico, a través de los estudios neurofisiológicos:

1. Las alteraciones más frecuentes en el electroencefalograma en pacientes con esquizofrenia son:

- a) Hallazgos consolidados: mayor incidencia de registros con algún tipo de alteración y las diferencias son más sensibles a los procedimientos de activación cerebral.
 - b) Alteraciones observadas con frecuencia: disminución y desorganización de la actividad alfa y gamma, e incremento de la actividad lenta (delta y theta).
2. Con respecto a los PE, en la onda P50 se observa una inhibición de la respuesta a este estímulo repetitivo, y está relacionado con los déficits atencionales y otros síntomas positivos en la esquizofrenia, siendo propuesto como un endofenotipo de la esquizofrenia.
 3. Con respecto a otro PE, la onda P300 se considera un marcador neurofisiológico, en los pacientes esquizofrénicos se aprecia una disminución de su amplitud significativa y un retraso moderado de la onda, se considera la relación de esta onda con los síntomas negativos de la esquizofrenia.
 4. El potencial de disparidad, también llamado MMN, ha sido aplicado en sujetos con esquizofrenia, comprobándose una reducción de la amplitud en enfermos con un curso continuo y un defecto estable.
 5. Otro marcador biológico descrito en estudios de familias que muestra alta heredabilidad son los PREs. Muchos PREs han mostrado anomalías en los pacientes con esquizofrenia. El hallazgo más documentado sobre los PREs en pacientes con esquizofrenia y sus familiares son las alteraciones de la onda P300, existiendo una disminución de amplitud de la P300 en regiones temporoparietales de los pacientes con esquizofrenia.
 6. En los pacientes con esquizofrenia se ha descrito una reducción de amplitud de los PREs auditivos N100, P200 y N200, se ha planteado investigadores que el PREs N200 puede constituir un marcador de rasgo para la psicosis.
 7. En el potencial evocado, utilizando el PREs N400 se puede obtener información adicional sobre el procesamiento semántico

en la esquizofrenia, apareciendo este potencial retardado significativamente en los pacientes con esquizofrenia.

8. El déficit en el procesamiento de información y las alteraciones atencionales constituyen características prominentes en la esquizofrenia y otros trastornos mentales, por lo que las alteraciones encontradas a partir de los diferentes estudios neurofisiológicos del cerebro en los pacientes esquizofrénicos, nos confirma la pobreza o la intensidad de la respuesta que posee el cerebro y corrobora la psicopatología clínica y el nivel de deterioro cognitivo de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

- [1] Buzsaki G. Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus* 2005; 15:827-40.
- [2] Tsujimoto T, Shimazu H, Isomura Y. Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *J Neurophysiol* 2006; 95:2987-3000.
- [3] Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolic 'D, Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2008;34(5): 927-43.
- [4] Schürmann M, Başar-Eroglu C, Başar E. A possible role of evoked alpha in primary sensory processing: common properties of cat intracranial recordings and human EEG and MEG. *Int J Psychophysiol*1997; 26: 149-70.
- [5] Pfurtscheller G, Neuper C, Andrew C, Edlinger G. Foot and hand area mu rhythms. *Int J Psychophysiol* 1997; 26:121-35.
- [6] Martin C, Gervais R, Hugues E, Messaoudi B, Ravel N. Learning modulation of odor-induced oscillatory responses in the rat olfactory bulb: a correlate of odor recognition? *J Neurosci* 2004; 24:389-97.

- [7] Fries P, Reynolds JH, Rorie AE, Desimone R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 2001; 291: 1560-3.
- [8] Lazarewicz MT, Ehrlichman RS, Maxwell CR, Gandal MJ, Finkel LH, Siegel SJ. Ketamine modulates theta and gamma oscillations. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2009; 22 (7): 1452-64.
- [9] Saiz Ruiz J, de la Vega Sánchez DC, Sánchez Páez P. Bases neurobiológicas de la esquizofrenia. *Clínica y Salud* 2010; 21(3): 235-54.
- [10] Gaspar PA, Bosman CA, Ruiz S, Zamorano F. Parametric increases of working memory load unveil a decreased alpha oscillatory activity in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2011; 131: 268-9.
- [11] Pinault D. N-methyl d-aspartate receptor antagonists ketamine and MK-801 induce wake-related aberrant gamma oscillations in the rat neocortex. *Biol Psychiatry* 2008; 63:730-5.
- [12] Niklitschek S, Pino P, Aboitiz F. Sincronía neuronal y esquizofrenia: luces y sombras. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2011; 49(4): 372-80.
- [13] Roach BJ, Mathalon DH. Event-related EEG time-frequency analysis: An overview of measures and analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2008; 34 (5): 907-26.
- [14] Riečanský I, Kašpárek T, Řehulová J, Katina S, Prikryl R. Aberrant EEG responses to gamma-frequency visual stimulation in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2010; 124: 101-9.
- [15] Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci* 2003; 23: 7407-11.

- [16] Haenschel C, Uhlhaas PJ, Singer W. Synchronous oscillatory activity and working memory in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40:S54-61.
- [17] Roopun AK, Cunningham MO, Racca C, Alter K, Traub RD, Whittington MA. Region-specific changes in gamma and beta2 rhythms in NMDA receptor dysfunction models of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2008; 34 (5): 962-73.
- [18] Woo T-U W, Spencer K, McCarley RW. Gamma oscillation deficits and the onset and early progression of schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2010; 18:173-89.
- [19] Farzan F, Barr MS, Levinson AJ, Chen R, Wong W, Fitzgerald PW, "et al". Evidence for gamma inhibition deficits in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Brain* 2010; 133: 1505-14.
- [20] Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia 2010 Feb; 11: 100-2.
- [21] Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, "et al". Reduced high and low f requency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2011; 133: 99-105.
- [22] Ford JM, Mathalon DH. Corollary discharge dysfunction in schizophrenia: can it explain auditory hallucinations? *Int J Psychophysiol* 2005; 58: 179-89.
- [23] Brown Martínez M, Valdés González Y, González Ortiz E. Repercusión del desarrollo de las neurociencias en la solución de problemas sociales. *Humanidades Médicas* 2012; 12 (2):262-75.
- [24] García M, Arango C. Neuroimagen y neurofisiología de la esquizofrenia. En: Vallejo J, Leal C. *Tratado de Psiquiatría*. Barcelona, España: Editorial Ars Médica; 2010.p. 1029-44.
- [25] Garcia-Anaya M, Apiquian R, Fresán A. Filtrado sensorial y P50: Implicaciones para la neurobiología de la esquizofrenia. *Salud mental* 2006; 29(1): 64-9.

- [26] Campanella S, Guerit JM. How clinical neurophysiology may contribute to the understanding of a psychiatric disease such as schizophrenia. *Neurophysiologie Clinique* 2009; 39: 31-9.
- [27] Cárdenas VA, Gerson J, Fein G. The reliability of P50 suppression as measured by the conditioning/ testing ratio is vastly improved by dipole modeling. *Biological Psychiatry* 1993; 33(5): 335-44.
- [28] Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, “just the facts”: What we know in 2008. Part 3: Neurobiology. *Schizophrenia Research* 2008; 106: 89-97.
- [29] Machado Dias A, Rodrigues AL. La disolución de la paradoja etiológica de la esquizofrenia. *Alcmeon, Rev Arg de Clín Neuropsiq* 2009 marzo; 15(3): 201.
- [30] Artieda J, Alegre M, Valencia M, Urrestarazu E, Pérez-Alcázar M, Nicolás MJ, “et al”. Oscilaciones cerebrales: papel fisiopatológico y terapéutico en algunas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. *An Sist Sanit Navar* 2009; 32 (Supl. 3): 45-60.
- [31] Lemus G, Marcela L, Tamayo-Orrego L, Ramírez-Rozo, J D, Guerrero C, Toro S, “et al”. Caracterización de la onda P300 en pacientes colombianos con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiatr* 2009 Sept; 38(3):433-45.
- [32] Hall MH, Rijdsdijk F, Kalidindi S, Schulze K, Kravariti E, Kane F, “et al”. Genetic overlap between bipolar illness and event-related potentials. *Psychological Medicine* 2007; 37: 667-78.
- [33] Gil L, Tamayo-Orrego L, Ramírez-Rozo JD, Guerrero C, Toro S, Duque-Parra JE, “et al”. Caracterización de la onda P300 en pacientes colombianos con diagnóstico de esquizofrenia. *Rev Colomb Psiquiat* 2009; 38 (3):433-44.
- [34] López-Ibor JJ, López-Ibor MI. Paving the way for new research strategies in mental disorders. Second part: The light at the end of the tunnel. *Actas Esp Psiquiatr* 2013; 41 (2):68.

- [35] Gurtubay IG. Potenciales evocados cognitivos. Utilidad de la mismatch negativity. *An Sist Sanit Navar* 2009; 32 (Supl 3): 61-8.
- [36] Mondragón-Maya A, Bernal-Hernández J, Yáñez-Téllez G, Rodríguez-Agudelo Y. Mismatch Negativity (MMN) y esquizofrenia: Una revisión. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39(6):363-73.
- [37] Gottesman II. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-45.
- [38] Van Beijsterveldt CEM, Boomsma DI. Genetics of the human electroencephalogram (EEG) and event-related brain potentials (ERPs): A review. *Hum Genet* 1994; 94:319-30.
- [39] Guerra López S. Asociación familiar de marcadores psicofisiológicos en la esquizofrenia paranoide [Tesis Doctoral]. La Habana, Cuba: Universidad de ciencias médicas “Carlos Juan Finlay”; 2011
- [40] Adler LE, Pachtman E, Franks R, Pecevich M, Waldo MC, Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1982; 17:639-54.
- [41] Donchin E, Coles MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci* 1988; 11:357-73.
- [42] Winterer G, Egan MF, Rädler T, Coppola R, Weinberger DR. Event-Related potentials and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50:407-17.
- [43] Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007 May; 64(5):521-9.
- [44] McCarley RW, O'Donnell BF, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Potts GF, Hirayasu Y, “et al”. Update on electrophysiology in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2007; 9:373-86.

- [45] Ritter W, Paavilainen P, Lavikainen J, Reinikainen K, Alho K, Sam M, "et al". Event related potentials to repetition and change of auditory stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 83:306-21.
- [46] Mazza M, Lucci G, Pacitti F, Pino MC, Mariano M, Casaccia M, "et al". Could schizophrenic subjects improve their social cognition abilities only with observation and imitation of social situations? *Neuropsychological rehabilitation* 2010; 20 (5):691-2.
- [47] Ditman T, Kuperberg GR. The time course of building discourse coherence in schizophrenia: An ERP investigation. *Psychophysiology* 2007 Jul; 30:45-51.
- [48] Tan HY, Callicott JH, Weinberger DR. Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cerebral Cortex* 2007; 1:171-81.
- [49] Kiang M, Christensen BK, Streiner DL, Roy C, Patriciu J, Zipursky RB. Association of abnormal semantic processing with delusion-like ideation in frequent cannabis users: an electrophysiological study. *Psychopharmacology* 2013; 225:95-104.
- [50] Andrews S, Shelley AM, Ward PB, Fox A, Catts SV, McCognaghy N. Event-related potential indexes of semantic processing in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993; 34:443-58.
- [51] Koyama S, Hokama H, Miyatany M, Ogura C, Nageishi Y, Shimakochi M. ERPs in schizophrenia patients during word recognition task and reaction time. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 92: 546-54.
- [52] Nestor PG, Kimble MO, O'Donnell BF, Smith L, Niznikiewica M, Shenton ME, "et al". Aberrant semantic activation in schizophrenia: a neurophysiological study. *Am J Psychiatry* 1997; 54(5):640-6.
- [53] Braff D, Schork NJ, Gottesman II. Endophenotyping schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007 May; 164(5):705-7.

8

Estudios inmunológicos en la esquizofrenia

Los trastornos psiquiátricos mayores presentan alteraciones en el sistema inmunológico. En uno de cada tres pacientes con algún trastorno esquizofrénico se observan anomalías en la cuantificación de citocinas en sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR).¹

Antes de adentrarnos en la relación que existe entre el sistema inmunológico y los pacientes esquizofrénicos, explicaré algunos aspectos generales del sistema inmunológico. El término “inmunidad” deriva de la palabra latina *immunitas*, que significa la protección ofrecida a los senadores romanos como defensa frente a cualquier acción jurídica durante el ejercicio de su cargo, por lo que el sistema inmunológico lo componen mecanismos cuya misión es defender al organismo de agentes patógenos (protozoarios, virus y bacterias, entre otros). Para realizar sus funciones el sistema inmunitario debe reconocer los

agentes patógenos, neutralizarlos y poseer tolerancia ante los propios tejidos.

Desde el punto de vista de especificidad, la respuesta inmune puede ser innata y adquirida; ambos sistemas se complementan y son los encargados de defender al organismo, ante las posibles agresiones externas.

La respuesta innata, también llamada natural o espontánea, es inespecífica y funcionalmente más limitada. No posee memoria y se ubica en la primera línea de defensa inmunitaria, participando los reactantes de la fase aguda (generados en el hígado como respuesta a la estimulación por citocinas), las proteínas del complemento, células del sistema mononuclear-fagocítico, células dendríticas, monocitos y macrófagos, entre otros), los granulocitos, los linfocitos citolíticos (células asesinas naturales o llamadas NK) y los linfocitos γ/δ .^{2,3}

La inmunidad adquirida constituye un sistema filogenéticamente más reciente, el cual muestra una organización funcional más compleja y con mayor especificidad, y memoria para defenderse de futuras exposiciones; esta inmunidad la integran los linfocitos T y las células B (generadoras de anticuerpos con especificidad antigénica).²

Alrededor de 20% de las células sanguíneas son linfocitos, las cuales se dividen en linfocitos T (derivadas del timo) y las células B (derivadas de la médula ósea). T resultan 75% de los linfocitos, 10% son B y 15% células NK; los linfocitos cumplen funciones de reconocimiento antigénico y celular. Las células stem multipotenciales de médula ósea generan progenitores linfoides; se diferencian a estirpe B o migran al timo, donde se proliferan y se convierten en células T maduras.

La inmunidad humoral está constituida por moléculas que se encuentran en la sangre y las secreciones mucosas, las cuales reciben el nombre de anticuerpos, producidas por los linfocitos B; su función es el reconocimiento antigénico a la elaboración y organización de una respuesta dirigida; las moléculas como citocinas, complemento, péptidos antimicrobianos, lisozima, lactoferrina y otras, participan de este tipo de respuesta.²

La inmunidad celular está a cargo de los linfocitos T, que tienen una especificidad restringida hacia los antígenos; ellos constan de poblaciones desde el punto de vista funcional, las cuales son los linfocitos T cooperadores y linfocitos T citotóxicos o citolíticos, encargados de fomentar la destrucción de los microorganismos residentes en los fagocitos o la desaparición de las células infectadas para suprimir los reservorios de la infección.²

Existen dos líneas de células T: α : β y γ : δ . La línea α : β se subdivide en dos grupos de células, según la expresión de CD4 y CD8; el grupo de CD4+ (ayudador o *helper*) induce respuestas inmunitarias, mientras que los CD8+ ejercen funciones citotóxicas.

Las poblaciones de linfocitos de CD4+ son tres: el Th1 media funciones relacionadas con respuestas inflamatorias locales y citotoxicidad; el Th2, estimula los linfocitos B; y las células Th3, al parecer, inhiben la respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central.

Entre 5 % y 15 % de los linfocitos circulantes son células B, capaces de producir inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE; las células NK participan en mecanismos inmunitarios innatos, relacionados con la inhibición de algunos patógenos intracelulares, mientras transcurre el tiempo para que se organice la respuesta inmunitaria, mediada por linfocitos B y T.

8.1 Inmunidad innata en la esquizofrenia

Uno de los componentes de la respuesta innata, son las citocinas (también denominadas citoquinas): proteínas de bajo peso molecular, que regulan la función de las células producidas por otros tipos celulares; cada citocina se une a un receptor de superficie celular específico y genera cascadas de señalización celular que alteran la función celular.

Las citocinas se pueden ver en varios fluidos y actúan a distancia del lugar donde fueron producidas; pueden estar implicadas en diferentes actividades biológicas (crecimiento y modulación de las inmunoglobulinas, diferenciación celular, trofismo y muerte celular en la neurotransmisión), por lo que estas sustancias están relacionadas

con el sistema endocrino y modulan la actividad del sistema nervioso central.

Las citocinas, según la célula que las produzca, se denominan linfocinas (linfocito), monocinas (monocitos, precursores de los macrófagos), adipoquinas (células adiposas o adipocitos) o interleucinas (células hematopoyéticas). Su acción fundamental ocurre en la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.⁴

Algunas de las citocinas que más se implican en el trastorno esquizofrénico son las siguientes:

- La interleukina 1 (IL-1) se localiza en el hipocampo, hipotálamo y tronco encefálico; incrementa los niveles de serotonina, dopamina y noradrenalina; posee influencia sobre los procesos de neurodegeneración y neuroprotección cerebral; está involucrada en la plasticidad cerebral e interviene en la regulación de la ansiedad y el sueño.^{5,6}
- La interleukina 2 (IL-2) se localiza en el hipocampo, células piramidales, locus coeruleus; incrementa los niveles de dopamina, noradrenalina y acetilcolina, y posee influencia sobre los procesos de la memoria y la función cognitiva.
- La interleukina 6 (IL-6) se localiza en el hipocampo y córtex frontal; incrementa los niveles de serotonina, dopamina y noradrenalina; está involucrada en el proceso de plasticidad cerebral e interviene en la regulación de la ansiedad, las reacciones de estrés y el sueño.^{7,8}
- La interleukina 10 (IL-10) se considera un inmunodepresor.
- Factor de necrosis tumoral (TNF- α) su localización es imprecisa; interviene en la regulación de las catecolaminas y tiene posible efecto sobre la función cognitiva.

Como explicaba anteriormente, las citocinas se implican en diferentes funciones. Se conoce que la interleukina IL-1, IL-6, IL-8 y el

factor de necrosis tumoral (TNF) son proinflamatorias, mientras que la interleukina IL-2, IL-4, IL-10 y el factor de crecimiento de transformación (FCT)- β son antiinflamatorias. Estos mecanismos, mediados por citocinas que se encuentran en desequilibrio, pueden representar un componente importante en la precipitación del trastorno esquizofrénico. Numerosos estudios han encontrado el incremento de las concentraciones de citocinas en la sangre de los pacientes esquizofrénicos.^{9,10-12}

Se ha constatado un incremento de interleukina IL-1b en el LCR de pacientes con un primer brote esquizofrénico. Se sugiere que esta citocina (proinflamatoria) puede inducir letargo, anhedonia, deterioro cognoscitivo y retiro de las relaciones sociales;^{6,13,14} similares síntomas pueden encontrarse en el trastorno esquizofrénico.¹⁵⁻¹⁷

En estudio realizado con 53 pacientes esquizofrénicos en fase estable, comparados con 80 controles, se pudo constatar que la interleukina IL-6 se había incrementado en pacientes con esquizofrenia y que en la IL-10 se apreció un ligero aumento, comparado con el grupo control; no se comprobó una diferencia significativa de los niveles séricos de la citocina TNF- α , con respecto al mismo grupo. Estos estudios evidencian la actividad inmunológica de la esquizofrenia, en la cual las citocinas sirven como posibles biomarcadores para la esquizofrenia.¹⁸

En un estudio que se llevó a cabo en Belgrado, Serbia, se cuantificaron los niveles en sangre de IL-6 y TNF- α , en 43 pacientes con esquizofrenia, comparados con 29 controles, en los que se observó el incremento de las dos citocinas, en la etapa de exacerbación de los síntomas productivos, mientras que en la etapa de remisión de los síntomas psicóticos hubo una disminución de IL-6; la citocina TNF- α permaneció incrementada.⁸ En otro estudio se confirmó el incremento de las concentraciones séricas de IL-2, IL-6 e IL-8, en pacientes con un trastorno esquizofrénico.¹¹

Una investigación desarrollada por Miller y colaboradores, en episodios agudos del trastorno esquizofrénico, mostró un incremento de las citocinas IL-1 β , IL-6 y TGF β .⁹ En otro estudio, esta vez en Armenia, con 208 pacientes esquizofrénicos, se detectó en sangre un in-

cremento de la citocina IL-6.¹⁹ Otro ejemplo resulta una investigación realizada en 50 pacientes con trastorno esquizofrénico o esquizoafectivo, 48 pacientes con trastorno del estado de ánimo y 48 controles; en ella se cuantificó el nivel en sangre de IL-6, lo que dio como resultado un incremento de IL-6 en pacientes del primer grupo.²⁰ A pesar de todo lo estudiado sobre la cuantificación en sangre de IL-6, para confirmar la asociación de IL-6 y la esquizofrenia, estos resultados son inconsistentes.⁶

En otros estudios se comprobó que el receptor CSF2RB, subunidad compartida de las citocinas IL-3 y IL-5 —para el caso de la IL-3—, se ha relacionado con la presencia del trastorno esquizofrénico con historia familiar, a predominio del sexo masculino en familias irlandesas.²¹

Seguimos apelando a investigaciones y estudios. La que comentamos a continuación, por ejemplo, corrobora los resultados antes expuestos con pacientes esquizofrénicos, y plantea que las interleucinas IL-1- β , IL-6, IL-12, interferon- γ y TNF- α , pudieran ser marcadores de rasgo, debido al desequilibrio que presentan en los cuadros agudos de los pacientes esquizofrénicos.²² En la siguiente investigación se apreció un incremento en los niveles plasmáticos de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α , en pacientes que presentaron el primer brote esquizofrénico, los cuales fueron comparados con controles; después de cuatro semanas de tratamiento con antipsicóticos se constató una disminución de la citocina IL-6, mientras no hubo modificaciones en la citocina TNF- α .²³ Un estudio realizado en China demostró que antipsicóticos como la clozapina y la risperidona, han disminuido los niveles séricos de IL-2, IL-6 y TNF- α en pacientes con un primer brote de esquizofrenia paranoide.²⁴ Otros modelos de experimentación con roedores apoyan la idea anterior. Los animales a los que se les indujo citocinas IL-1 y IL-6, en embriones o neonatos, después en la pubertad exhibían síntomas esquizofrénicos, que mejoraban al ser tratados con antipsicóticos.⁶

Otra investigación, en la que se constató elevación de las citocinas en pacientes con esquizofrenia y una primera crisis o curso conti-

nuo, se comprobó, posterior al tratamiento con antipsicóticos, que se provocó una disminución de las citocinas IL-1 β , IL-6 y TGF β , mientras que las citocinas IL-12, IFN-gamma, TNF- α y IL-2R permanecían elevadas.^{14,23,25,26}

Como ya se advirtió, los antipsicóticos tienen efecto inmunomodulador en los pacientes esquizofrénicos. Ha quedado demostrado que el tratamiento con risperidona reduce los niveles circulantes de IL-1 β en pacientes esquizofrénicos e incrementa los niveles del factor de crecimiento neuronal (BDNF);^{27,28} estudios similares, con el uso de risperidona, clozapina y haloperidol, además de corregir los síntomas positivos de la esquizofrenia, disminuye los niveles de circulación IL-2, IL-6, IL-18, IFN- γ y TNF- α .²⁹

A pesar de disponer de todos los estudios que se necesitan para confirmar las anomalías de la inmunidad de los pacientes con un trastorno esquizofrénico, existen algunas investigaciones que nos indican algunas alteraciones. Se ha precisado un aumento de los monocitos circulantes en sangre de pacientes esquizofrénicos, con respecto a un grupo control.³⁰ En el LCR de los pacientes esquizofrénicos, se ha apreciado un incremento significativo del número de células de estirpe macrófaga,³¹ alteraciones que ocurren en las fases iniciales del trastorno esquizofrénico.

La activación de las microglías está determinada por factores que requieren de una reacción inflamatoria o inmunológica (TNF- α y IFN- γ). Estudios han demostrado la activación microglial y muerte por apoptosis en regiones frontal y temporal del cerebro, de pacientes esquizofrénicos.^{11,32-34}

En la respuesta innata, también participan los linfocitos citolíticos, las llamadas células NK, que constituyen aproximadamente 10 % a 15 % de los linfocitos de sangres periféricas, las cuales reconocen las células infectadas o tumorales y responde mediante su destrucción directa y la secreción de citocinas inflamatorias; las células NK están reducidas en la sangre de pacientes con un curso continuo del trastorno esquizofrénico, aunque estos resultados son inconsistentes.³

8.2 Inmunidad adquirida en la esquizofrenia

El sistema inmunitario adaptativo o específico es activado por el sistema inmunitario innato, no específico; la respuesta inmune adaptativa proporciona al sistema inmunitario la capacidad de reconocer y recordar patógenos específicos, generando inmunidad y ofreciendo respuestas más potentes cada vez que el patógeno es reencontrado.

Como ya se explicó, una de las líneas de las células T, la $\alpha: \beta$, se subdivide en dos grupos de células, según la expresión de CD4 y CD8; el grupo de CD4+ (ayudador o *helper*), induce respuestas inmunitarias, por medio de las células T, la primera de estas células, la T helper tipo 1(Th1), induce la respuesta inmune celular y T helper tipo 2(Th2) favorecen las respuestas humorales.

En los últimos años, las investigaciones han constatado el desequilibrio de respuestas en las células Th1/Th2 en pacientes con el diagnóstico de un trastorno esquizofrénico, en los cuales parece verse un incremento de la actividad de Th2.³⁵⁻³⁷

La activación de la ruta de respuesta inmunitaria Th1 acarrea la liberación de IFN- γ , TNF- α e IL-2; esta última, en el sistema nervioso central, es producida por linfocitos T y por la microglía activada. La inyección de tuberculina, que se sigue de activación Th1, provoca una respuesta menor en pacientes con esquizofrenia;³⁸ la administración experimental de IL-2 a personas sanas puede generar síntomas psicóticos esquizofreniformes;³⁹ otros estudios han detectado un incremento de la concentración de IL-2 en el LCR de pacientes esquizofrénicos, que no habían recibido tratamiento.⁴⁰

En modelos de experimentación, la producción de IL-2 como respuesta a la exposición a fitohemaglutinina (PHA) y lipopolisacárido bacteriano (LPS), se encuentra aplanada en las muestras de sangre de los pacientes con esquizofrenia.⁴¹ Los linfocitos Th2 acarrear la liberación de IL-4, IL-10 y IL-6.⁴²

Los estudios previos han relacionado el desbalance de las citocinas con el trastorno esquizofrénico. En estudios realizados en la República Popular de Corea se ha apreciado el gen CCR3, que se ocupa de la segregación de IL-4 y IL-5, encargadas estas últimas de la secreción

de Th2, por eso los expertos de este país han relacionado el gen CCR3 con el trastorno esquizofrénico.⁴³

La IL-6 es uno de los principales iniciadores de respuestas inmunitarias, que actúa activando a las células B para que se diferencien hacia la producción de anticuerpos antígeno-específico, aunque existen varios tipos celulares (linfocitos B, T y células de estirpe monocítica), que sintetizan y liberan IL-6.

Como se explicó, la IL-6 estimula la secreción de dopamina y otras catecolaminas *in vitro*, así como el metabolismo de la serotonina. Además, la noradrenalina activa la producción de IL-6 por los astrocitos;⁴⁴ el tratamiento con neuroléptico hace que disminuyan las concentraciones plasmáticas de IL-6 y en los pacientes que ofrecen resistencia a los neurolépticos se observan valores significativamente más elevados. El incremento de esta citocina es propio del subgrupo de peor pronóstico.

Las células Th2 liberan IL-10 como respuesta a la activación. Los pacientes con esquizofrenia muestran valores significativamente más elevados de IL-6 en sangre periférica que los controles; la concentración elevada de esta citocina en el LCR es un elemento negativo de la enfermedad.

Otra citocina, la IL-4, aparece elevada en el LCR de pacientes con un trastorno esquizofrénico. Se sabe que esta citocina regula la síntesis de IgE; además, en múltiples investigaciones se ha constatado que la producción de IgE en los cuadros psicóticos es superior.

Otro estudio, en el que se involucran 40 pacientes esquizofrénicos y 20 pacientes controles, demuestra un porcentaje elevado de quimiocina CCL11 en los pacientes del primer grupo. Los investigadores han sugerido que los CCL11 están asociados a un receptor quimiocina, expresado en los linfocitos Th2, lo que apoya la teoría de que en pacientes esquizofrénicos existe un desequilibrio de los linfocitos auxiliares Th1 y Th2.²⁰

Según Avgustin y colaboradores, en investigación realizada con 100 pacientes esquizofrénicos se concluyó que existe un incremento de

las células Th2 y una tendencia a disminuir la actividad de las células Th1, pero no ocurre así en otros trastornos psicóticos relacionados.⁴⁵

Considerando los resultados de las numerosas investigaciones realizadas, las células Th2 pudieran considerarse un marcador de riesgo en los pacientes con un trastorno esquizofrénico.³⁷

La inmunidad humoral se caracteriza por la secreción de anticuerpos de los linfocitos B o las células plasmáticas, las cuales son moduladas por las siguientes citocinas: IL-4 o factor estimulante de células B (IL-4 o BCSF), IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13.

En múltiples estudios han sido descrito incrementos en el número de linfocitos B en pacientes con esquizofrenia; además, la producción de anticuerpos en sangre y el LCR es superior en los pacientes con esquizofrenia que en los pacientes controles, lo que corrobora un pronóstico desfavorable en ellos.^{26,46}

En el trastorno esquizofrénico se aprecia un incremento de la producción de anticuerpos (inmunoglobulina G), asociado a infecciones como toxoplasma gondi,⁴⁶⁻⁴⁸ herpes virus 1 y 2,⁴⁹ clamidia psittaci y pneumonia, retrovirus W.⁵⁰

Se ha sugerido, a partir de investigaciones, que la presencia de anticuerpos de receptores NMDAR interfiere con las señales glutaminérgicas; a partir de la disminución del número de NMDAR postsinápticos, se conoce que la disminución de los NMDAR están relacionados con síntomas esquizofrénicos.⁵¹

El trastorno esquizofrénico se ha asociado, adicionalmente, con marcadores genéticos, lo que está relacionado con enfermedades autoinmunes e infecciones;^{50,52} esto ha sido sugerido por la relación de los procesos inflamatorios que se generan en el sistema nervioso central y la esquizofrenia. En una enfermedad autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico, existe una relación entre 7 % y 75 % de síntomas psiquiátricos, lo cual puede estar inducido por anticuerpos.⁵³

Otros estudios epidemiológicos sugieren que la artritis reumatoide condiciona la aparición del trastorno esquizofrénico, especialmente en mujeres. El conocimiento en la base genética de la artritis reumatoide, ha mostrado que el riesgo de padecer este trastorno se debe a las

variantes del antígeno humano leucocitario (HLA), en el sitio del alelo DRB1.⁵⁴

Estudios confirmados a partir de la presencia de anticuerpos con la de un virus durante el período gestacional de madres de pacientes esquizofrénicos, habla de la relación que guarda la inmunología y la presencia de síntomas del trastorno esquizofrénico. Se conoce que una infección, debida al virus de influenza, rubeola y el toxoplasma gondi, durante el segundo trimestre del embarazo,⁵⁵ provoca la ruptura del equilibrio del cerebro fetal, y de la respuesta pro y antiinflamatoria, que está mediada por las citocinas.

Las mujeres que contraen el virus de influenza,⁵⁶ rubéola, virus herpes simplex^{57,58} o cytomegalovirus, durante el embarazo, está asociado con un riesgo mayor de que sus hijos presenten un trastorno esquizofrénico.^{14,20,56} La infección en las mujeres embarazadas desencadena la elevación de las citocinas proinflamatorias, que incluyen TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10, y un incremento de las prostaglandinas,^{28,46,59,60} lo que trae un desequilibrio en el desarrollo fetal y provoca alteraciones del líquido amniótico, la placenta, el útero y la circulación fetal.^{1,20,56}

Gracias a investigaciones se ha podido constatar en madres embarazadas, una elevación de las concentraciones de las citocinas IL-8 y TNF- α , incrementando el riesgo de esquizofrenia en el futuro hijo.²²

Resumiendo, las diferentes alteraciones encontradas en el sistema inmunológico en los pacientes esquizofrénicos:

1. Se conoce que uno de cada tres pacientes con un trastorno esquizofrénico, presenta anomalías en la cuantificación de citocinas en sangre y el LCR.
2. Las respuestas inmunes innata y adquirida están relacionada con el trastorno esquizofrénico.
3. En cuanto a la inmunidad innata se conoce que las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, como la IL-1 β , IL-6, el TNF- α , y IL-2, IL-10 y el FCT- β , se encuentran incrementadas en sangre y en el LCR de pacientes esquizofrénicos. Aunque los resultados anteriores en las investigaciones han tenido un

comportamiento variable, contradictorio, nos sirven como posibles marcadores biológicos en el paciente esquizofrénico que se encuentre en la etapa de exacerbación de los síntomas productivos.

4. Las citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF- α e IL-2, con tratamiento a base de antipsicóticos, disminuyen sus niveles séricos.
5. En investigaciones realizadas con animales de experimentación en embriones se constató que la administración de las citocinas la IL-1 y IL-6 pueden generar síntomas esquizofrénicos en la pubertad.
6. Estudios han demostrado la activación microglial y muerte por apoptosis en regiones frontal y temporal del cerebro de pacientes esquizofrénicos.
7. En cuanto a la inmunidad adquirida en la esquizofrenia, gracias a investigaciones realizadas en los últimos años, se ha constatado el desequilibrio de respuestas Th1/Th2 en pacientes con el diagnóstico de un trastorno esquizofrénico, en los que parece verse un incremento de la actividad de Th2. Las células Th2 pudieran considerarse un marcador de riesgo en los pacientes con un trastorno esquizofrénico. Parece que este subgrupo de esquizofrénicos, en el cual existe un incremento de las células TH2, podría corresponder a pacientes con predominio de síntomas negativos y resistentes a tratamientos, por lo que van a presentar peor pronóstico.
8. En múltiples estudios han sido descritos incrementos en el número de linfocitos B en pacientes con esquizofrenia; además, la producción de anticuerpos en sangre y el LCR es superior en los pacientes con esquizofrenia que en los pacientes controles.
9. El trastorno esquizofrénico se ha asociado con enfermedades autoinmunes e infecciones; infecciones en el embarazo, influenza, herpes, toxoplasma gondii y citomegalovirus pueden gene-

rar alteraciones estructurales en el cerebro del feto y eclosionar posteriormente síntomas psicóticos en el adulto.

Referencias bibliográficas

- [1] Gibney SM, Drexhage HA. Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013; 8:900-20.
- [2] Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 6ta "ed". Boston, E.U: Editorial Elsevier; 2006.
- [3] Rianza Bermudo-Soriano C, Chinchilla Moreno A, Quintero Gutiérrez del Álamo FJ. Hipótesis inmunológica en esquizofrenia. En: Chinchilla Moreno A. *Las esquizofrenias, sus hechos y valores clínicos y terapéuticos*. Madrid, España: Editorial Elsevier Doyma S.L 2007.p. 178-85.
- [4] Turnbull AV, Rivier C. Regulation of the HPA axis by cytokines. *Brain Behav Immun* 1995; 9 (4):253-75.
- [5] Rothwell NJ, Luheshi GN. Interleukin 1 in the brain: Biology pathology and therapeutic target. *Trends Neurosci* 2000; 23: 618-25.
- [6] Watanabe Y, Someya T, Nawa H. Cytokine hypothesis of schizophrenia pathogenesis: Evidence from human studies and animal models. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64: 217-30.
- [7] Bauer S, Kerr BJ, Patterson PH. The neuroipoietic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 221-32.
- [8] Dunjic-Kostic B, Jasovic-Gasic M, Ivkovic M, Radonjic NV, Pantovic M, Damjanovic A, "et al". Serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in exacerbation and remission phase of schizophrenia. *Psychiatria Danubina* 2013; 25 (1):55-61.

- [9] Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011; 70: 663-71.
- [10] Meyer U, Feldon J, Yee BK. A Review of the fetal brain cytokine imbalance hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2009; 35 (5): 959-72.
- [11] Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009; 63: 257-65.
- [12] Kang Kim S, Yeon Ban J, Jeong Park H, Chung J-H, Woo Kim J. Lack of association between chemokine (C-C motif) receptor 3(CCR3) gene and schizophrenia in the Korean population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64: 587-9.
- [13] Dantzer R, Kelley KW. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 153-60.
- [14] Smyth AM, Lawrie SM. The Neuroimmunology of Schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2013; 11(3):107-17.
- [15] Söderlund J, Schröder J, Nordin C, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Karlsson H, "et al". Activation of brain interleukin-1b in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 2009; 14: 1069-71.
- [16] Sasayama D, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Ota M, Iijima Y, "et al". Possible Association between interleukin-1beta gene and schizophrenia in a Japanese population. *Behavioral Brain Funct* 2011; 7: 35.
- [17] Fatjo-Vilas M, Pomarol-Clotet E, Salvador R, Monte GC, Gomar JJ, Sarro S, "et al". Effect of the interleukin-1beta gene on dorsolateral prefrontal cortex function in schizophrenia: a genetic neuroimaging study. *Biol Psychiatry* 2012; 72:758-65.

- [18] Kunz M, Ceresér KM, Domingues Goi P, Rodrigo Fries G, Teixeira AL, Simões Fernandes B, “et al”. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2011; 33 (3): 268-73.
- [19] Zakharyan R, Petrek M, Arakelyan A, Mrazek F, Atshemyan S, Boyajyan A. Interleukin-6 promoter polymorphism and plasma levels in patients with schizophrenia. *Tissue Antigens* 2012; 80: 136-42.
- [20] Richard MD, Brahm NC. Schizophrenia and the immune system: Pathophysiology, prevention and treatment. *Am J Health-Syst Pharm* 2012 May; 69:757-66.
- [21] Chen Q, Wang X, O’Neill FA, Walsh D, Fanous A, Kendler KS, “et al”. Association study of CSF2RB with schizophrenia in Irish family and case – control samples. *Molecular Psychiatry* 2008; 13: 930-8.
- [22] Kirkpatrick B, Miller BJ. Inflammation and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2013; 39 (6): 1174-9.
- [23] Kubistova A, Horacek J, Novak T. Increased interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in first episode schizophrenia patients versus healthy controls. *Psychiatria Danubina* 2012; 24 (Suppl 1): 153-6.
- [24] Lu LX, Guo SQ, Chen W, Li Q, Cheng J, Guo JH. Effect of clozapine and risperidone on serum cytokine levels in patients with first-episode paranoid schizophrenia. *Academic journal of the first medical college of PLA*. 2004; 24: 1251-4.
- [25] Müller N. COX-2 inhibitors as antidepressants and antipsychotics: clinical evidence. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11:31-42.

- [26] Steiner J, Bogerts B, Sarnyai Z, Walter M, Gos T, Bernstein HG, "et al". Bridging the gap between the immune and glutamate hypotheses of schizophrenia and major depression: Potential role of glial NMDA receptor modulators and impaired blood – brain barrier integrity. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2012; 13: 482-92.
- [27] Chen SL, Lee SY, Chang YH, Chen SH, Chu CH, Tzeng NS, "et al". Inflammation in patients with schizophrenia: the therapeutic benefits of risperidone plus add-on dextromethorphan. *J Neuroimmune Pharmacol* 2012; 7:656-64.
- [28] Michel M, Schmidt MJ, Mirnics K. Immune system gene dysregulation in autism and schizophrenia. *Develop Neurobiol* 2012; 72: 1281-3.
- [29] Zhang XY, Zhou DF, Qi LY, Chen S, Cao LY, da Chen C, "et al". Superoxide dismutase and cytokines in chronic patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Psychopharmacology* 2009; 204:177-84.
- [30] Wilke I, Arolt V, Rothermundt M, Weitzsch C, Hornberg M, Kirchner H. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 246: 279-84.
- [31] Nikkila HV, Muller K, Ahokas A, Rimón R, Andersson LC. Increased frequency of activated lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 99-105.
- [32] Wierzba-Bobrowicz T, Lewandowska E, Lechowicz W, Stepień T, Pasennik E. Quantitative analysis of activated microglia, ramified and damage of processes in the frontal and temporal lobes of chronic schizophrenics. *Folia Neuropathol* 2005; 43:81-9.
- [33] Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:57-69.

- [34] Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol* 2009; 27:119-45.
- [35] Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 559-76.
- [36] Van Venrooij J, Fluitman S, Lijmer JG, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg H, "et al". Impaired neuroendocrine and immune response to acute stress in medication-naïve patients with a first episode of psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 2012; 38 (2): 272.
- [37] Sue-Whei Chiang S, Riedel M, Schwarz M, Mueller N. Is T-helper type 2 shift schizophrenia-specific? Primary results from a comparison of related psychiatric disorder-sand healthy controls. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2013; 67: 228-36.
- [38] Muller N, Ackenheil M, Hofschuster E, Mempel W, Eckstein R. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Res* 1991; 37: 147-60.
- [39] Denicoff KD, Rubinow DR, Papa MZ, Simpson C, Seipp CA, Lotze MT, "et al". The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin-2 and lymphokine-activated Killer cells. *Ann Intern Med* 1987; 107: 293-300.
- [40] Licinio J, Seibyl JP, Altemus M, Charney DS, Krystal JH. Elevated CSF levels of interleukin-2 in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1408-10.
- [41] Hinze-Selch D, Pollmacher T. In vitro cytokine secretion in individuals with schizophrenia: results, confounding factors, and implications for further research. *Brain Behav Immun* 2001; 15: 282-318.
- [42] Sun L, Yu G, Yang S, Zhang L. Effects of hydrocortisone on the differentiation of human T helper 2 cells. *Scand J Immunol* 2010; 73: 208-14.

- [43] Kang Kim S, Yeon Ban J, Jeong Park H, Chung JH, Woo Kim J. Lack of association between chemokine (C-C motif) receptor 3(CCR3) gene and schizophrenia in the Korean population. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64: 587-9.
- [44] Ganguli R, Brar JS, Rabin BS. Immune abnormalities in schizophrenia: evidence for the autoimmune hypothesis. *Harv Rev Psychiatry* 1994; 2: 70-83.
- [45] Avgustin B, Wraber B, Tavcar R. Increased Th1 and Th2 immune reactivity with relative Th2 dominance in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Croat Med J.* 2005; 46:268-74.
- [46] Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S. Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: Comparison with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2014; 68: 23-36.
- [47] Torrey EF, Bartko JJ, Lun ZR, Yolken RH. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2007; 33: 729-36.
- [48] Pedersen MG, Stevens H, Pedersen CB, Norgaard-Pedersen B, Mortensen PB. *Toxoplasma* infection and later development of schizophrenia in mothers. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 814-21.
- [49] Schretlen DJ, Vannorsdall TD, Winicki JM, Mushtaq Y, Hikida T, Sawa A, "et al". Neuroanatomic and cognitive abnormalities related to herpes simplex virus type 1 in schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 118: 224-31.
- [50] Benros ME, Mortensen PB, Eaton WW. Autoimmune diseases and infections as risk factors for schizophrenia. *An NY Acad Sci* 2012; 1262:56-66.
- [51] Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, Lai M, Zhou L, Tsou R, "et al". Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 2010; 30 (58):66-75.

- [52] Debnath M, Cannon DM, Venkatasubramanian G. Variation in the major histocompatibility complex [MHC] gene family in schizophrenia: associations and functional implications. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 42:49-62.
- [53] Ballok DA. Neuroimmunopathology in a murine model of neuropsychiatric lupus. *Brain Res Rev* 2007; 54:67-79.
- [54] Crespi BJ, Thiselton DL. Comparative immunogenetics of autism and schizophrenia. *Genes Brain and Behavior* 2011; 10: 689-701.
- [55] Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:189-92.
- [56] Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry* 2010; 167:261-80.
- [57] Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH. Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult off spring. *Biol Psychiatry* 2008, 63:809-15.
- [58] Mortensen PB, Pedersen CB, Hougaard DM, Norgaard-Petersen B, Mors O, Borglum AD, "et al". A Danish National Birth Cohort study of maternal HSV-2 antibodies as a risk factor for schizophrenia in their offspring. *Schizoph Res* 2010; 122:257-63.
- [59] Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. *Brain Behav Immun* 2010; 24:881-97.
- [60] Beumer W, Gibney SM, Drexhage RC, Pont-Lezica L, Doorduyn J, Klein HC, "et al". The immune theory of psychiatric diseases: a key role for activated microglia and circulating monocytes. *J Leukoc Biol* 2012; 92:959-75.

9

El modelo vulnerabilidad-estrés en la esquizofrenia

En la década de 1930, Hans Selye describió un conjunto de síntomas, que llamó el síndrome de estar enfermo; posteriormente, en 1950, publicó la que sería su investigación más famosa: *Estrés. Un estudio sobre la ansiedad*.

El estrés, palabra que proviene del griego *stringere* y significa “apretar”, es una reacción fisiológica del organismo en la que entran en juego diversos mecanismos de defensa, para afrontar una situación que se percibe como amenazante o de demanda incrementada. El estrés es una respuesta natural y necesaria para la supervivencia; a pesar de eso, hoy en día se confunde con una enfermedad.

La reacción del organismo al estrés se caracteriza por modificaciones neuroendocrinas estrechamente mezcladas, participando el hipotálamo (centro de emoción del cerebro) y las glándulas hipófisis y

suprarrenales (centro de reactividad); también libera neurotransmisores (dopamina, adrenalina y noradrenalina), y encefalina, aumento en sangre de la cantidad circulante de glucosa, factores de coagulación, aminoácidos libres y factores inmunitarios.¹⁻⁵

Además, los psicotraumas originan la liberación de glucocorticoides (cortisol), cuyos receptores se encuentran en grandes cantidades a nivel de la capa II de la corteza del cíngulo, aumentando el daño excitotóxico por marcada liberación de dopamina en la corteza prefrontal, conduciendo a la eclosión del primero y sucesivos brotes del trastorno esquizofrénico.⁶

Aparte del efecto de estrés, específicamente el incremento de glucocorticoides influye en la proliferación celular en el hipocampo;⁷ se ha demostrado que este aumento inhibe a largo plazo la proliferación de las oligodendritas en el cerebro.⁸

El estrés incluye el distrés, con consecuencias negativas para el sujeto sometido a estrés, y el eustrés, con consecuencias positivas para el sujeto estresado; es decir, hablamos de eustrés cuando la respuesta del sujeto al estrés favorece la adaptación al factor estresante. Por el contrario, si la respuesta del sujeto al estrés no favorece o dificulta la adaptación al factor estresante, hablamos de distrés. Pongamos un ejemplo: cuando un depredador nos acecha, si corremos estamos teniendo una respuesta de eustrés (con el resultado positivo de que logramos huir); si por el contrario nos quedamos inmóviles, presas del terror, estamos teniendo una respuesta de distrés (con el resultado negativo de que somos devorados). En ambos casos ha habido estrés. Se debe tener en cuenta que cuando la respuesta estrés se prolonga demasiado tiempo y alcanza la fase de agotamiento, estaremos ante un caso de distrés.

Los síntomas que se asocian al estrés son agrupados en trastornos de memoria, inestabilidad del estado de ánimo, temblores, inquietud, taquicardia, taquipnea, dilatación pupilar, sudoración, erizamiento de los vellos de la piel y ralentización de la motilidad intestinal, entre otros.

El estrés agudo o crónico está relacionado con los trastornos de ansiedad, que es una reacción normal frente a diversas situaciones de la vida, pero cuando se presenta en forma excesiva o crónica constituye una enfermedad que puede alterar la vida de las personas, y perturbar la identidad del sujeto, la memoria y la percepción del mundo exterior.⁹

El estrés es un elemento que aumenta la sensación de agravio en las relaciones sociales, familiares y laborales, al tiempo que figura como herramienta de distorsión de la realidad. Vivir bajo estrés implica, entonces, no solamente un deterioro físico, sino también psicológico y relacional.

Existen variantes del estrés: trastorno por estrés postraumático (TEPT), estrés en el magisterio, estrés y las adicciones incluye la ciberadicción, estrés académico y estrés laboral, entre otros.¹⁰

9.1 El estrés en la esquizofrenia

Comparto el criterio que debe existir una vulnerabilidad genética para que se produzca el trastorno esquizofrénico. El primer elemento que favorece la hipótesis es la presencia de este trastorno en un número significativo de familias (condicionamiento genético), aunque no llega a ser una condición definitoria para su desarrollo. A este elemento previamente expuesto debe sumarse una carga importante de estrés.¹¹⁻¹⁵

Los psicotraumas más significativos para eclosionar una crisis esquizofrénica, son:

- Rechazo encubierto por parte de la familia, es decir, no se habla del problema, pero se manifiesta en las expresiones y actitudes. El afectado se critica y desvaloriza.
- La muerte de una persona cercana.
- El servicio militar activo.
- Una boda.
- La separación de los padres.

- Un evento que genere una felicidad inmensa.
- El nacimiento de un hijo.
- Migración a las ciudades.
- Emigrar a un país.
- Desempleo.
- No poseer una vivienda.
- Marginación social.

Además de las causas descritas anteriores, que pueden ser generadoras de estrés, se ha constatado que una dinámica familiar disfuncional puede ser un elemento causal significativamente importante en las manifestaciones de síntomas positivos de la esquizofrenia.^{4,16}

En 16 estudios publicados entre 1968 y 2012, existieron 14 reportes positivos que asociaron la exposición a eventos de la vida en el adulto y la manifestación de experiencias psicóticas. Se apreció que el intervalo de confianza (CI) fue de 3,19 (95 % CI 2.15-4.75).

En este estudio se evidencia que la exposición a los eventos de vida en el adulto está asociada con un aumento del riesgo a presentar un trastorno esquizofrénico, y otros trastornos psicóticos y experiencias psicóticas subclínicas.¹⁷

Otros estudios epidemiológicos han sugerido que existe una asociación entre el estrés social y el estatus de una pequeña minoría en las ciudades; estas investigaciones han mostrado que individuos saludables, sometidos a la competencia que implica la educación de la ciudad y el estatus de un determinado grupo social, son asociados con la actividad aumentada de los circuitos cerebrales, lo que involucra defectos en la regulación de las emociones^{18,19} y el riesgo a presentar un trastorno esquizofrénico.^{5,20}

Durante décadas de estudios en animales y humanos se ha identificado que los neurotransmisores, como el ácido gammabutírico y el glutamato en la región cortical, están implicados en el déficit cognitivo de los pacientes esquizofrénicos.²¹

En otros estudios realizados en cuanto a la prevalencia de trastornos mentales severos, relacionados con psicotraumas y por ende

individuos sometidos a altas cargas de estrés, se apreció que en los hombres sometidos a abusos psicológicos fue de 47% (rango entre 25%-72%); y los de abuso sexual, 37% (rango entre 24%-49%).

Predominó el trastorno de estrés postraumático en 30% (rango de 20% a 47%), comparado con el grupo de mujeres en las que predominó el abuso sexual. Las manifestaciones psicopatológicas más significativas fueron los síntomas del espectro esquizofrénico y el trastorno bipolar.²²

9.2 Relación de los psicotraumas en niños y esquizofrenia

En un estudio realizado con 95 niños que presentaban antecedentes familiares de esquizofrenia, 53 de ellos habían experimentado uno de los psicotraumas siguientes: violencia doméstica, muerte de un familiar cercano, divorcio de los padres, un desastre natural, un crimen o verse involucrado en un accidente y estar hospitalizado por un problema de salud;^{23,24} a partir de esta investigación se puede predecir que los niños estudiados son más vulnerables a presentar eventos estresantes negativos y la posibilidad de un trastorno esquizofrénico en la adultez.^{25,26}

En otras investigaciones realizadas se han apreciado traumas psicológicos infantiles: consumo de sustancias, educación en la ciudad, migración, competencia profesional en las grandes ciudades, maltrato, abusos sexuales, disfunción familiar, entre otros,^{5,24,27-32} por lo que se deduce que los niños sometidos a una alta carga de estrés, tienen mayor posibilidad, durante la adultez, de presentar un trastorno esquizofrénico,^{17,24,33-37} con asociación de deterioro cognitivo, que implica trastornos de la atención y la memoria.^{36,37}

En un estudio realizado a 100 pacientes que presentaban trastorno esquizofrénico y polimorfismo genético, con translocación del gen 1q41, disrupted in schizophrenia 1(DSC1), sometidos en su infancia a eventos adversos de la vida, comparados con un grupo control, que presentaban el polimorfismo del gen DSC1, y no sometidos en

su infancia a eventos adversos de la vida. El estudio dio como resultado que el polimorfismo del gen DSC1 no define la eclosión de la sintomatología psicótica, mientras que el grupo de niños sometidos a eventos adversos de la vida presentaron síntomas positivos del trastorno esquizofrénico, con más frecuencia que el grupo control.³⁸

En estudio realizado con roedores se les administró acetato de metilazoxymetanol (MAM) a las 17 semanas de gestación, mostrando en la adultez similares alteraciones estructurales y conductuales que las observadas en pacientes esquizofrénicos.³⁹

El estrés en niños se ha relacionado con el incremento de algunos trastornos mentales, entre los que se encuentran: trastorno depresivo recurrente, trastorno bipolar, trastornos inducidos por abuso de sustancia y trastorno esquizofrénico, por lo que estos resultados, obtenidos a partir de las numerosas investigaciones realizadas, confirman que las experiencias adversas en los niños son un factor importante en el desarrollo de trastornos mentales, entre los que se destaca la esquizofrenia.^{1,4,25,40,41}

Gracias a investigaciones sabemos que el estrés ha sido implicado en la patogenia del trastorno esquizofrénico. Se conoce que recíprocamente existe la interacción de factores genéticos determinantes y ambientales para que se pueda desarrollar la enfermedad. En humanos ha sido propuesto que la exposición al estrés en la niñez y la adolescencia temprana, combinado con una predisposición hacia la sensibilidad incrementada hacia el estrés, puede llevar a que el individuo presente síntomas prodrómicos de la esquizofrenia y en el futuro desarrolle una psicosis.

9.3 El estrés oxidativo y la esquizofrenia

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de codificar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante. Todas las formas de vida mantienen un entorno reductor dentro de sus células. Este entorno reductor es preservado por

las enzimas que mantienen el estado reducido, a través de un constante aporte de energía metabólica. Desbalances en este estado normal (ciclo redox) pueden causar efectos tóxicos mediante la producción de peróxidos y radicales libres que dañan a todos los componentes de la célula, incluyendo proteínas, lípidos y ADN.

En términos químicos, el estrés oxidativo es un gran aumento (cada vez más negativo) en la reducción del potencial celular o una gran disminución en la capacidad reductora de los pares redox celulares como el glutatión.⁴²

Los efectos del estrés oxidativo dependen de la magnitud de estos cambios, si la célula es capaz de superar las pequeñas perturbaciones y de recuperar su estado original. Sin embargo, el estrés oxidativo severo puede causar la muerte celular y aún una oxidación moderada puede desencadenar la apoptosis, mientras que si es muy intensa puede provocar necrosis.

Un aspecto particularmente destructivo del estrés oxidativo es la producción de especies de oxígeno reactivo, que incluyen los radicales libres y peróxidos. Algunas de estas especies menos reactivas (como el superóxido) pueden ser convertidas por una reacción redox con metales de transición u otros compuestos de ciclo redox en quinonas, especie radical más agresiva, que puede causar extenso daño celular.⁴³ El estrés oxidativo se ha identificado como un posible elemento en el proceso neuropatológico de la esquizofrenia.²¹

La alteración de los marcadores del estrés oxidativo ha sido reportada en los estudios del trastorno esquizofrénico y sus resultados han sido inconsistentes. Un metaanálisis realizado con cinco marcadores del estrés oxidativo, que incluye el reactivo de las sustancias tiobarbitúrico (TBARS), óxido nitroso (NO), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GP), y superóxido dismutasa (SOD), dieron como resultado que existía un incremento de las TBARS y el NO, mientras que se apreció una disminución del GP y la CAT, en el subtipo desorganizado de la esquizofrenia.⁴⁴

A partir de las investigaciones realizadas en modelos de animales, podemos valorar que los tratamientos que reducen el estrés oxidativo

deberían ser beneficiosos en los pacientes esquizofrénicos. Se conoce que un tratamiento asociado con N-acetylcisteína (NAC), antioxidante que labora en la síntesis de la glutatión (GSH), mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia.²¹ La administración de omega-3 durante 12 semanas en pacientes esquizofrénicos, reduce la progresión del cuadro psicótico durante un año. Los ácidos grasos del omega-3 potencian la fluidez de la membrana y se ha demostrado que aumenta GSH en los lóbulos temporales durante el primer episodio esquizofrénico.⁴⁵

9.4 Estudios en cuidadores de pacientes con esquizofrenia

Se ha realizado estudios en cuidadores de pacientes con un trastorno esquizofrénico de curso continuo y defecto estable, sugiriendo la influencia negativa del estrés “distrés”, que genera el cuidado de los pacientes crónicos, siendo las cuidadoras del sexo femenino las más afectadas; se plantea que los cuidadores de pacientes esquizofrénicos que enfrentan una descompensación prolongada de los síntomas positivos y negativos, tienen más tendencia al distrés que aquellos que enfrentan las crisis de estos pacientes de forma esporádica.⁴⁶

Otra investigación realizada con 129 cuidadores de pacientes que presentaban un trastorno esquizofrénico, propone el “distrés” que sufren los cuidadores de estos pacientes; entre los factores asociados que pueden generar esta carga estresante, están la incapacidad del cuidador para el manejo de estos pacientes, el costo económico que representa el enfermo y la frustración del cuidador de realizar otras actividades que le resulten placenteras.⁴⁷

9.5 Comorbilidad del trastorno esquizofrénico

En cuanto a la comorbilidad del trastorno esquizofrénico con trastornos psiquiátricos menores, cuyo síntoma predominante es la ansiedad, se han realizado múltiples investigaciones; en 52 estudios aplicados a pacientes esquizofrénicos se ha apreciado que el CI es 12,1 %

(7,0%-17,1%) para el trastorno obsesivo-compulsivo; 14,9% (8,1%-21,8%) para la fobia social; 10,9% (2,9%-18,8%) para el trastorno de ansiedad generalizada; 9,8% (4,3%-15,4%) para los trastornos de pánico; y 12,4% (4,0%-20,8%) para los trastornos de estrés post-traumáticos. El metaanálisis resalta los trastornos que inciden en la aparición del trastorno esquizofrénico y su diagnóstico pudiera ser favorable en el tratamiento de la esquizofrenia.⁴⁸ En otros estudios se han relacionado el trastorno de estrés posttraumático, los síntomas negativos de la esquizofrenia y el deterioro cognitivo.⁴⁹⁻⁵¹

Otras investigaciones estiman que la prevalencia de la comorbilidad en el trastorno esquizofrénico se comporta para el trastorno obsesivo-compulsivo, de 1,9% a 35,0%; para la fobia social, de 8,2% a 36,3%; la fobia específica, de 2,5% a 13,6%; la agorafobia de, 3,8% a 6,7%; para el trastorno de ansiedad generalizada, de 2,5% a 16,7%; para los trastornos de pánico, de 3,3%-20,0%; para los trastornos de estrés posttraumáticos, entre 19,0% y 66,0%.^{52,53}

En revisión con pacientes esquizofrénicos de Bosnia y Herzegovina, hospitalizados por más de 60 días, se constató que 62% presentaba historia familiar de esquizofrenia, 12% eventos traumáticos, estrés agudo en 7%, estrés crónico en 5% y condiciones de vida no adecuadas en 14%. Por lo demostrado en esta investigación, existe relación entre los eventos negativos de la vida diaria y la eclosión de la sintomatología esquizofrénica.⁵⁴

9.6 Tratamientos que repercuten positivamente ante el estrés en pacientes esquizofrénicos

En estudios realizados en pacientes esquizofrénicos con altos niveles de ansiedad se constató que después de realizar varias sesiones con ejercicios aeróbicos y yoga, disminuyeron significativamente los niveles de ansiedad ($p < 0,0001$), el estrés psicológico ($p < 0,0001$), e incrementó la sensación subjetiva de bienestar comparado con el grupo control, lo que demuestra que los ejercicios aeróbicos y el yo-

ga pueden reducir los niveles de estrés y producen bienestar en los pacientes esquizofrénicos.⁵⁵

Se ha estudiado el uso de la eritropoyetina en la esquizofrenia, resultando un tratamiento eficaz en esta psicosis, debido a que a que la eritropoyetina es un regulador de la neurotransmisión cerebral, como neuroprotector, un modulador de la inflamación; tiene efectos en la regulación de la permeabilidad en la barrera hematoencefálica; además, actúa en la neurogénesis y regula positivamente el daño que genera el estrés oxidativo.⁵⁶

Resumiendo lo expuesto en este capítulo, sobre la relación causal del estrés y la esquizofrenia es importante saber que:

1. El modelo vulnerabilidad-estrés en la esquizofrenia, está probado en la génesis de este trastorno.
2. Diversos psicotraumas pueden eclosionar una crisis esquizofrénica en el adulto.
3. Se conoce a través de múltiples investigaciones que existe una relación entre la exposición de psicotraumas en el niño y la posibilidad de desarrollar múltiples trastornos psicóticos, en el que se incluye el trastorno esquizofrénico en la adultez.
4. El aspecto destructivo del estrés oxidativo es la producción de especies de oxígeno reactivo, que incluyen los radicales libres y los peróxidos. El estrés oxidativo se ha identificado como un posible elemento en el proceso neuropatológico de la esquizofrenia.
5. Se conoce a partir de estudios realizados en cuidadores de pacientes con un trastorno esquizofrénico, la influencia negativa del estrés “distrés” que genera el cuidado de los pacientes esquizofrénicos.
6. Existe evidencia que el trastorno esquizofrénico, está asociado a trastornos psiquiátricos menores, en los que se destacan, el trastorno obsesivo-compulsivo, la fobia social, fobia específica, el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno de estrés post-traumáticos.

7. Como sabemos a través de investigaciones el estrés ha sido implicado en la patogenia del trastorno esquizofrenia, se conoce que recíprocamente existe la interacción de factores genéticos determinantes y ambientales para que se pueda desarrollar la enfermedad.

Referencias bibliográficas

- [1] Thompson JL, Pogue Qeile MF, Qrace AA. Developmental pathology, dopamine, and stress: A model for the age of onset of schizophrenia symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 2004; 30(4): 875-900.
- [2] Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenalaxis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2008; 4: 189-216.
- [3] Van Venrooij J, Fluitman S, Lijmer JG, Kavelaars A, Heijnen CJ, Westenberg H, "et al". Impaired neuroendocrine and immune response to acute stress in medication-naïve patients with a first episode of psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 2012; 38 (2): 272-9.
- [4] Tost H, Meyer-Lindenberg A. Schizophrenia, social environment and the brain. *Nature medicine* 2012 Feb; 18 (2): 211-3.
- [5] Selten JP, van der Ven E, Rutten B, Cantor-Graae E. The social defeat hypothesis of schizophrenia: An update. *Schizophrenia Bulletin* 2013; 39 (6):1180-6.
- [6] Núñez Copo AC, Rodríguez Chang JC. Caracterización de gemelos con esquizofrenia en el municipio de Santiago de Cuba. *Medisan* 2010; 14(1):49.
- [7] Bremner JD. Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry* 1999; 45(7):797-805.

- [8] Golier JA, Yehuda R, Lupien SJ, Harvey PD, Grossman R, Elkin A. Memory performance in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159(10):1682-8.
- [9] Pec O, Bob P, Raboch J. Splitting in schizophrenia and borderline personality disorder. *Plos One* 2014 March; 9 (3):1-3.
- [10] Wulf SA. Enfermedades asociadas al puesto de trabajo. *Biomedical Therapy* 2012; 5 (1): 4-13.
- [11] Lim C, Chong S. Psychosocial factors in the neurobiology of schizophrenia: a selective review. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38:402-6.
- [12] Sanza Castro V. Psicosis de tipo esquizofrénicos en niños y adolescentes, desde el enfoque evolutivo cognitivo constructivista [Tesis Magíster]. Santiago, Chile: Universidad de Chile; 2011
- [13] Meyer-Lindenberg A, Tost H. Neural mechanisms of social risk for psychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2012; 15: 663-8.
- [14] Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry* 2012; 17: 1228-38.
- [15] van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010 Nov; 468: 203-9.
- [16] Lataster T, Collip D, Lardinois M, van Os J, Myin-Germeys I. Evidence for a familial correlation between increased reactivity to stress and positive psychotic symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 395-404.
- [17] Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, Dewey ME, Fisher HL, Morgan C. Life Events and Psychosis: A Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 2013; 39 (4): 740-7.
- [18] Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence—conditional on genetic risk. *Schizophr Bull* 2005; 31: 795-9.

- [19] Krabbendam L, Hooker CI, Aleman A. Neural Effects of the Social Environment. *Schizophrenia Bulletin* 2014; 40 (2): 248-51.
- [20] March D, Hatch SL, Morgan C, Kirkbride JB, Bresnahan M, Fearon P, "et al". Psychosis and place. *Epidemiol Rev* 2008; 30: 84-100.
- [21] Sullivan EM, O'Donnell P. Inhibitory interneurons, oxidative stress, and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2012; 38 (3): 373-6.
- [22] Mauritz MW, Goossens PJJ, Draijer N, van Achterberg T. Prevalence of interpersonal trauma exposure and trauma-related disorders in severe mental illness. *European Journal of Psychotraumatology* 2013; 4: 1-12.
- [23] Read J, Perry BD, Moskowitz A, Connolly J. The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a trauma genic neurodevelopmental model. *Psychiatry* 2001; 64(4):319-45.
- [24] Morgan C, Fisher H. Environmental factors in schizophrenia: childhood trauma – a critical review. *Schizophr Bull* 2007; 33: 3-10.
- [25] Matheson SL, Shepherd AM, Pinchbeck RM, Laurens KR, Carr VJ. Childhood adversity in schizophrenia: a systematic meta-analysis. *Psychol Med* 2013; 43: 225-38.
- [26] Cullen AE, Fisher HL, Roberts RE, Pariente CM, Laurens KR. Daily stressors and negative life events in children at elevated risk of developing schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 2014; 204: 354-60.
- [27] Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005; 162:12-24.
- [28] Lysaker PH, Myers PS, Evans JD, Marks KA. Neurocognitive and symptom correlates of self-reported childhood sexual abuse in schizophrenia spectrum disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2001; 13: 89-92.

- [29] Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212-3.
- [30] Cutajar MC, Mullen PE, Ogloff JR, Thomas SD, Wells DL, Spataro J. Schizophrenia and other psychotic disorders in a cohort of sexually abused children. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:1114-9.
- [31] Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2011; 41:897-910.
- [32] Henkel D. Unemployment and substance use: a review of the literature (1990-2010). *Curr Drug Abuse Rev* 2011; 4:4-27.
- [33] Alvarez MJ, Roura P, Osés A, Foguet Q, Sola J, Arrufat FX. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *J Nerv Ment Dis* 2011; 199(3):156-61.
- [34] Schäfer I, Fisher HL, Aderhold V, Huber B, Hoffmann-Langer L, Golks D, "et al". Dissociative symptoms in patients with schizophrenia: relationships with childhood trauma and psychotic symptoms. *Compr Psychiatry* 2012; 53:364-71.
- [35] Tyrka AR, Burgers DE, Philip NS, Price LH, Carpenter LL. The neurobiological correlates of childhood adversity and implications for treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 128: 434-47.
- [36] Shannon C, Douse K, McCusker C, Feeney L, Barrett S, Mulholland C. The association between childhood trauma and memory functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2011; 37 (3): 531-7.
- [37] Wright B, Peters E, Ettinger U, Kuipers E, Kumari V. Understanding noise stress-induced cognitive impairment in healthy adults and its implications for schizophrenia. *Noise & Health* 2014 May-June; 16 (70): 166-76.

- [38] Sayın A, Yüksel N, Konac E, Yılmaz A, Doğan B, Tönges Ş, “et al”. Effects of the adverse life events and disrupted in schizophrenia-1 (DISC1) gene polymorphisms on acute symptoms of schizophrenia. *DNA And Cell Biology* 2013; 32(2):73-80.
- [39] Zimmerman EC, Bellaire M, Ewing SG, Grace AA. Abnormal stress responsivity in a rodent developmental disruption model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 2131-9.
- [40] Moskowitz A. Schizophrenia, trauma, dissociation, and scientific revolutions. *Journal of Trauma & Dissociation* 2011; 12:347-53.
- [41] Brietzke E, Kauer Sant’anna M, Jackowski A, Grassi-Oliveira R, Bucker J, Zugman A. Impact of childhood stress on psychopathology. *Rev Bras Psiquiatr* 2012; 34:480-8.
- [42] Schafer F, Buettner G. «Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple». *Free Radic Biol Med* 2001;30 (11): 1191-212.
- [43] Valko M, Morris H, Cronin M. «Metals, toxicity and oxidative stress». *Curr Med Chem* 2005; 12 (10): 1161-208.
- [44] Ming Z, Zhong Ming Z, Lin H, Chun Ling W. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci* 2010 Jan; 53 (1): 112-24.
- [45] Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K. Longchainomega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:146-54.
- [46] Mitsonis C, Voussoura E, Dimopoulos N, Psarra V, Kararizou E, Latzouraki E, “et al”. Factors associated with caregiver psychological distress in chronic schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47:331-7.

- [47] Jika Yusuf A, Tajudeen Nuhu F. Factors associated with emotional distress among caregivers of patients with schizophrenia in Katsina, Nigeria. *Soc Psychiat Epidemiol* 2011; 46:11-6.
- [48] Achim AM, Maziade M, Raymond E, Olivier D, Mérette C, Roy MA. How Prevalent Are Anxiety Disorders in Schizophrenia? A Meta-Analysis and Critical Review on a Significant Association. *Schizophrenia Bulletin* 2011;37 (4): 811-21.
- [49] Mcfarlane AC, Bookless C. Posttraumatic stress disorder in a general psychiatric inpatient population. *J Trauma Stress* 2001; 14:633-45.
- [50] Strauss GP, Duke LA, Ross SA, Allen DN. Posttraumatic stress disorder and negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2011; 37 (3): 603-10.
- [51] Peleikis DE, Varga M, Sundet K, Lorentzen S, Agartz I, Andreassen OA. Schizophrenia patients with and without post-traumatic stress disorder (PTSD) have different mood symptom levels but same cognitive functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127: 455-63.
- [52] Cusack KJ, Frueh BC, Brady KT. Trauma history screening in a community mental health center. *Psychiatr Serv* 2004; 55(1): 57-162.
- [53] Braga RJ, Mendlowicz MV, Marrocos RP, Figueira IL. Anxiety disorders in outpatients with schizophrenia: prevalence and impact on the subjective quality of life. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 409-14.
- [54] Ličanin I, Redžić A. Impact of reversionary and other etiological factors on prognosis and course of schizophrenia. *Med Glas Ljek komore Zenicko-doboj kantona* 2010; 7(2):148-52.

- [55] Vancampfort D, De Hert M, Knapen J, Wampers M, Demunter H, Deckx S, “et al”. State anxiety, psychological stress and positive well-being responses to yoga and aerobic exercise in people with schizophrenia: a pilot study. *Disability and Rehabilitation* 2011; 33(8): 684-9.
- [56] Fond G, Macgregor A, Attal J, Larue A, Brittner M, Ducasse D, “et al”. Treating patients with schizophrenia deficit with erythropoietin? *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2012; 66: 375-82.

10

Crterios clnicos de la esquizofrenia

Etimolgicamente la palabra “diagnstico” proviene del griego *ida*, a travs, y *gnossos*, conocer, o sea, lo que es “capaz de conocer”, o ms apropiadamente “conocer lo que atraviesa o transcurre”, por lo que el diagnstico se refiere a la formulacin de un juicio y la inclusin de una categora, al cual se accede mediante la valoracin de la informacin obtenida al analizar un determinado individuo; de este modo, un diagnstico alude al ordenamiento de signos y sntomas, etiologa, teraputica indicada y evolucin del cuadro clnico, entre otros.

La optimizacin de los juicios diagnsticos depende de lo que consideremos “normalidades” fisiolgicas o psicolgicas, estadstica, valoracin objetiva del problema planteado por el sujeto, nomenclatura que use el profesional o examinador, procedimientos de la metodologa de observacin y recoleccin de informacin; en resumen, responder a una serie de cuestionamientos necesarios para que se logre un lengua-

je común y consensual, que permita a clínicos e investigadores operar en pos de un ámbito fenoménico homogéneo y claramente delimitado; de ahí suponemos que en lo que nos ocupa ha sido contradictorio y heterogéneo el camino recorrido por definir términos clínicos con un rango uniforme, permitiendo establecer el diagnóstico clínico del trastorno esquizofrénico.

Desde el primer intento de clasificación realizado por Emil Kraepelin y los esfuerzos que siguen a numerosos científicos hasta nuestros días, han sido presentados diferentes formas de dividir las manifestaciones psicopatológicas que se exteriorizan en este trastorno mental: el criterio etiopatogénico lo divide en esquizofrenias procesales y no procesales; el criterio fenomenológico aprecia los síntomas de primer y segundo orden, descritos por Kurt Schneider, y también se dividen en primarios y secundarios, enumerados por Eugen Bleuler o síntomas positivos (esquizofrenia tipo I) y síntomas negativos (esquizofrenia tipo II) descrito por Tim Crow. También está el criterio evolutivo, que hace hincapié en los estadios de la enfermedad, cuando se refiere al inicio de la sintomatología, o el estado propio de la enfermedad, o si se encuentra en la fase de deterioro de las esferas psíquicas. Existen otros criterios divisorios para evaluar las aristas en la que se manifiesta clínicamente esta entidad psiquiátrica, pero ninguno completa el valor predictivo para evaluar el curso y el desenlace final, a pesar de los métodos terapéuticos que se apliquen.

Antes de adentrarnos en la clínica de la esquizofrenia, no debemos obviar el espectro esquizofrénico: agrupaciones síndrómicas con marcadores comunes. El concepto de “espectro” conlleva las nociones de inicio precoz, cronicidad e inexistencia de un umbral claro de diferencia entre normal y patológico, y a pesar de no constituir un camino definitivo en la futura evolución hacia el trastorno esquizofrénico, nos indica los patrones de personalidad premórbida que tiene el paciente.^{1,2}

Desde el advenimiento de la psiquiatría como ciencia, los psiquiatras europeos observaron que podía haber gradaciones en los trastornos relacionados con la esquizofrenia: en las primeras etapas pudieran

aparecer síntomas psicóticos y signos similares pero más atenuados, como lo descrito por Huber y colaboradores,³ quienes primero nombran “outpost síndromes” y después “síntomas básicos”, a aquellos síntomas que evolucionaban a la psicosis; más reciente, los estudios de adopción describían perfiles clínicos de probandos y familiares con “esquizofrenia borderline” o “esquizofrenia latente”; todos estos resultados fueron revisados y constituyeron la base para el diagnóstico del trastorno esquizotípico de la personalidad, que se explica inicialmente en el *Manual de Estadística y Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-IV)*⁴, y después en el *Manual de Estadística y Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-V)*⁵ se estructura un capítulo: “El espectro de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos”, en el que se incluyen esquizofrenia, otros trastornos psicóticos y el trastorno de la personalidad esquizotípico,⁵ este último se describe como:

I. Deterioro significativo en el funcionamiento de la personalidad expresado en:

1. Deterioro en el funcionamiento del ego (a o b):

- a) Identidad: límites confusos entre el ego y los otros, falseado concepto del yo, expresión emocional a menudo no congruente con el contexto o experiencia interna.
- b) Dirección del mismo: metas quiméricas o incoherentes, ningún set claro de estándares internos.

2. Deterioro en el funcionamiento interpersonal (a o b):

- a) Empatía: dificultad pronunciada para comprender la influencia de sus propios comportamientos sobre los otros, y malas interpretaciones de las motivaciones y comportamientos de los otros.
- b) Intimidad: deterioro marcado en las relaciones cercanas, asociadas con desconfianza y ansiedad.

II. Rasgos patológicos de personalidad en los siguientes dominios:

1. Psicotisismo, caracterizado por:
 - a) Excentricidad: comportamiento extraño, inusual, diciendo cosas inusuales o impropias.
 - b) Trastorno del mecanismo regulador cognitivo y de percepción: pensamiento impreciso, circunstancial, metafórico, sobreelaborado o estereotipado en el discurso; sensaciones extrañas en las modalidades sensoriales diversas.
 - c) Experiencias y creencias inusuales.
2. Desapego, caracterizado por:
 - a) Afectividad restringida: reacciones pequeñas a situaciones emotivamente intensas, experiencia emocional constreñida, indiferencia o frialdad.
 - b) Retirada: preferencia para estar solo a estar con otros, reticencia en situaciones sociales, evitar contactos sociales y actividad, falta de iniciación de contacto social.
3. Afectividad negativa, caracterizada por:
 - a) Desconfianza: dudas acerca de la lealtad y la fidelidad de otros, sentimientos de persecución.
 - b) Deterioros en el funcionamiento de la personalidad y la expresión de los rasgos de personalidad del individuo son relativamente estables a través del tiempo y consistentes a través de situaciones.
 - c) Los deterioros en el funcionamiento de la personalidad y la expresión de los rasgos de personalidad del individuo no son mejor comprendidos como normativos, para la etapa de desarrollo del individuo o medioambiente sociocultural.
 - d) Los deterioros en el funcionamiento de la personalidad y la expresión de los rasgos de personalidad del individuo no se deben solo a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de

abuso, medicación) o una condición médica general (por ejemplo, el trauma craneal severo).

Antes de acercarnos al conocimiento de la clínica de la esquizofrenia, la dividiré en síntomas prodrómicos o de comienzo, la etapa de la instauración de los síntomas clínicos propiamente dichos o período de estado según algunos autores, y esbozaré un enfoque personal que reúne criterios diagnósticos de diferentes autores, y que servirá para establecer estrategias terapéuticas que mitiguen o eliminen los síntomas y, por último, mencionaré el estadio final en que se ven implicados muchos de estos pacientes.

En mi práctica profesional he podido apreciar que es muy difícil definir los límites entre el estado en el que se desempeña un individuo y el comienzo de un proceso esquizofrénico, sobre todo si el comienzo es insidioso; no obstante, el profesional encargado de la atención del enfermo mental debe tener la pericia de percibir los cambios en su conducta, afectividad y pensamiento, en un individuo hasta ese momento supuestamente normal. Estos cambios en la psiquis del individuo han sido descritos por numerosos científicos, entre ellos Kraepelin, quien describe en el estado melancólico, incremento de la irritabilidad y actividad, y falta de motivación, como pródromo a la presencia de cuadros psicóticos;⁶ también otros autores han descritos otros síntomas prodrómicos en las diferentes esferas psíquicas⁷, como se describen a continuación:

1. Área de los comportamientos manifiestos:
 - a. Evidentes cambios en el comportamiento.
 - b. Desorganización en actividades cotidianas (comida, sueño, etc.).
 - c. Conductas y lenguaje extraños.
 - d. Irritabilidad, pasividad.
 - e. Escasa higiene personal.
 - f. Quejas somáticas inespecíficas.

2. Área del pensamiento:
 - a. Ideas estafalarias.
 - b. Preocupaciones restringidas.
3. Área cognitiva/motora:
 - a. Déficit neuromotores.
 - b. Déficit en la concentración y en la atención sostenida.
4. Área social y laboral:
 - a. Retraimiento social hasta el aislamiento.
 - b. Deterioro del funcionamiento laboral.
 - c. Experiencias perceptivas raras.

Entre los investigadores más prominentes del siglo XX, Eugen Bleuler describe la irritabilidad, la introversión y el excentricismo, llamándolo estado latente de esquizofrenia, y después Häfner and Maier y colaboradores, hacen hincapié en las características y los síntomas que incluyen las personalidades esquizoide y esquizotípicas.⁸

Klaus Conrad, en 1963, propone un modelo a partir del estudio en 107 soldados admitidos en un hospital militar, diagnosticados con esquizofrenia en la Segunda Guerra Mundial, realizando descripciones de tipo fenomenológicas, en las que el delirio lo van a estructurar a partir de la vivencia delirante primaria, la cual tiene tres momentos: el trema o fiebre de candilejas, palabra tomada del argot teatral, que resulta un estado angustioso de incertidumbre, ansiedad, suspicacia, espera de algo terrible (humor delirante); la apofanía (percepción delirante), que se produce cuando el sujeto le atribuye a una percepción real una significación anormal; su mundo exterior está hecho y su mundo interior está puesto; y la anastrophé, etapa en que se desarrolla el delirio y el individuo se siente centro del mundo, todo gira a su alrededor y en relación con él; este tipo de vivencia es considerado el origen del delirio.⁶

Algunos autores coinciden en que entre las características que debemos sospechar están síntomas disfóricos no psicóticos, formas atenuadas de síntomas positivos, pensamientos extraños y mágicos, tendencia al ensimismamiento y aislamiento, timidez muy forzada, imaginación exagerada, conducta extravagante y chocante, inexplicable y repentina pérdida de interés, ideación extraña, merma del rendimiento académico, ausentismo escolar, súbito interés por temas de ocultismo y psicología o tornarse sumamente religioso, y abandono del cuidado y aseo personal. Se plantea que este período prodrómico puede durar varios días o semanas, pero en ocasiones llega a persistir varios meses.⁹

Sin embargo, se debe partir de que las manifestaciones prodrómicas no son específicas del trastorno esquizofrénico y pueden estar originadas por diferentes condiciones clínicas.¹⁰ No debemos obviar que pueda establecerse un comienzo agudo donde existe una alteración de las funciones psíquicas globales de la personalidad o un deterioro de hábitos e intereses; además, este trastorno puede iniciarse de forma atípica, como los cuadros confusionales, alucinosis y otros cuadros inespecíficos, o puede debutar reuniendo las características clínicas de las formas clásicas, como paranoide, catatónica y hebefrenia.

En la esquizofrenia ha sido vasta su conceptualización e innumerables los criterios clínicos, adoptando alternativas categoriales o dimensionales. Podemos definir a los tipos (o categorías) como entidades clínicas (conjuntos de unidades semiológicas) bien delimitadas, que responden a mecanismos patológicos particulares y son extensamente independientes unas de otras. Este es el modelo clínico más tradicional y prevalente. El diagnóstico médico, en líneas generales, es fundamentalmente tipológico; en cuanto al modelo dimensional, son constructos teóricos de representación lineal, a lo largo de los cuales se ordenan los datos semiológicos.

Actualmente, la clasificación de la esquizofrenia continúa siendo un debate constante entre numerosos investigadores y científicos; en ella se ha descrito toda la gama sintomática de esta enfermedad, por lo que sus aportes han ayudado a establecer una visión más objetiva

en cuanto a su complicada psicopatología; por eso, antes de establecer un enfoque diagnóstico personal que reúne algunos criterios clínicos de varios autores, plasmaré las clasificaciones de los clásicos, hasta llegar al criterio establecido por el DSM-V.

Emil Kraepelin refiere que en el trastorno esquizofrénico los desórdenes estaban centrados en: «un debilitamiento de aquellas actividades emocionales que constituyen permanentemente los resortes de la volición» y «[...] la pérdida de la unidad interna de las actividades del intelecto, la emoción y la voluntad en sí mismos, y entre unas y otras». ¹²⁻¹⁶ Este científico identifica tres subgrupos: paranoide, catatónica y hebefrenia.

Eugen Bleuler, acuñó el término “esquizofrenia” durante una conferencia ofrecida en Berlín el 24 de abril de 1908, como parte de una reunión con la Asociación Psiquiátrica alemana, ¹⁷ cuyo vocablo se origina del griego *σχίζειν* *schizein*, que significa: “dividir, escindir, hendir, romper”, y *φρην* *phrēn*, “entendimiento, razón, mente”, ^{18,19} sustituyendo el de “demencia precoz” dado por Kraepelin. ¹⁸ Bleuler sumó a los tres subtipos expuestos por Kraepelin, una nueva forma: la demencia simplex, descrita en 1904 por Otto Diem, médico asistente en la Clínica Burgöhlzli de Zurich. ^{14,20}

En 1911 Eugen Bleuler reformuló el concepto de “trastorno esquizofrénico”, con un abordaje estructural de los fenómenos psicopatológicos; describió los síntomas esquizofrénicos en primarios y secundarios, y dentro de los primeros incluyó los cuatro A: autismo, ambivalencia, trastorno en la capacidad de asociación y afectividad. ¹⁶ Es bueno puntualizar que la perturbación de la asociación es el eje alrededor del cual gira prácticamente toda la constelación sintomática de la esquizofrenia, como síntomas secundarios o accesorios, que son los que tienen para la enfermedad un carácter contingente y accidental; entre ellos, alucinaciones, delirios y síntomas catatónicos. ^{1,12,21-28}

Síntomas primarios:

1. Trastornos asociativos: los pacientes operan con ideas y conceptos que no tienen relación y pierden su continuidad, produciendo asociaciones “ilógicas” y formalmente incoherentes:

- a.) Disociación.
 - b.) Incoherencia en las asociaciones.
 - c.) Asociaciones por asonancia.
 - d.) Condensación de ideas.
 - e.) Tendencias a las estereotipias.
 - f.) Vacío afectivo.
 - g.) Bloqueos.
 - h.) Mentismo.
2. Inadecuación afectiva: gran tendencia al retraimiento y aplanamiento emocional o a la aparición de una afectividad incongruente:
- a.) Ausencia o indiferencia.
 - b.) Inconstancia en las manifestaciones afectivas.
 - c.) Imposibilidad de modular las manifestaciones afectivas.
 - d.) Paratimias y paramimias.
3. Ambivalencia: presencia simultánea de pensamientos, sentimientos o actitudes contradictorias.
4. Autismo: manifestación particular y característica consistente en el predominio morboso de la vida interior sobre la vida de relación.

Síntomas secundarios:

- 1. Conciencia clara, percibiendo con nitidez el entorno, que interpreta mal.
- 2. Orientación autopsíquica, alterada por delirios primarios, alucinaciones o despersonalización.
- 3. Trastornos de la identidad del yo y del gobierno del mismo, síntomas precoces y bastante patogénicos (flecha intencional invertida).

4. Despersonalización y desrealización: se siente cambiado; ve extraño a su entorno; desdoblamiento de personalidad; desidentificación.
5. Trastornos del esquema corporal por despersonalización o alucinaciones cenestésicas, con percepción de elementos extra, pérdida o desplazamiento de partes del cuerpo, etcétera.
6. Lenguaje estereotipado, amanerado, altisonante, neologismos debidos a alucinaciones auditivas, dificultad involuntaria de expresarse con el lenguaje normal, etc. A veces lenguaje disgregado, incoherente, musitación, pararrespuestas, etcétera.
7. El juicio y raciocinio están alterados por lo alucinatorio-delirante.
8. Escritura y dibujos alterados, estereotipados, simbólicos, etc.
9. Las ideas delirantes son primarias, falsas, incomprensibles, no derivadas de síntomas ni de vivencias patológicas; pueden darse ideas, interpretaciones, ocurrencias o percepciones delirantes; el delirio suele ser no sistematizado.
10. Temple delirante, humor delirante, trema, esquizoforia: emerge del estado de ánimo patológico en el que encuentran un significado nuevo a todo lo que les rodea y a sus propias vivencias.
11. Afectividad: congelación afectiva, falta de sintonización, inversión de afectos, insipidez y vacío afectivo, ambivalencias, perplejidad, apatía.
12. Alucinaciones con claridad, corporeidad, nitidez, reales para el enfermo, predominando las auditivas (fonemas imperativos, en tercera persona, eco del pensamiento), cenestésicas y rara vez visuales.
13. Alteración de los instintos: coprofagia, ecopresis, enuresis, automutilaciones, etcétera.
14. Concretismo y falta de sentido metafórico.
15. Por lo general sin concepto de enfermedad.

16. Conductas extravagantes así como aditamentos y posturas abigarrados.

El alemán Kurt Schneider, entre 1938 y 1939, con el objetivo de simplificar la psicopatología clásica y facilitar la práctica diagnóstica, publica su lista de síntomas de la esquizofrenia, dividiéndolos en síntomas de primer y segundo rango accesorios, considerando que los síntomas de primer rango no son específicos de la esquizofrenia, pero prácticos para hacer el diagnóstico. Refería este autor también se podía realizar el diagnóstico a este trastorno, si se aprecian síntomas de segundo orden.^{12,16,19,24,25,28,30,31}

Los síntomas de primer orden son:^{29,32}

1. Eco del pensamiento.
2. Voces dialogadas y comentadoras de la propia actividad.
3. Difusión del pensamiento.
4. Vivencias de influencia corporal.
5. Bloqueo, robo o intervención del pensamiento.
6. Percepción delirante.
7. Sentimientos o acciones influidas o intervenidas.
8. Flecha intencional invertida: “el mundo es el que se lo impone”.

Los síntomas de segundo orden son:

1. Resto de las pseudopercepciones.
2. Intuiciones delirantes.
3. Perplejidad-autismo.
4. Depresiones y euforias.
5. Empobrecimiento de la vida afectiva.

Esta clasificación propuesta por Schneider ha tenido marcada influencia en la definición y las primeras clasificaciones de esquizofrenia durante las últimas décadas, basándose en la presencia de síntomas psicóticos o productivos (síntomas de primer rango).

Además de las clasificaciones anteriormente expuestas, existe la perspectiva dimensional que trata de aglutinar todas las variantes en una entidad única, agregándole dos o más dimensiones y agrupando una serie de síntomas o síndromes; según referencias anteriores se debate en que la división clásica entre síntomas negativos y positivos fue formulada inicialmente por John Russell Reynolds o por John Hughlings Jackson, refiriendo que los síntomas positivos se consideraban como «meras acciones vitales modificadas», mientras los síntomas negativos, «la negación de propiedades vitales». Esta clasificación que subdivide los síntomas positivos y negativos fue introducida por primera vez al ámbito psiquiátrico por Gaëtan Gatian de Clérambault en 1942.^{33,34}

Posteriormente el inglés John Timothy Crow, en 1980, comenzó a difundir nuevamente los términos que distinguen a esta entidad y dividió las esquizofrenias en: Tipo I y Tipo II. En el trastorno esquizofrénico Tipo I predominan los síntomas positivos prominentes: presentación aguda, buena respuesta a los neurolépticos, mejor pronóstico, ausencia de lesión intelectual, no alteración estructural demostrada y un aumento de los receptores dopaminérgicos (aumento de la sensibilidad de los receptores postsinápticos); en el Tipo II predominan los síntomas negativos: poca respuesta a los neurolépticos, el pronóstico en su mayoría es desfavorable, bajo rendimiento intelectual, demostrándose alteración en la estructura del cerebro.^{13,20,25,35-38}

Una de las descripciones más completas de los síntomas negativos y positivos la realizó Nancy Coover Andreasen (Lincoln, Nebraska 1938),³⁹ en 1982, Andreasen y Olson, basándose en el análisis de factores, desarrollaron escalas para evaluar los síntomas negativos (SANS) y los síntomas positivos (SANP), las cuales abarcan buena parte de la psicopatología de la esquizofrenia, y aparecen en los Archives of General Psychiatry de 1982,^{40,41} los que hacen referencia a la clasificación de los síntomas positivos y negativos; además, en 1986, publicó estudios de resonancia magnética nuclear en pacientes esquizofrénicos, reforzando la hipótesis de que esta enfermedad es un trastorno del neurodesarrollo y está asociado a hipofrontalismo.^{20,25}

Al referirse a los síntomas negativos hizo hincapié en los siguientes:⁴¹

1. Pobreza afectiva, dada por la disminución de movimientos espontáneos, ademanes expresivos y contacto visual; además puede presentar expresión facial inmutable y ausencia de respuesta afectiva e inflexiones vocales, con una valoración global de pobreza afectiva.
2. Alogia; en la entrevista se aprecia pobreza del lenguaje contenido, bloqueo y latencia de respuesta incrementada, con una valoración global de alogia.
3. Abulia-apatía: es uno de los síntomas negativos que define el deterioro del enfermo, dado por la pérdida de hábitos (falta de aseo e higiene) y la voluntad (falta de persistencia en el trabajo o la escuela).
4. Anhedonia-insociabilidad: está dada por la disminución del interés en todo tipo de actividades, con familiares, amigos y semejantes; existe además una conciencia subjetiva de anhedonia-insociabilidad.
5. Déficit de atención: en el paciente se origina falta de atención, distractibilidad en casi todas las actividades de la vida, además de asistir subjetivamente a la falta de atención.

Los síntomas positivos descritos por Andreasen son:⁴¹

1. Alucinaciones: profundiza en las auditivas tanto las voces que comentan, como las que conversan; además describe las cenestésicas, olfativas y visuales.
2. Ideas delirantes: hace hincapié en la temática que representa; describe el delirio de persecución; celos; culpa; grandeza; religioso; somático; de referencia; de control; irradiación; difusión; inserción y robo del pensamiento.
3. Comportamiento extravagante: dirige su atención a la ropa y la apariencia, el comportamiento social y sexual, y la reiteración de la conducta, además de la valoración global extravagante.

4. Trastornos formales del pensamiento: en este conglomerado sintomático se aprecia descarrilamiento, tangencialidad, incoherencia, circunstancialidad, presión del habla, distractibilidad y asociaciones fonéticas, existiendo además una valoración global de estos trastornos.

A mi juicio, una de las clasificaciones que más nos acercan al proceso esquizofrénico —valorando los síntomas según la dimensión del trastorno—, es la clasificación tridimensional de Peter F. Liddle, en 1987, el cual realizando un análisis factorial dirigido a las relaciones entre los síntomas de una población de enfermos con un trastorno esquizofrénico, lo dividió en tres síndromes:

1. Síndrome de distorsión de la realidad: delirios y alucinaciones, incapacidad para estratificar y controlar una tarea en el contexto de cualquier actividad mental.
2. Síndrome de desorganización: trastorno formal de pensamiento, afectividad inapropiada y conducta extraña o desorganizada, dado por la incapacidad de realizar tareas que precisen una selección de una actividad mental.
3. Síndrome de pobreza psicomotora: síntomas negativos primarios, pobreza en la expresión verbal, aplanamiento afectivo y disminución de la movilidad espontánea; se ha asociado con el enlentecimiento del procesamiento mental y la dificultad de realizar tareas que requiera formularse una estrategia.

Estos tres grupos de síndromes, según Liddle, son consecuencia de mecanismos patológicos diferentes, que se reúnen en una enfermedad única: esquizofrenia, «una anomalía fundamental, que en cada caso individual podría asociarse con uno o más de tres procesos patológicos individuales, dependiendo de la constitución y del ambiente».^{40,42-46}

Esta clasificación tiene como deficiencia, que es difícil de encontrar al paciente estático en su sintomatología; de ahí que para los enfermos en remisión o con otros síntomas asociados, sea más conveniente establecer la clasificación que combina más de un síndrome; no

obstante, Kay manifiesta que la cualidad de la «convivencia» entre los dos síndromes tiene valor pronóstico, en dependencia si predominan en su evolución síntomas positivos o negativos.⁴⁷

En 1996 Lenzenweger y Dworkin incorporan los déficits en el ajuste social en la etapa premórbida, y así conforman un modelo tetradimensional; en el 2009, investigadores como Nil Kaymaz y Jim Van Os plantearon un nuevo modelo clínico de cinco dimensiones, basado en esas similitudes, que consiste en síntomas negativos, deterioro cognitivo, psicosis o síntomas positivos, manía y depresión.

Por otra parte, la Clasificación Internacional de Enfermedades Criterios (CIE-10), establece para el diagnóstico de esquizofrenia:⁴⁸

No existen síntomas patognomónicos de la esquizofrenia, pero sí una serie de fenómenos psicopatológicos que tienen una significación especial para establecer el diagnóstico y son:

1. Eco, robo, inserción del pensamiento o difusión del mismo.
2. Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad, claramente referidas al cuerpo, a los movimientos de los miembros o a pensamientos o acciones o sensaciones concretas y percepción delirante.
3. Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre ellas sobre el enfermo u otros tipos de voces alucinatorias que proceden de otra parte del cuerpo.
4. Ideas delirantes persistentes de otro tipo, que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son completamente imposibles, tales como las de identidad religiosa o política, capacidad y poderes sobrehumanos.
5. Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se acompañan de ideas delirantes no estructuradas y fugaces, sin contenido afectivo claro, o ideas sobrevaloradas persistentes, o cuando se presentan a diario durante semanas, meses o permanentemente.

6. Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento, que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos.
7. Manifestaciones catatónicas, como excitación, posturas características o flexibilidad cérea, negativismo, mutismo, estupor.
8. Síntomas «negativos», como: apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional (estos últimos habitualmente conducen a retraimiento social y disminución de la competencia social). Debe quedar claro que esos síntomas no se deben a depresión o a medicación neuroléptica.
9. Un cambio importante y significativo de la cualidad general de algunos aspectos de la conducta personal, que se manifiestan como pérdida de interés, falta de objetivos, ociosidad, estar absorto y aislamiento social.

El requisito habitual para el diagnóstico es la presencia, como mínimo, de un síntoma muy evidente, o de dos o más si son menos evidentes, de cualquiera de los grupos uno a cuatro, o síntomas de por lo menos dos grupos referidos entre el cinco y el ocho, que hayan estado claramente presentes la mayor parte del tiempo durante un período de un mes o más.

El Manual estadístico y enfermedades mentales (DSM-V) establece los siguientes criterios para el diagnóstico de esquizofrenia [295.90 (F20.9)]:⁴⁹

1. Dos (o más) de los siguientes desórdenes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de un mes (o menos si es exitosamente tratado). Al menos uno de estos debería incluir:
 - a) Ideas delirantes.
 - b) Alucinaciones.
 - c) Lenguaje desorganizado.

- d) Comportamiento psicomotor groseramente anormal, incluyendo síntomas de catatonía.
 - e) Síntomas negativos, por ejemplo, la expresión emocional disminuida o la abolida.
2. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son la escuela, el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno o cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral.
 3. Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período debe incluir al menos un mes de síntomas que cumplan el criterio I (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse solo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del criterio I, presentes de forma atenuada (por ejemplo, creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).
 4. Exclusión del trastorno esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a que no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa, o que si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido menos de la mitad de la duración total de los períodos activos.
 5. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: el trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

6. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos un mes (o menos si se han tratado con éxito). Especificar después de un año de evolución de este trastorno:
- a) Primer episodio, actualmente agudo (criterios de esquizofrenia).
 - b) Primer episodio, actualmente en remisión parcial.
 - c) Primer episodio, actualmente en remisión completa.
 - d) Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo.
 - e) Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial.
 - f) Episodios múltiples, actualmente en remisión completa.
 - g) Episodios múltiples, con curso continuo.
 - h) No especificado.
 - i) Especificar: con catatonía (se refiere al criterio de catatonía asociada con otro trastorno mental) 298.89 (F06.1).
 - j) Especificar la severidad del cuadro actual, está dada por una valoración cuantitativa de los síntomas primarios de la psicosis (ideas delirante, alucinaciones, discurso desorganizado, conducta psicomotora anormal y síntomas negativos), se puede tazarse según su severidad “Valoración Mide” (más severo en los últimos siete días), en una balanza de 5 puntos, que va del 0 (no presente) a 4 (presente y severo).

Los síntomas característicos de la esquizofrenia, involucran un rango cognitivo, emocional, y conductual, pero ninguno es patognomónico.

El diagnóstico está asociado a señales y síntomas asociados con el funcionamiento profesional y su desempeño social.

Los síntomas del humor y los episodios del humor son comunes en la esquizofrenia, y pueden coexistir con su sintomatología, en la fase activa, sin embargo, es diferente al trastorno del humor con síntomas psicóticos, un diagnóstico de esquizofrenia requiere de la presencia de ideas delirante, alucinaciones. Además, los episodios de humor deben estar presentes en un pequeño periodo de tiempo de la fase activa y residual de la enfermedad.

Además de las cinco áreas de dominio de los síntomas, en el criterio de valoración del diagnóstico, se debe tener en cuenta la cognición, la depresión y la manía, para establecer las distinciones del espectro de la esquizofrenia y otros desordenes psicóticos.

Los síntomas asociados al diagnóstico de apoyo:

1. Afecto inapropiado (el paciente se ríe solo, sin un estímulo apropiado).
2. Disforia, asociado a depresión, ansiedad, o enojo.
3. Trastorno del sueño.
4. Disminución del apetito.
5. Despersonalización, desrealización y preocupaciones somáticas, en ocasiones en correspondencia a las ideas delirantes.
6. La ansiedad y las fobias son frecuentes.
7. Los déficits cognitivos son frecuentes, vinculados al desempeño interpersonal y profesional.
8. El desempeño psicosocial es pobre.
9. Puede haber agresión y hostilidad, dado por la no adherencia al tratamiento, asociado al abuso a sustancia e historia de agresividad.
10. La mayor parte de las personas con esquizofrenia no son agresivas.
11. Los rasgos de la esquizofrenia en la niñez son más difíciles para el diagnóstico.
12. Los delirios y las alucinaciones son menos detalladas.

13. Las alucinaciones visuales son más comunes y se deben distinguir de la fantasía normal.
14. El discurso desorganizado ocurre en trastornos de la niñez (el trastorno del Espectro Autista).
15. La conducta desorganizada (El déficit de atención/Trastorno por hiperactividad).

Los niños con diagnóstico de trastorno esquizofrénico han experimentado perturbaciones emocionales y conductuales, psicopatológicas, alteraciones del idioma y retrasos motores ligeros.

Los problemas relacionados con la cultura, hay que tenerlo en cuenta, sobre todo cuando el médico y el individuo no comparten la misma cultura y su nivel socioeconómico.

Las ideas que parezcan delirantes en una cultura (brujería), pueden ser normales.

Las alucinaciones auditivas o visuales (la voz de Dios), en una ceremonia religiosa son normales.

La desorganización del discurso, puede ser normal, en determinadas culturas por una variación lingüística.

El dolor en determinadas culturas, pueden ser valoradas como una alucinación o una pseudo-alucinación.

Las ideas delirantes pueden tener una presentación clínica similar a una psicosis en determinados grupos.

En cuanto a la catatonía se muestra en la 5ta. versión del Manual estadístico y trastornos mentales, como una entidad mental que sale del contexto del trastorno esquizofrénico y en la que puede mostrarse su sintomatología por la presencia de tres o más síntomas psicomotores en otros trastornos mentales, o puede ser debido a otra condición médica, y la catatonía no especificada.^{49,50}

El síntoma esencial de la catatonía es la marcada perturbación psicomotora, que puede presentar una actividad motora disminuida, que se aprecia durante la entrevista y el examen físico, o la actividad excesiva psicomotora.

La presentación clínica de la catatonía puede confundir, cuando el cuadro clínico se presente marcada excitación.

La inmovilidad motora puede ser severa (estupor) o moderada (catalepsia y flexibilidad cérea); por otro lado el cuadro clínico puede ser severo (el mutismo) o moderado (el negativismo).

En la excitación psicomotora, las conductas pueden ser complejas (estereotipia) o simple (agitación), puede incluir la ecolalia y ecopraxia.

En los casos extremos, el mismo individuo puede alternar entre el estupor o la actividad motora excesiva.

Durante las fases severas de la catatonía, el individuo puede necesitar cuidados y vigilancia para evitar que se dañe o dañe a otros individuos; hay daños potenciales de desnutrición, agotamiento, fiebre y autolesión.

293.89 (F06.1) La catatonía asociada con otro trastorno mental (catatonía específica).

A. El cuadro clínico está dominado por tres (o más) de lo siguiente síntomas:

1. El estupor (es decir, ninguna actividad psicomotora).
2. La catalepsia (la inducción pasiva de una postura).
3. La flexibilidad cérea (no resistencia a la posición que le realiza el examinador).
4. Mutismo (no contestación verbal [excluya si afasia conocida]).
5. El negativismo (es decir, oposición o ninguna reacción a instrucciones de los estímulos externos).
6. Posturas (es decir, mantenimiento espontáneo y activo de una postura).
7. El amaneramiento.
8. Estereotipia (es decir, repetitivo, anormalmente frecuente, los movimientos no son dirigidos).
9. La agitación, no influenciada por los estímulos externos.
10. Haciendo muecas.
11. Ecolalia (es decir, imitando el otro discurso).

12. Ecopraxia (es decir, imitando los otros movimientos).

La catatonía puede estar asociada con un trastorno del neurodesarrollo, trastorno de ideas delirante, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, u otro trastorno mental.

Para el diagnóstico de la catatonía debido a otra condición médica, existe evidencia en la historia clínica, examen físico, resultados de laboratorio, y la perturbación es consecuencia de efecto directo fisiopatológico de una condición médica.

Una variedad de condiciones médicas puede causar catatonía:

- Las condiciones especialmente las neurológicas (por ejemplo, neoplasias, trauma de cabeza, la enfermedad cerebrovascular, las encefalitis).
- Las condiciones metabólicas (por ejemplo, hipercalcemia, encefalopatía hepática, el homocistinuria, la cetoacidosis diabético).

En el caso de la catatonía no especificada se aplica a las presentaciones en la que las característica de los síntomas de catatonía cause distress significativo o deterioro clínicamente en la esfera social, profesional, u otras áreas de funcionamiento, pero la naturaleza del trastorno mental subyacente o la condición médica tiene un criterio incierto, para el diagnóstico de la catatonía, o hay insuficiente información para hacer un diagnóstico más específico (por ejemplo, en las escenas de cuarto de emergencia).

Como hemos apreciado al inicio de este capítulo, a pesar de los múltiples esfuerzos de diferentes investigadores, no existe hasta el día de hoy una clasificación que sea capaz de englobar toda la magnitud de este trastorno psiquiátrico, a mi juicio todas estas clasificaciones son valiosas y nos ayudan a entender la complejidad clínica de la esquizofrenia y ahora como entidad independiente, y relacionada con la catatonía, que ahora adquiere categoría independiente.

A partir de la revisión de los diferentes enfoques de algunas de las clasificaciones expuestas anteriormente, he conformado la siguiente

clasificación personal sobre la complejidad de los síntomas que encierra este trastorno:

- I. Trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad (Clasificación de Liddle). Incluye la esquizofrenia paranoide.⁵¹⁻⁵⁵

Los síntomas que pueden aparecer en este subtipo son:

1. Ilusiones: percepciones deformadas de objetos reales, teniendo las siguientes características:
 - a) Existe un estímulo real.
 - b) El estímulo coincide con el momento de la percepción.
 - c) Es percibido dentro del campo sensorial normal, pero deformado.
2. Alucinaciones: percepciones sin un estímulo que las provoque y que se caracterizan por proyectarse al exterior. Producen una impresión de realidad indiscutible y tienen un impacto mayor que las percepciones normales. Se clasifican en auditivas (las más frecuentes), visuales (poco frecuentes, descartar enfermedad neurológica o intoxicación), olfativa, gustativa y táctil (hápticas), estas últimas resultan raras en la esquizofrenia. También se pueden apreciar en menor cuantía las cenestésicas y cinéticas; en el contexto sintomático puede que aparezcan en forma mixta, o sea, la combinación en dos órganos de los sentidos.⁵⁶

Las alucinaciones deben ocurrir en el contexto de un sensorio claro; aquellas que suceden mientras dormimos (hipnagógica) o despertamos (hipnopómpicas) se considera que están dentro del rango de la experiencia normal. Ellas pueden ser una parte normal en experiencias religiosas o en ciertos contextos culturales.

3. Percepciones cambiantes: el sujeto se queja de que los objetos cambian de forma, color o de que la gente cambia de apariencia.

4. Percepción cambiada del tiempo: la percepción que tiene el sujeto, del tiempo, parece haber cambiado; lo percibe rápido, lento o con un ritmo cambiante; además, el sujeto tiene la percepción de que los acontecimientos parecen suceder como ocurrieron anteriormente (deja vu) o los sucesos habituales son completamente nuevos (jamais vu).
5. Desrealización: el paciente tiene la percepción de que lo que le rodea es irreal, lo cual puede estar relacionado hacia las personas o a las cosas.
6. Sensación de proximidad o de distancia insólitas: puede aparecer la sensación de excesiva proximidad entre el sujeto y el objeto percibido. En el caso contrario se puede observar lo que Jaspers definió como escisión de la percepción: la sensación de un insólito vacío entre el sujeto y el objeto percibido.
7. Despersonalización: la persona percibe como si fuera otra persona, como si el propio cuerpo fuera irreal.
8. Cambio de la apariencia personal (dismorfofobia): el paciente siente que algo ha cambiado en su apariencia.
9. Pseudoalucinaciones: presentaciones imaginarias que por su extrema viveza adquieren el carácter de percepciones reales. Se perciben fuera del campo sensorial adecuado para ellas y se conocen solo las visuales y auditivas.
10. Pensamiento autista: se nutre sobre todo de vivencias alucinatorias e imaginativas que no corresponden a la situación real en que se encuentra el sujeto.
11. Idea delirante: alteración del contenido del pensamiento, caracterizada por:
 - a) Idea errónea de carácter morboso.
 - b) Es inmodificable por la experiencia y tiene fuerza inductora capaz de guiar la conducta del enfermo.
 - c) De acuerdo a su origen pueden ser primarias o secundaria.

- d) Según su estructuración se clasifica en alucinatorias, interpretativas o imaginativas.⁵⁷

Se juzgan los delirios raros si ellos son claramente inverosímiles y no entendibles por los pares de una misma cultura y no derivan de las experiencias de vida ordinarias. Por ejemplo, un delirio raro es la creencia de que una fuerza externa le ha quitado a esa persona uno o varios órganos interiores y los ha remplazado por los de otra persona sin dejar cualquier heridas o cicatrices. Un ejemplo de delirio bizarro es el reconocimiento de que una persona está bajo la vigilancia de la policía, a pesar de no haber evidencias convincentes.

Los delirios que expresan una pérdida de mando por encima de la mente o consideran que el cuerpo es raro, incluyen la creencia de que los pensamientos han estado alejados por una fuerza externa (retiro del pensamiento); el pensamiento de una persona que se introduzca en la mente de otra persona (inserción del pensamiento); el cuerpo o las acciones de una persona están siendo manipulados por una fuerza externa (delirios de mando).

A veces es difícil distinguir entre un delirio y una idea fuertemente sostenida, lo cual depende del grado de convicción de la creencia con que la persona esté de acuerdo.⁴⁹

Por la importancia del síntoma delirante expondré algunos ejemplos de tipos de delirios, según su temática:

- Delirios de ser expiado.
- Delirios de referencia.
- Delirio de interpretación errónea.
- Citación de ideas.
- Delirios de identificación errónea.
- Suplantación de personas familiares.
- Percepciones delirantes.
- Delirios de persecución.
- Delirios de conspiración.

- Delirios de celos.
 - Delirio de embarazo.
 - Delirio de ser acusado de homosexual.
 - Delirios religiosos.
 - Delirios relacionados con la apariencia.
 - Delirios de despersonalización y desrealización.
 - Delirios hipocondriacos sin un contexto de depresión.
12. El pensamiento desorganizado (discurso): se infiere típicamente del discurso del individuo; este puede cambiar de un tema a otro (descarrilamiento o asociaciones sueltas).

Eco del pensamiento, el entrevistado experimenta sus propios pensamientos como si fuera repetido a modo de un eco.

13. Inserción del pensamiento: experimenta sus propios pensamientos como ajenos o como si hubiesen sido insertados en su mente.
14. Difusión de pensamiento: el paciente refiere que sus pensamientos se difunden fuera de su mente.
15. Pensamiento comentado: el entrevistado afirma que tiene un flujo de pensamiento en su mente; se reconocen como extraños o intrusos, pueden comentar los pensamientos del paciente.
16. Bloqueo del pensamiento: el paciente experimenta una detención brusca del pensamiento.
17. Robo del pensamiento: el paciente refiere que sus pensamientos han sido robados por otras personas.
18. Estereotipia del pensamiento: repetición automática de ideas o frases en el curso del pensamiento, sin que tenga relación con este.
19. Disgregación: la idea directriz es incapaz de conducir el curso del pensamiento hacia la finalidad propuesta.
20. Incoherencia: grado máximo de disgregación, el lenguaje del paciente está tan fragmentado que pierde su sintaxis.

21. Trastorno de la capacidad de abstracción: son alteraciones patológicas que aparecen en el proceso del pensamiento. Lo que sorprende al menos en pacientes es que los resbalamientos (o deslizamientos) cognitivos no violan las reglas de la sintaxis; surgen en cualquier subtipo del trastorno esquizofrénico, pero con más frecuencia se incluye en este subtipo, los síntomas más frecuentes son:
- a) Sobreinclusión: creación de conceptos poco precisos, en la que incluyen categorías normalmente excluidas por su esencia.
 - b) Metonimia: denominación con una palabra en el idioma del que se comunica, de algún objeto o fenómeno, pero que tiene otro significado al valorado por el paciente.
 - c) Déficit en la capacidad de abstracción: se expresa por un pensamiento concreto estrechamente vinculado con las percepciones o sus evocaciones directas, sin captar la esencia.

Los síntomas expuestos en este subtipo de esquizofrenia no encierran toda la sintomatología del trastorno, debido a que se pueden asociar síntomas afectivos y conductuales, y según su curso síntomas negativos, pero la psicopatología preponderante es la de la esfera cognoscitiva.

II. Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas afectivos.

Incluye todos los tipos de esquizofrenia en la que se asocien síntomas afectivos.^{49,51,53,55}

1. Sin distorsión de la realidad y síntomas inespecíficos en la conducta: incluye todos los subtipos del trastorno esquizofrénico con cuadro depresivo (ansioso, cuadros depresivos postpsicóticos).⁵⁸ Los síntomas que pueden aparecer en este subtipo de esquizofrenia son:

- a) Depresión: estado de ánimo abatido, triste, afligido, con o sin lágrimas en los ojos, tono de voz pesimista y recurrente, y enlentecimiento psíquico y cinético.
 - b) Anhedonia: el paciente es incapaz de disfrutar las actividades diarias de la vida, que normalmente generan placer.
 - c) Pérdida de esperanza en el futuro: aprecia el futuro de forma desolada.
 - d) Irritabilidad: el paciente se muestra poco cordial en la entrevista, malhumorado, descontento.
 - e) Pérdida de la autoconfianza y autoestima: el individuo asiste a sus pérdidas cognoscitivas y sociales, haciendo que se vea lacerada su confianza en sí mismo.
 - f) Suicidio o autolesiones: se aprecia como consecuencia de cuadros depresivos posteriores a un cuadro psicótico, asociado a neurolépticos o como respuesta a delirios o alucinaciones.
 - g) Ansiedad: los pacientes muestran síntomas objetivos (neurovegetativos y viscerales) y subjetivos, referidos por temor impreciso o estado de zozobra, sin explicación alguna para el entrevistado.
2. Con distorsión de la realidad o síntomas inespecíficos en la conducta: incluye trastorno esquizofrénico paranoide y esquizofrenia desorganizada.⁵⁹ Los síntomas que pueden aparecer en este subtipo de este trastorno son:
- a) Perplejidad: reacción afectiva en la que el enfermo aprecia asombro, extrañeza y desconfianza de situaciones que ocurren a su alrededor.
 - b) Disociación ideoafectiva (incongruencia o afecto discordante): el paciente no responde con la afectividad adecuada ante eventos que deben tener una reacción diferente.
 - c) Ambivalencia afectiva: coexistencia de dos afectos que son antagónicos.

- d) Incontinencia afectiva: incapacidad para controlar las reacciones emocionales, que toman una forma exagerada.
- e) Tenacidad afectiva: persistencia durante un tiempo prolongado y con una gran intensidad, de una vivencia emocional.
- f) Neotimias: aparición de conductas afectivas nuevas, nunca observadas por el enfermo ni por las personas normales.

III. Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas inespecíficos en la conducta. Incluye todos los tipos de esquizofrenia.^{51,53,55}

Los síntomas que pueden aparecer en este subtipo de este trastorno son:

1. Apariencia extraña o inapropiada: el individuo usa ropas extrañas, su caminar y postura tiene una forma peculiar.
2. Conducta embarazosa: el entrevistado hace propuestas indecorosas al entrevistador (desea tener relaciones sexuales, se manipula los genitales, suelta eructos), lo que da muestra de “falta de educación”.
3. Conducta extravagante: este tipo de síntoma lo expresa el paciente a partir de relacionarse con su conducta psicótica, por ejemplo, exhibe documentos o códigos aparentemente secretos.
4. Conducta irrespetuosa: el entrevistado tiene conductas fuera de contexto, por ejemplo, hace chists, canta, pérdida del respeto con personas no allegadas.
5. Abandono de la propia salud: el individuo no tiene los cuidados con respecto al mantenimiento de una dieta adecuada, ni sigue los tratamientos médicos que se le imponen.
6. Malacia, copropraxia: consiste en comer alimentos exorbitantes y heces fecales respectivamente, entre otras conductas alimentarias patológicas.
7. Autolesiones: golpearse o provocarse lesiones en cualquier región del cuerpo.

8. Producir desórdenes sin ningún propósito: crea desórdenes en cualquier sitio que se encuentre.
9. Acapara objetos: el paciente tiende a acumular objetos sin valor, sintiendo desconsuelo si se le aparta cualquiera de los objetos recolectados.
10. Ambivalencia motora: consiste en la indecisión de realizar un acto voluntario.

En esta subclasificación se trata de mostrar al lector las diferentes conductas y formas de comportamiento que puede mostrar un paciente con un trastorno esquizofrénico.

IV. Trastorno esquizofrénico con predominio de un déficit cognitivo y de la voluntad. Incluye este tipo de trastorno asociado a cualquier subtipo del trastorno esquizofrénico. ^{49,51,53,55,60,61}

Los síntomas que pueden aparecer en este subtipo de este trastorno son:

1. Restricción afectiva: se precisa a través del entrevistador, dado por no mostrar el paciente una carga emotiva, además existe falta de expresión facial.
2. Disminución de rango emocional: el sujeto tiene la capacidad disminuida para mostrar afecto.
3. Pobreza del lenguaje: este síntoma se precisa a través de la observación del paciente en cuanto a la cantidad de palabras y si estas se transmiten con calidad adecuada, vemos que en este trastorno, cuando ha tenido una evolución con un curso continuo, existe un defecto estable o es debido al uso de neurolépticos, el lenguaje puede ser vago, estereotipado, repetitivo, entre otras maneras de expresión.
4. Restricción de intereses: en los pacientes se va apreciar una disminución o profundidad de los intereses.
5. Disminución de trazarse metas: el sujeto ha disminuido o tiene la incapacidad de establecer metas.

6. Disminución de los intereses sociales: ya sea por la pérdida de deseo o no desear tener contacto social debido a la trama delirante, el sujeto no desea involucrarse con otras personas.
7. Anhedonia: habilidad disminuida de experimentar el placer de los placeres de la vida o una degradación en la recolección de placer previamente experimentado.
8. Pobreza del rendimiento social: existe una disminución del rendimiento social del sujeto. En mi experiencia personal se ve materializado en la baja puntuación de la escala global de funcionamiento.
9. Abandono del cuidado personal: el paciente acude a la consulta sin un cuidado de su higiene personal.
10. Abulia: el paciente se ve imposibilitado de realizar actividades.
11. Pobreza en la comunicación no verbal: se aprecia una cadencia de los componentes no verbales como gestos, modulación de la voz y expresión facial.
12. Retardo de la hipoactividad: se aprecia una disminución significativa de la actividad motora.
13. Hipomnesia de fijación: dado por la disminución del recuerdo de los hechos ocurridos recientemente, se aprecia en pacientes con marcado deterioro de las funciones cognitivas, producto del curso de la enfermedad o el daño en las estructuras cerebrales.
14. Atención o concentración: dado en este trastorno por presentar falta de concentración (distractibilidad).

V. Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas cinéticos.

A pesar que en el momento actual la catatonía se muestra como una entidad mental, que sale del contexto del trastorno esquizofrénico y en la que puede mostrarse su sintomatología en diferentes trastornos mentales, debido a otra condición médica, y la catatonía no especificada; no obstante, este trastorno presenta una psicopatología peculiar, que puede presentarse con una frecuencia elevada en el trastorno esquizofrénico.⁴⁹

1. En fase agitada: incluye esquizofrenia catatónica y otros subtipos del trastorno esquizofrénico que cursan con agitación psicomotora.

Los síntomas que pueden aparecer en este subtipo de este trastorno son:

- a) Agitación, consiste en una actividad motora excesiva con un fondo de ansiedad.
 - b) Excitación, el paciente corre por la habitación, salta, mueve los brazos, se puede tornar agresivo.
2. En fase estuporosa. Incluye esquizofrenia catatónica.

Los síntomas que pueden aparecer en este subtipo de este trastorno son:

- a) Mutismo akinético: el paciente yace inmóvil y callado, pero observa al entrevistador o a los objetos.
- b) Inmovilidad: el paciente permanece de pie o sentado y no se mueve al menos que se le pida.
- c) Negativismo: el sujeto hace lo contrario de lo que se le dice.
- d) Ambitendencia: el paciente es incapaz de completar un movimiento intencionado.
- e) “Grasping” forzado: el paciente sujeta la mano del entrevistador con frecuencia y es incapaz de soltarla.
- f) Ecopraxia y ecolalia: el paciente imita los gestos y frases de los demás.
- g) Coprolalia: resulta de la emisión de palabras obscenas.
- h) Flexibilidad cerea: el termino es usado debido a que los movimientos imitan a una cera blanda, si se le induce un movimiento pasivo en el brazo al paciente, el mismo queda en una posición durante un tiempo determinado.

- i) Oposición: un movimiento sobre cualquier posición se contrarresta con una resistencia por parte del paciente.
- j) Obediencia automática: existe una cooperación pasiva por parte del paciente al ser sometido a posturas disimiles.
- k) Manerismos complejos: son movimientos peculiares y amanerados por parte del entrevistado.
- l) Adopción de posturas: el paciente adopta posturas, casi siempre incómodas por un período de tiempo.
- m) Estereotipias simples: el entrevistado realiza ciertos movimientos reiterados, tocarse las manos, la cabeza, mecerse, entre otras.
- n) Interceptación cinética, es la interrupción brusca de un movimiento que se encuentra en ejecución.

Al igual que lo referido para esquizofrenia paranoide, en subtipo catatónico se van asociar otros síntomas en otras esferas psíquicas, fundamentalmente en la cognoscitiva y afectiva. En mi práctica profesional he apreciado que todos los subtipos del trastorno esquizofrénico no cursan clínicamente de manera independiente, lo hacen imbricándose síntomas de las diferentes esferas psíquicas, por lo que a continuación mostraré algunos cuadros clínicos que fueron mencionados con anterioridad y otras variantes que pueden aparecer en este trastorno.

VI. Trastorno esquizofrénico en la que se presentan cuadros clínicos mixtos.

1. Trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad y síntomas cinéticos. Incluye el trastorno esquizofrénico paranoide con excitación psicomotriz y el asociado a la fase estuporosa de los síntomas cinéticos.
2. Trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad, inespecíficos de la conducta y síntomas afectivos: incluye el trastorno esquizofrénico paranoide y la esquizofrenia desorganizada.

3. Trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad con un déficit cognitivo y de la voluntad: incluye el trastorno esquizofrénico paranoide con síntomas negativos, expresión del deterioro neurocognitivo.
4. Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas cinéticos y síntomas afectivos, con distorsión de la realidad o síntomas inespecíficos en la conducta: incluye el trastorno esquizofrénico catatónico - desorganizado.
5. Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas afectivos, sin distorsión de la realidad y síntomas inespecíficos en la conducta: incluye todos los subtipos del trastorno esquizofrénico con cuadro depresivo-ansioso, cuadros depresivos postpsicóticos.
6. Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas inespecíficos en la conducta asociado a cualquier subtipo del trastorno esquizofrénico.
7. Trastorno esquizofrénico con predominio de un déficit cognitivo y de la voluntad, asociado a cualquier subtipo del trastorno esquizofrénico, expresión de deterioro cognitivo.

Después de realizar un análisis de la nomenclatura clínica en este trastorno, no albergo dudas que no está dicha la última palabra, solo hipótesis de su origen y una clínica, que no logra enmarcar toda su envergadura y dimensión, pero que nos acerca a entender que se trata de un complejo trastorno neuropatológico, que traduce una clínica que lo identifica, pero que no es patognomónica; por otra parte estamos en presencia de un trastorno, solo eso a mi juicio, ni conceptualmente puede definirse, ni los subtipos de este trastorno, pueden separarse por si solos para lograr una identificación propia, debido a la mezcla de síntomas en los diferentes subtipos; además puntualizo que se trata de una compleja entidad sistémica, que repercute en el funcionamiento normal del cerebro, cuyo reto radica en definir con claridad las diferentes aristas de su etiopatogenia, que se traduce clínicamente en el transcurso de su evolución, por la presencia de alteraciones

en las esferas psíquicas, la percepción (alucinaciones), pensamiento (delirios, disgregación), afectividad (afecto discordante, indiferencia y aplanamiento afectivo), trastornos conductuales (cinéticos, agresividad), alteraciones en la cognición y síntomas negativos, sin que cada uno sea patognomónico, y en mayor o menor medida afecta la actividad general del sujeto con respecto a su funcionamiento previo, interfiriendo lo suficiente en su actividad creadora.

10.1 Evaluación clínica

Si tenemos en cuenta la prevalencia de la esquizofrenia en 1% de la población mundial, además del efecto devastador que tiene para el individuo, los demás y la sociedad, no existen dudas de que su diagnóstico clínico tiene una significación especial; por tal motivo es recomendable la confección de la historia clínica (ver anexo 1), con una entrevista que recoja la mayor cantidad de datos posibles:

1. Datos sociodemográficos.
2. Antecedentes patológicos familiares: buscar enfermos mentales en la familia.
3. Antecedentes patológicos personales: si alguna vez ha recibido atención psiquiátrica, personalidad premórbida, si ha estado hospitalizado, cuantos ingresos previos, conducta que ha presentado (agresividad, intentos suicidas, aislamiento), que fármacos le han suscrito, si toma en el momento actual algún psicofármaco y su respuesta (trastorno extrapiramidal asociado, entre otros), la evolución de la enfermedad en las descompensaciones previas.
4. Historia de la enfermedad actual: se debe realizar una entrevista por separado con la familia o tutor y el paciente, para explorar la dinámica del paciente (factores perpetuantes y desencadenantes) y síntomas (aparición, duración e intensidad).
5. Realizar por parte del especialista en medicina interna un buen examen clínico, teniendo en cuenta que los problemas de sa-

lud general en la persona que sufre esquizofrenia pueden pasar inadvertidos por la necesidad de priorizar la enfermedad mental que se percibe de mayor gravedad o que los pacientes presentan un elevado riesgo de no recibir los cuidados de salud adecuados y, además, por su incapacidad de autocuidarse, incumplen más a menudo los tratamientos médicos que se le proporcionan:⁷

- a) Peso, talla, tensión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria.
- b) Piel, faneras y mucosas: infecciones, excoriaciones, cambio de coloración de las mucosas.
- c) Cabeza y cuello, en este examen se determina si existe uniformidad y simetría, masa tumoral palpable, si las pupilas tienen una respuesta normal a la luz o no, entre otros detalles a explorar.
- d) Sistemas cardiovascular y respiratorio, recordando que la esquizofrenia es un trastorno sistémico, debido a que existe comorbilidad de otras enfermedades en todo el organismo, es de suponer que pueda encontrarse en el examen físico alguna alteración evidente.
- e) Extremidades, hay que valorar la presencia de edemas, si existe pulsos periféricos normales, recordando lo planteado para el examen cardiovascular.
- f) Evaluación neurológica, al realizar un minucioso examen neurológico estamos descartando posibles enfermedades que puedan originar síntomas del llamado trastorno esquizofrénico; debemos hacer hincapié en las funciones de integración (conciencia, orientación, atención y memoria), sensibilidad, coordinación, sistema motor, movimientos anormales como discinesias agudas o disquinesias tardías (anexo 2).
- g) Hemolinfopóyético, descartar una adenopatía, disminución de la fórmula hemática producida por el uso de algunos neurolépticos, entre otras consecuencias.

- h) Sistema endocrinometabólico, dado por la obesidad que puede surgir en un número importantes de pacientes por el uso de neurolépticos o no, en la que se asocia enfermedades como la diabetes mellitus, entre otras.
 - i) Sistema gastrointestinal, se aprecia en muchos pacientes gastritis, úlceras u otras patologías, relacionadas con el estrés o la ingestión de fármacos.
 - j) Sistema genito-urinario, relacionado con la amenorrea, galactorrea, en la mayoría de las veces relacionada con el uso de neurolépticos (vía tuberoinfundibular).
6. Examen psicológico: es necesario explorar todas las esferas psíquicas, valorando funcionamiento previo en las etapas pre-escolar, escolar, laboral, sexual entre otras, buscando fundamentalmente su adaptación (rendimiento escolar y relaciones interpersonales), indagando coeficiente intelectual y personalidad premórbida, o que tenga los elementos del llamado espectro esquizofrénico; además la necesidad de conocer la dinámica familiar y personal en la que se desenvuelve el paciente. Por otra parte la psicóloga dispone de exámenes que corrobora la posible existencia del trastorno (pruebas neurocognitivas, rochard, test de inteligencia y personalidad, el sistema scan, usado también por los psiquiatras y de mucho valor en la exploración clínica, entre otras).
7. Examen psiquiátrico: comienza a establecerse desde el comienzo de la entrevista con los familiares o amigos y con el paciente, no debe tener un tiempo limitado para establecerse, puesto que la empatía y la confianza del paciente con el profesional es lo mas importante en la primera y sucesivas entrevistas; en mi experiencia nunca organizo las preguntas por un orden que cubra todas las esferas psíquicas, dejo al paciente que exponga sus ideas y preocupaciones, le pregunto cuál es el motivo de su presencia en la consulta, que le molesta, en que puedo ayudarlo y así sucesivamente, hasta enfocar las preguntas, con el ánimo

de explorar los síntomas en las diferentes esferas, teniendo en cuenta el síntoma que predomina; es importante no contradecir sus alteraciones psicopatológicas debido a su convencimiento total (ver clínica del trastorno esquizofrénico y anexo 3).

8. Diagnóstico diferencial, por el polimorfismo sintomático del trastorno esquizofrénico: es necesario conocer las diferentes entidades que puedan tener semejanza; entre los trastornos psiquiátricos están:
 - 8.1 Los trastornos del neurodesarrollo, el autismo y el trastorno de la comunicación.
 - a) El trastorno del espectro autista, para diagnosticarlo debe encontrarse los criterios A, B, C, y D:

Déficits persistentes en la comunicación social y la interacción social a través de los contextos, el cual no está dado por retrasos generales en el desarrollo y se manifiesta por tres de los siguientes: déficits en la reciprocidad emocional-social; déficits en los comportamientos comunicativos no verbales usados para la comunicación social; variando desde comunicación verbal y no verbal mal integrada; y déficits en desarrollar y mantener relaciones, apropiadas para el nivel de desarrollo.
 - b) Patrones restringidos, repetitivos, de intereses, conductas o actividades manifestados por al menos dos de lo siguientes:
 - Habla estereotipada o repetitiva, movimientos motores o uso de objetos.
 - Adherencia excesiva para las rutinas, patrones ritualizados de conducta verbal o no verbal, o la resistencia al cambio excesiva.
 - Intereses altamente restringidos y fijados, que son anormales en la intensidad o el foco.

- Híper o hiporreactividad para el input sensorial o interés inusual en los aspectos sensoriales de medio ambiente.
 - c) Los síntomas deben estar presentes en la temprana infancia (pero pueden no manifestarse completamente hasta que las demandas sociales excedan las capacidades limitadas).
 - d) Los síntomas juntos limitan y deterioran funcionamiento diario.
- 8.2 Trastorno de la comunicación: se trata de dificultades persistentes en los usos sociales o pragmáticos de la comunicación verbal y no verbal en los contextos naturalistas, que afectan el desarrollo de reciprocidad social y las relaciones sociales que no pueden ser explicadas por habilidades bajas en los dominios de estructura de palabra y gramática o general habilidad cognitiva.
- 8.3 Trastorno esquizotípico: descrito anteriormente en este capítulo.
- 8.4 Trastorno catatónico: asociado a otro trastorno mental (excepto el que está asociado a un trastorno esquizofrénico), el trastorno catatónico debido a una condición médica y el trastorno catatónico inespecífico.
- 8.5 Trastorno delirante: presenta ideas delirantes al menos la duración de un mes.⁴⁹ Especificar tipo (los siguientes tipos son asignados basado en el tema delirante predominante):
- a) Tipo erotomaniaco: delirios de que otra persona, usualmente de estatus más alto: está enamorada del individuo.
 - b) Tipo grandioso: delirios de valor exagerado, poder, conocimiento, identidad, o la relación especial para una deidad o un individuo famoso.
 - c) Tipo celoso: delirios de que la pareja sexual del individuo es infiel.

- d) Tipo persecutorio: delirios de que el individuo (o alguien de quien el individuo está cerca) está siendo malévolamente tratado de algún modo.
- e) Tipo somático: delirios de que el individuo tiene alguna condición médica general.
- f) Tipo mixto: delirios característicos de más de lo que uno de los anteriores descritos pero ningún tema predomina.
- g) Tipo no especificado

8.6 Trastorno psicótico breve.⁴⁹ Presencia de uno (o más) de los siguientes síntomas:

- a) Delirios.
- b) Alucinaciones.
- c) Discurso desorganizado: por ejemplo, incoherencia o descarrilamiento frecuente.
- d) Comportamiento groseramente desorganizado o catatónico.

Nota: no incluye síntomas de si es una respuesta que es admitida culturalmente.

Duración de un episodio del trastorno es al menos de un día pero menos de un mes, con regreso completo eventual para su nivel de funcionamiento premórbido.

Especificar si:

- Con factor estresante marcado (s) (la psicosis reactiva breve): si los síntomas ocurren en respuesta a los acontecimientos estresante.
- Sin factor estresante marcado (s): si los síntomas psicóticos no ocurren en respuesta a los acontecimientos estresantes
- Con principio después del parto: si el principio está dentro de 4 semanas después del parto.

8.7 Trastorno Esquizofreniforme:⁴⁹ criterios A, D y E de esquizofrenia son encontrados:

- a) Dos (o más) de los siguientes, cada uno presente por una porción significativa de tiempo durante un período de 1 mes (o menos si exitosamente tratado). Al menos uno de estos debería incluir 1, 2 o 3:
 - (1) Delirios.
 - (2) Alucinaciones.
 - (3) Discurso desorganizado
 - (4) Comportamiento psicomotor groseramente anormal, incluyendo síntomas de catatonía
 - (5) Síntomas negativos, por ejemplo, la expresión emocional disminuida o la abolida
- b) Un episodio del trastorno dura al menos un mes pero menos de seis meses. Cuando el diagnóstico debe ser hecho sin esperar para la recuperación, debería calificado como “provisional”.

8.8 Trastorno esquizoafectivo:⁴⁹ un período ininterrumpido de enfermedad durante la cual, en algún momento, los síntomas del criterio A de esquizofrenia están presentes, y pueden incluir un episodio depresivo mayor o un episodio maníaco. Durante la duración de la enfermedad, a lo largo de la vida, los delirios o las alucinaciones están presentes al menos durante dos semanas, a falta de un episodio principal (el depresivo o maníaco) de estado de ánimo. Especificar tipo:

- a) Tipo bipolar: si el trastorno incluye a episodio maníaco o un episodio mixto (o un episodio maniaco o un episodio mixto y episodios depresivos mayores).
- b) Tipo depresivo: si el trastorno solo incluye episodios depresivos mayores.
- c) Si el trastorno esquizoafectivo está asociado a una catatonía.

8.9 Trastorno bipolar I: especificar con síntomas psicóticos, dado por los siguientes criterios:

- a) Presencia (o historia) de uno o más episodios maníacos.
- b) El episodio maníaco no es mejor explicado por el trastorno esquizoafectivo y no está superpuesto a la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante o trastorno psicótico no especificado.
- c) Los síntomas causan distress clínicamente significativo o daño en lo social, ocupacional u otras áreas importantes de funcionamiento.

8.10 Trastorno obsesivo-compulsivo: dado por la presencia de obsesiones, compulsiones o ambos. Las obsesiones están definidas por (1) y (2):

- (1) Pensamientos recurrentes y persistentes, necesidad urgente o imágenes que son experimentados, en algún momento, durante el trastorno, tan intrusivos y no deseados y que en la mayoría de individuos causan desasosiego o ansiedad marcada.
- (2) El individuo trata de ignorar o suprimir tales pensamientos, tales urgencias, o tales imágenes, o las neutraliza con algún otro pensamiento o alguna otra acción (Ej., realizando una compulsión).
- (3) Compulsiones están definidas por (1) y (2):
 - a) Repetitivos comportamientos (por ejemplo, lavado de manos, ordenando, revisando) o los actos mentales (por ejemplo, rezando, contando, repetir silenciosamente) que el individuo se siente obligado a realizar en respuesta a una obsesión, y según las reglas eso debe ser aplicado rígidamente.
 - b) Los comportamientos o los actos mentales están dirigidos a interponer obstáculo o reducir la ansiedad o

desasosiego, o previniendo alguna situación o acontecimiento temido; sin embargo, estos comportamientos o estos actos mentales, no están conectados en una forma realista con lo que son diseñadas para neutralizar o interponer obstáculo o son claramente excesivas.

8.11 Trastorno dismórfico corporal: está dado por (A) y (B):

- (A) Preocupación con uno o defectos más percibidos o defectos en el aspecto físico que no son observables o da la apariencia de ser leves para los otros.
- (B) En algún momento en el curso del trastorno, la persona ha realizado comportamientos repetitivos (Ej., revisándose en el espejo, aseo excesivo, cogiéndose la piel, o buscando que lo tranquilicen) o actos mentales (Ej., comparando su apariencia con la de otros) en respuesta a las preocupaciones de apariencia.

8.12 Trastorno por estrés postraumático: los criterios se aplican a los adultos, los adolescentes y los niños mayores de seis años, y está dado por la exposición a reales amenazas: la muerte, el daño serio o la violación sexual, en una o más de las siguientes formas:

- a) Directamente experimentando el acontecimiento traumático (s).
- b) Testifical, en persona, el acontecimiento traumático (s) como le ocurrieron otros
- c) Enterarse de que el acontecimiento traumático (s) le ocurrió a un miembro familiar cercano o un amigo íntimo; los casos de muerte real o amenazada que deben haber sido violentos o accidentales.
- d) Experimentando exposición repetida o extrema para los detalles aversivos del acontecimiento traumático (s) (por ejemplo, ser de los primeros en responder; los oficiales de

policía repetidamente están expuestos a detalles del abuso de menores); esto no aplica a la exposición a través de medios electrónicos de comunicación, televisión, películas, o imágenes, a menos que esta exposición esté relacionada con el trabajo.

- 8.13 Trastorno disociativo: está caracterizado por una interrupción o la discontinuidad en la integración normal de la representación de conciencia, memoria, identidad, emoción, percepción, cuerpo, control motor y comportamiento. Los síntomas disociadores potencialmente pueden desestabilizar cada área de funcionamiento psicológico. Se debe especificar si existe un trastorno de identidad disociativo, trastorno de amnesia disociativa, trastorno de despersonalización/desrealización, otro trastorno disociativo especificado o trastorno disociativo no especificado.

Entre los diagnósticos diferenciales del trastorno esquizofrénico, causado por una enfermedad médica o inducido por sustancia se encuentran:

- 8.14 El trastorno psicótico asociado con otra condición médica:⁴⁹

- a) Alucinaciones prominentes, delirios o el discurso desorganizado.
- b) Hay evidencias de la historia, reconocimiento médico, o conclusiones del laboratorio que el trastorno es la consecuencia fisiológica directa de otra condición médica.

Código basado en síntoma predominante:

- 293.81 (F06.2) Delirios con: si los delirios son el síntoma predominante.
- 293.82 (F06.0) Alucinaciones con: si las alucinaciones son el síntoma predominante.
- 292.83 Con discurso desorganizado: si el discurso desorganizado es el síntoma predominante.

La nota codificando: incluya el nombre de la otra condición médica en el nombre del trastorno mental (por ejemplo, 293.81 [F06.2] el trastorno psicótico, debido al neoplasma pulmonar maligno, con delirios).

Las alucinaciones pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial (es decir, visual, olfativo, gustativo, táctil o auditivo).

Las alucinaciones olfativas son sugestivas de epilepsia del lóbulo temporal.

El trastorno psicótico, debido a otra condición médica generalmente no se diagnostica, si en el individuo no se prueba que las alucinaciones son el resultado de la condición médica.

Existen otras condiciones médicas que pueden manifestar síntomas psicóticos:62

- Los tumores cerebrales de los lóbulos frontales o temporales.
- Las psicosis secundarias a traumas cerebrales.
- Encefalopatía vírica.
- Abscesos.
- Tirotoxicosis.
- Porfiria aguda intermitente.
- Enfermedad de Addison.
- Enfermedad de Huntington.
- Enfermedad por deficiencia de ácido fólico.
- Trastornos psicóticos producidos por hipercalcemia e hipocalcemia, hipoglucemia, disminución del magnesio y el sodio.
- Lupus eritematoso sistémico, entre otras.

A continuación mostraré cómo es el comportamiento clínico de algunos de los trastornos mentales, que por su psicopatología muestra mayor importancia, al establecer el diagnóstico diferencial con el trastorno esquizofrénico.

8.15 Trastorno psicótico inducido por sustancias.⁴⁹

- (A) Presencia de uno o más de los siguientes síntomas:
- Delirios.
 - Alucinaciones.
 - Discurso desorganizado.
- (B) Hay evidencias de la historia, reconocimiento médico, o conclusiones del laboratorio de o (1) o (2):
- (1) Síntomas en criterio (A) desarrollado durante o en un plazo de un mes de intoxicación o abstinencia
 - (2) La sustancia implicada es capaz de producir el trastorno psicótico y puede incluir medicaciones (por ejemplo, la prednisona) incluido el uso terapéutico en dosis de rutina.

Código sustancia específica: trastorno psicótico inducido por sustancias F10.5 alcohol, F15.5 anfetaminas; F12.5 cannabis; F14.5 cocaína; F16.5 alucinógenos; F18.5 inhalantes; F11.5 opioides; F19.5 fenciclidina; F13.5 sedantes, hipnóticos, o ansiolíticos, F19.5 sustancias (desconocidas). Especificar:

- Si los síntomas ocurren durante la intoxicación.
- Si los síntomas ocurren durante o poco después del retiro de la sustancia.

A continuación muestro algunos medicamentos y sustancias que pueden eclosionar, síntomas psicóticos:

- Anestésicos y analgésicos.
- Agentes anticolinérgicos.
- Anticonvulsivos.
- Antihistamínicos.
- Antihipertensivos.
- Medicamentos cardiovasculares (digoxina).

- Antibióticos.
 - Antiparkinsonianos.
 - Agentes quimioterapéuticos (cyclosporine, procarbazine)
 - Corticosteroides
 - Medicamentos gástricos.
 - Relajantes musculares.
 - Antiinflamatorios.
 - Antidepresivos
 - Disulfiram
 - Toxinas (anticolinesteras, insecticidas de órganos fosforados, monóxido de carbono, anhidrasa carbónica y sustancias volátiles como combustible o pintura).
9. Tratamiento de base: es necesario valorar que medicamento está tomando el paciente, conocer su dosis, sus efectos adversos y la necesidad de realizar exámenes de laboratorio u otros complementarios en dependencia de sus efectos nocivos (hematológico, convulsiones, entre otros).
10. Conducta que se debe seguir según el resultado de la confección de la historia clínica.

Antes de referirme a los cuadros finales de un paciente con trastorno esquizofrénico, me gustaría dar a conocer por mi experiencia clínica, los factores que definen un peor pronóstico.

- Comienzo en edades tempranas de la vida.
- Personalidad con un espectro esquizofrénico bien definido.
- Antecedentes patológicos familiares de cuadros psicóticos.
- Comienzo o primer brote de la enfermedad de forma insidiosa.
- Atipicidad de los síntomas, no definición de un subtipo de esquizofrenia.
- Presencia de síntomas negativos bien definidos.

- Curso continuo de la enfermedad.
- Ser el paciente es refractario a la terapéutica con neuroléptico.
- Que no exista una remisión total de los síntomas.
- Que no posea familia, no trabaje y no exista apoyo social.

Como sabemos, no todos los pacientes con un trastorno esquizofrénico tienen el mismo desenlace en cuanto a su estadio final; lo cierto es que los factores que enumeré anteriormente van a definir su grado de deterioro, por lo que ahora explicaré algunas de las formas que puede evolucionar un paciente con este trastorno:

- Remisión total de los síntomas psicopatológicos, sin deterioro neurocognitivo, afectivo y conductual.
- Remisión total de los síntomas psicopatológicos, con poco deterioro neurocognitivo.
- Remisión parcial de los síntomas psicopatológicos, con deterioro neurocognitivo y poca respuesta afectiva y conductual a los síntomas (actúan los síntomas de forma parásita).
- No remisión de los síntomas psicopatológicos, con marcado deterioro neurocognitivo, afectivo y conductual.

Las cifras que se recogen en la literatura mundial son contradictorias, lo cierto es que el deterioro neurocognitivo está presente en un número importante de pacientes con un trastorno esquizofrénico, ya sea en las funciones ejecutivas (capacidad de abstracción y flexibilidad mental), la memoria (verbal, espacial y facial) e intelectual (lenguaje y espacial); por otra parte, se conoce que el desarrollo de la psicofarmacología ha permitido que muchos pacientes logren tener menos efectos adversos que producen habitualmente los neurolépticos y mejoren la calidad de vida, con una mayor integración a la sociedad.

A pesar de los múltiples intentos de establecer una clasificación que reúna los múltiples enfoques, los clínicos con Pinel, evolutivos según Keller, etiopatogénicos expuestos por Kraepelin, los matemáticos con los clúster, categoriales-dimensionales, organización neurológica según Jackson, respuesta al tratamiento y criteriosológicos referidos

por Kay y Andreasen, aún no se aprecia una clasificación que englobe el polimorfismo sintomático de este trastorno, por lo que cualquier tendencia a conceptualizarla y a establecer un agrupamiento de los síntomas más relevantes, nos servirá de mucha ayuda para establecer una correlación clínica-terapéutica, con la certeza de que en el futuro, al definirse las causas que lo originan, la visión hacia este complejo trastorno cerebral será más objetiva, estableciendo indisolublemente una unidad entre causa-clínica-terapéutica.

Resumiendo lo expuesto en este capítulo sobre los criterios clínicos en el trastorno esquizofrénico, expongo que el trastorno esquizofrénico clínicamente puede mostrarse con diferentes aristas:

1. Múltiples intentos de clasificación: el criterio etiopatogénico lo divide en esquizofrenias procesales y no procesales, y el criterio fenomenológico aprecia los síntomas de primer y segundo orden. También se dividen en primarios y secundarios, o positivos (tipo I) y negativos (tipo II); además de los criterios anteriores está el evolutivo, el cual hincapié en los estadios de la enfermedad.
2. En el trastorno esquizofrénico se presenta el llamado espectro esquizofrénico, el cual a pesar de no constituir un camino definitivo en la futura evolución hacia este trastorno, nos indica los patrones de personalidad premórbida que tiene el paciente.
3. El trastorno esquizofrénico se puede dividir en síntomas prodrómicos o de comienzo, instauración de los síntomas clínicos propiamente dicho o período de estado y, por último, el estadio final en que se ve implicado un número importante de estos pacientes.
4. Entre los síntomas prodrómicos, algunos autores consideran como características sospechosas los síntomas disfóricos no psicóticos, formas atenuadas de síntomas positivos, pensamientos extraños y mágicos, tendencia al ensimismamiento y aislamiento, timidez muy forzada, imaginación exagerada, conducta extravagante, chocante, inexplicable repentina pérdidas de interés. Se plantea que este período prodrómico puede durar entre va-

rios días y unas semanas, pero en ocasiones puede persistir por varios meses.

5. En cuanto al período de estado existen múltiples clasificaciones que tratan de explicar psicopatológicamente el trastorno, destacándose desde el punto de vista categorial la formulada por Emil Kraepelin, Eugen Bleuler, Kurt Schneider y, desde la perspectiva dimensional que trata de aglutinar todas las variantes en una entidad única, con dos dimensiones se destaca John Timothy Crow, Nancy Coover Andreasen, con tres dimensiones lo establece Peter F. Liddle en 1987, en 1996 Lenzenweger y Dworkin, conforman un modelo tetradimensional y por último en el 2009 investigadores como Nil Kaymaz y Jim Van Os, han planteado un nuevo modelo clínico de cinco dimensiones.
6. El Manual estadístico y enfermedades mentales (DSM-5) establece como síntomas principales ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento psicomotor groseramente anormal, incluyendo síntomas de catatonía y síntomas negativos. Los síntomas deben estar presente durante al menos seis meses.
7. La catatonía se muestra en la 5ta. versión del Manual estadístico y trastornos mentales, como una entidad mental que sale del contexto del trastorno esquizofrénico, en la que puede mostrarse su sintomatología en diferentes trastornos mentales, debido a otra condición médica, y la catatonía no especificada.
8. Establezco una visión personal en la que agrupo los complejos síntomas que encierra este trastorno, quedando conformados de la siguiente manera:
 - a) Trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad. (clasificación de Liddle), que incluye la esquizofrenia paranoide.
 - b) Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas afectivos:

- Sin distorsión de la realidad y síntomas inespecíficos en la conducta. Incluye todos los subtipos del trastorno esquizofrénico con cuadro depresivo-ansioso, y cuadros depresivos pospsicóticos.
 - Con distorsión de la realidad y síntomas inespecíficos en la conducta, que incluye el trastorno esquizofrénico paranoide y la esquizofrenia desorganizada.
- c) Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas inespecíficos en la conducta, que incluye todos los tipos de esquizofrenia.
- d) Trastorno esquizofrénico con predominio de un déficit cognitivo y de la voluntad, que incluye el trastorno esquizofrénico con predominio de un déficit cognitivo y de la voluntad, asociado a cualquier subtipo del trastorno esquizofrénico.
- e) Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas cinéticos:
- En fase agitada, que incluye esquizofrenia catatónica y otros subtipos del trastorno esquizofrénico que cursan con agitación psicomotora.
 - En fase estuporosa, que incluye esquizofrenia catatónica.
- f) Trastorno esquizofrénico en la que se presentan cuadros clínicos mixtos.
9. Realizar una exhaustiva evaluación clínica, en la que se recoja la mayor cantidad de datos posibles de los diferentes sistemas de nuestro organismo, precisando posibles enfermedades que pueden originar síntomas psiquiátricos; por otra parte se debe explorar las diferentes esferas psíquicas, a través del examen psicológico y examen psiquiátrico.
10. Antes de que se valore un posible diagnóstico de un trastorno esquizofrénico, se debe proceder a explorar los diferentes trastornos psiquiátricos o trastornos orgánicos que pudieran tener

manifestaciones clínicas semejantes a la que encontramos en el trastorno esquizofrénico.

11. Los pacientes con un trastorno esquizofrénico pueden tener en su evolución el siguiente desenlace en cuanto a su estadio final.
 - a) Remisión total de los síntomas psicopatológicos, sin deterioro neurocognitivo, afectivo y conductual.
 - b) Remisión total de los síntomas psicopatológicos, con poco deterioro neurocognitivo.
 - c) Remisión parcial de los síntomas psicopatológicos, con deterioro neurocognitivo y poca respuesta afectiva y conductual a los síntomas (actúan los síntomas de forma parásita).
 - d) No remisión de los síntomas psicopatológicos, con marcado deterioro neurocognitivo, afectivo y conductual.

Referencias bibliográficas

- [1] Bleuler M, Bleuler R. Books Reconsidered. Dementia praecox o der die gruppe der schizophrenien: Eugen Bleuler. British Journal of Psychiatry 1986; 149: 661-4.
- [2] Guimón J. Los límites del concepto de espectro en la esquizofrenia. Avances en Salud Mental Relacional 2005; 4(3): 4-6.
- [3] Huber G, Gross G, Schüttler R, Linz M. Longitudinal studies of schizophrenic patients. Schizophr Bull 1980; 4: 592-605.
- [4] Pichot P, López-Ibor Aliño Juan J, Valdés Miyar M. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Psiquiátrica Americana, 4ta ed. Barcelona, España: Editorial Masson, S.A; 1995. p 657- 61.
- [5] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association; 2013. p. 87-122.

- [6] Heinz Häfner and Kurt Maurer. Prodomal symptoms and early detection of schizophrenia. En: Maj Mario. Early detection and management of mental disorders. Chichester, England: Ed. John Wiley & Sons Ltd; 2005. p. 12
- [7] Bernardo M, Surgonà MG. Esquizofrenia y medicina de familia. Implicaciones en atención primaria. *Jano Extra* 2008 Oct; 1(714): 39-40.
- [8] Parnas J. Assortative mating in schizophrenia: results from the Copenhagen High-Risk Study. *Psychiatry* 1988; 51: 58-64.
- [9] Lalucat L, Anglés J, Aznar A, Bussé D, Carbonero M, Casañas R, “et al”. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Barcelona, España: Editorial Agència d’Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. p.17-9.
- [10] Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ. Mapping the onset of Psychosis: The Comprehensive Assessment of At Risk Mental States. *Austr New Zealand J of Psychiat* 2005; 39 (11-12):964-71.
- [11] Paul S Gerstein Paul S MD. Schizophrenia in Emergency Medicine [En línea]. 2010 [Citado 2011 May 16]; [3 pantallas]. Disponible en: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/805988-overview.htm>.
- [12] Pardo V. Trastornos cognitivos en la esquizofrenia, Estudios cognitivos en pacientes esquizofrénicos: puesta al día. *Rev Psiquiatr Urug* 2005 Jul; 69(1):71-83.
- [13] López Méndez E, Costa Cabanillas M. Desvelar el secreto de los enigmas despatologizar la psicología clínica. *Papeles del Psicólogo* 2012; 33(3):162-71.
- [14] Téllez Rincón G. Análisis de la estructura de dominios del síndrome del espectro esquizofrénico [Tesis de especialista]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2010

- [15] Lozano LM, Acosta R. Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. *Rev Med* 2009 Ene- Jun; 17(1): 88.
- [16] Fantin JC. Tratamiento farmacológico de los síntomas depresivos en la esquizofrenia. *Alcmeon, Rev Arg de Clín Neuropsiq* 2006 Marz; 12 (1): 24-50.
- [17] Fusar-Poli P, Politi P. Paul Eugen Bleuler and the birth of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1407.
- [18] Novella EJ, Huertas R. El Síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: Una Aproximación a la Historia de la Esquizofrenia. *Clín y Salud* 2010; 21(3):205-19.
- [19] Rojas Malpica C. Las vivencias tanáticas en la esquizofrenia y otros trastornos delirantes. *Rev de Neuro-Psiq* 2003; 66: 45.
- [20] Shorter E. *A Historical Dictionary of Psychiatry*. New York, Estados Unidos: Editorial Oxford University Press; 2005. p. 19-61.
- [21] Freyhan F. Eugen Bleuler Concept of the group of schizophrenias at mid-century. *Am J Psychiatry* 1958; 114(9):769-79.
- [22] Bleuler E. *Demencia precoz. El grupo de las esquizofrenias*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Hormé; 1960; p. 21-361.
- [23] Bleuler, E. La esquizofrenia (1926). *Rev de la Asoc Esp de Neuropsiq* 1996; 60, 663-76.
- [24] Kaplan Harold I, Sadock Benjamin J, Grebb Jack A. *Sinopsis de Psiquiatría VII ed*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1995. p 471-5.
- [25] Maj M, Sartorius N. Schizophrenia. En: PullCharles B. *Diagnosis of Schizophrenia: "Second ed"* Chichester, England. Editorial John Wiley & Sons Ltd; 2002. p .2-4.
- [26] Stotz-Ingenlath G. Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of Schizophrenia in 1911. *Medicine, Health Care and Philosophy* 2000 May; 3(2): 153-9.

- [27] Raskin DE. Bleuler and Schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 1975;127: 231-4.
- [28] Marconi J. El delirio y sus estructuras psicopatológicas. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2000; 38: 37-43.
- [29] Dörr O. Esquizofrenia, lenguaje y evolución (o las esquizofrenias como logopatías). *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38(1):3.
- [30] Schneider K. *Patopsicología Clínica*. Madrid, España: Editorial Paz Montalvo; 1975. p. 125-96.
- [31] Pull Charles B. Diagnosis of Schizophrenia. En: Maj Mario, Sartorius Norman. *Schizophrenia. Second "ed"*. Chichester, England: Editorial John Wiley & Sons Ltd; 2002. p. 22.
- [32] Rosen C, Grossman LS, Harrow M, Bonner-Jackson A, Faull R. Valor diagnóstico y pronóstico de los síntomas de primer orden de Schneider: un estudio longitudinal de 20 años de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. *Comprehensive Psychiatry* 2011; 52(19):126-31.
- [33] Berrios GE. «Positive and negative symptoms and Jackson». *Arc Gen Psychiatry* 1985; 42: 95-7.
- [34] Reynolds JR. «On the pathology of convulsions, with special reference to those children». *Liverpool Med Chir J* 1858; 2: 1-14.
- [35] Crow TJ. «Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine». *British Journal of Psychiatry* 1980; 137: 383-6.
- [36] Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: More than one disease process? *Br Med J* 1980; 280: 66-8.
- [37] Crow TJ. The two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizoph Bullet* 1985; 11: 471-86.
- [38] Saavedra V, A. Aspectos Clínicos Actuales de la Esquizofrenia. *Rev de Neuro-Psiq* 1997; 60 (Supl 1): 529-38.
- [39] Andreasen NC. "Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia". *Lancet* 1995; 346: 477-81.

- [40] Andreasen NC, Olsen S. Negative y positive schizophrenia. Definition and Validation. Arch Gen Psychiatry 1982; 39:789-94.
- [41] Andreasen NC, Carpenter WT. Diagnosis and classification of schizophrenia. Schizophr Bull 1993; 19: 199-214.
- [42] Andreasen NC, Flaum M. Schizophrenia: The characteristic symptoms. Schizophr Bull 1991; 17: 27-49.
- [43] Liddle PF. The Symptoms of Chronic Schizophrenia: a Re-examination of the Positive-Negative Dichotomy. British Journal of Psychiatry 1987; 151: 145-51.
- [44] Liddle PF. Schizophrenic Syndromes, Cognitive Performance and Neurological Dysfunction. Psychol Medicine 1987; 17: 49-57.
- [45] Felipe Donnoli Vicente. Esquizofrenia: Dimensiones y Psicopatología Clínica Alcmeón, Rev Arg de Clín Neuropsiq 1999 jun; 8 (1): 5-14.
- [46] Andreasen NC. The American concept of schizophrenia. Schizophr Bull 1989; 15:519-31.
- [47] Kay SR, Fizbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (RANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13 (2):261-76.
- [48] López- Ibor A, Juan J. Clasificación internacional de los trastornos mentales y del comportamiento: Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud, 10ed. Madrid, España: Editorial Meditor, S.A; 1992. p 115-25.
- [49] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association; 2013. p. 87-122.
- [50] Romero-Tapia AE, Escobar-Córdoba F. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de catatonía en emergencias médicas. Investigación en Salud 2006 Agost; 8(2): 112-7.

- [51] Castro López-Ginard H. *Psicopatología Clínica*, 1ra “ed”. La Habana, Cuba: Editorial Pueblo y Educación; 1983. p 11-127.
- [52] González Menéndez R. *Psiquiatría para médicos generales*. 2da “ed”. La Habana, Cuba: Editorial Científico- Técnico; 1988. p 13-32.
- [53] Vázquez- Baquero JL, Gaite L. Cuestionario (Glosario) para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría, versión 2.1. España 1994: Organización Mundial de la Salud. p 135-229.
- [54] Eguíluz I, Segarra R. *Introducción a la psicopatología* 2da “ed”. D.F, México: Grupo Ars XXI de Comunicación, S.L; 2007. p 89-253.
- [55] Villa Landa F. *Psicopatología Clínica*, Introducción Semiológica a la Psiquiatría, Número extraordinario. La Habana, Cuba: Revista del Hospital Psiquiátrico de la Habana; 1968. p 71-135.
- [56] Plaze M, Paillère-Martinot ML, Penttila J, Januel D, de Beaurepaire Renaud, Bellivier F, “et al”. “Where do auditory hallucinations come from?”—A brain morphometry study of schizophrenia patients with inner or outer space hallucinations. *Schizophr Bull* 2011; 37 (1): 212-21.
- [57] Figueres G, De Oleo Fulcar I, Méndez Y, Núñez SO, Sánchez Martínez F. Características de las ideas delirantes en pacientes esquizofrénicos en el hospital psiquiátrico Padre Billini. *Rev Med Dom* 2002 May-Agost; 63(2):216-9.
- [58] Apiquian R, Fresán A, Ulloa RE, García-Anaya M, Lóyzaga C, Nicolini H, “et al”. Estudio comparativo de pacientes esquizofrénicos con y sin depresión. *Salud Mental* 2001 Oct; 24(5): 25-9.
- [59] Calvo Leira M. Limitación en la participación social en pacientes diagnosticados de esquizofrenia desorganizada. *TOG (A Coruña)* [en línea] 2010; 7(11): [11 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.revistatog.com/num11/pdfs/caso1.pdf>. Consultado Abril 8, 2013.

- [60] Keefe RSE, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007; 33:912-20.
- [61] Keefe RSE. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 2008; 7:22-8.
- [62] Frankenburg Frances R. Schizophrenia Differential Diagnoses [En línea]. 2011 [citado 2011 May 16]. Disponible en: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/288259-differential.htm>

11

Tratamientos biológicos más usados en el trastorno esquizofrénico

Hasta mediados de la década de 1950, el tratamiento efectivo de las enfermedades psiquiátricas graves —que incluye la esquizofrenia—, se realizaba en condiciones sumamente desfavorables, ante la falta de drogas realmente activas contra estos padecimientos; solo se contaba con medios terapéuticos como la psicoterapia o la terapia convulsivante, llevadas a cabo mediante el uso de drogas como el pentilentetrazol (cardiazol), el shock insulínico o la corriente eléctrica (terapia electroconvulsivante). Esta última forma de tratamiento psiquiátrico tiene aún importantes aplicaciones cuando el diagnóstico y la indicación son correctos.

Uno de los mayores retos que tiene la terapéutica actual para mitigar o abolir la compleja sintomatología clínica del trastorno esquizofrénico, mejorar su calidad de vida y tratar de lograr la reinserción

a la sociedad, es precisamente su compleja etiopatogenia, en la cual están imbricados factores biológicos, psicológicos y sociales (capítulos 4 al 9). Es por eso que trataré en este capítulo de lograr un acercamiento a las estrategias terapéuticas que debe seguir un profesional ante este trastorno.

Sería obvio que el psiquiatra, frente a un paciente diagnosticado con un trastorno esquizofrénico, no precisara de los siguientes pilares para establecer un tratamiento eficaz:

1. Crear en la relación médico-paciente un ambiente de cordialidad, respeto y confianza mutua, para así lograr que el paciente manifieste aceptación ante los métodos terapéuticos empleados.
2. Tratar inmediatamente al paciente farmacológicamente, en concordancia con la sintomatología que predomine, estableciendo las estrategias terapéuticas (capítulo 13).
3. Utilizar de forma conjunta los psicofármacos y la psicoterapia en las modalidades que requiera el paciente, teniendo en cuenta la psicopatología clínica, su dinámica familiar y el contexto social en que vive.

El tratamiento del trastorno esquizofrénico se fundamenta en dos vertientes fundamentales, el farmacológico y la psicoterapia, ambos encaminados a lograr la resolutividad de los síntomas del paciente y el funcionamiento estable en sus relaciones interpersonales y sociales.¹⁻⁴

En este capítulo se expondrán los tratamientos biológicos más usados en el trastorno esquizofrénico.

Psicofármacos son los medicamentos que modifican las funciones psíquicas (psicopatología clínica), a partir de sus efectos en la química neuronal. A principios de 1950 Jean Delay (1907-1987), psiquiatra, neurólogo y escritor francés considerado el padre de la psicofarmacología,⁵⁻⁷ junto con J. M. Harl y Pierre Deniker, este último también psiquiatra francés, ensayó una molécula llamada clorpromacina, teniendo en cuenta el uso experimental de esta sustancia por Henri Laborit, el cual realizaba estudios con sustancias que pudiesen antagonizar los síntomas del estado de choque, surgiendo así el primero de los

antipsicóticos (en el argot psiquiátrico se identifican como neurolépticos, del griego *neuro*, “nervio”, y *lepto*, “atar”), cuyo descubrimiento fue accidental y logró una reducción considerable en la agitación y la agresividad de pacientes con un trastorno esquizofrénico.

En 1957 Delay elabora, junto a su asistente Pierre Deniker, una clasificación de las sustancias psicotrópicas, validada posteriormente por el Congreso Mundial de Psiquiatría (1961), en la cual distinguía las sustancias psicotrópicas en función de sus actividades sobre el sistema nervioso central, la cual sigue en uso hasta nuestros días, estructurándolo en tres grupos los psicofármacos: psicolépticos, psicoanalépticos y psicodislépticos. Son precisamente los psicolépticos, los fármacos encargados de reducir, atenuar o eliminar los síntomas del trastorno esquizofrénico. Por eso en este capítulo me detendré a explicar la acción de este grupo de psicofármacos.^{8,9}

Existen otras clasificaciones de neurolépticos, destacándose la que los divide en dos grandes grupos de antipsicóticos, los llamados clásicos o típicos que se caracterizan por bloquear los receptores postsinápticos dopaminérgicos D₂, noradrenérgicos, histaminérgicos y acetilcolinérgicos fundamentalmente, siendo eficaz en la reducción de los síntomas positivos, y provoca numerosos efectos secundarios (reacciones extrapiramidales e hiperprolactinemia), se ha visto que una ocupación del receptor D₂ a nivel estriatal de 65% - 70% se asocia con los efectos antipsicóticos, mientras que una ocupación mayor de 80% incrementa significativamente el riesgo de efectos extrapiramidales,^{5,10-13} y el segundo grupo, los llamados neurolépticos atípicos, poseen menor afinidad por los receptores dopaminérgicos y mayor afinidad sobre los receptores serotoninérgicos (5HT₂, 5HT₃, 5HT₁,...), los cuales son menos propensos a producir trastornos extrapiramidales y aumento de la prolactina, entre otros efectos adversos, siendo mas eficaz en el tratamiento de los síntomas negativos, y usado en los pacientes refractarios a la acción de los antipsicóticos típicos.^{5,14,15}

El desarrollo de la psicofarmacología moderna ha propiciado el advenimiento de nuevas moléculas, con mayor efectividad sobre la psicopatología de los trastornos esquizofrénicos y menos efectos ad-

versos; por otra parte, han surgidos otros psicofármacos con un tiempo de acción mayor, los llamados neurolépticos de depósito, los que normalmente se administran por vía intramuscular, no interfiriendo su absorción en aquellos pacientes que presenten dificultades gastrointestinales u otros que se niegan a mantener el tratamiento por vía oral.^{16,17}

Se suscribe el uso de neurolépticos en el trastorno esquizofrénico, en la fase maniaca de los trastornos afectivos, cuadros de excitación psicomotriz inducidos por las anfetaminas y la cocaína, demencias con o sin agitaciones; para mejorar el dolor crónico se ha indicado la levomepromacina, con buenos resultados y en el síndrome de abstinencia por alcohol son eficaces las benzamidas.

11.1 Interacciones

Los antipsicóticos pueden interactuar con múltiples fármacos y sustancias a diferentes niveles farmacocinéticos y farmacodinámicos, los antiácidos y los anticolinérgicos retrasan la absorción de los antipsicóticos, y estos a su vez pueden aumentar la absorción de otros fármacos como corticoesteroides y digoxina, según se potencie o se inhiba el sistema citocromo P-450 hepático.

Los hipnóticos, la carbamazepina, la fenilbutazona y la rifampicina potencian la actividad de los antipsicóticos, y van a ser inhibidos por los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, anticonceptivos orales y disulfiram; por otra parte aumenta sus efectos adversos, como la hipotensión los anestésicos, narcóticos, b-agonistas, b-bloqueantes, antidepresivos y antihipertensivos (no administrar fenotiacinas junto a inhibidores de la enzima de conversión), y la sedación del SNC, puede ser potenciada con la ingestión de alcohol, el uso antihistamínicos, hipnosedantes y antidepresivos.

11.2 Contraindicaciones

La mayoría de ellas son relativas, aunque según el contexto y la gravedad del momento puede etiquetarse de absolutas, entre ellas mencionaremos: epilepsia, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, porfiria aguda, miastenia gravis,¹⁸ enfermedad de Addison, insuficiencia hepática (evitar clorpromacina), cardiopatías (evitar tioridacina), enfermedad renal, glaucoma, infección severa (riesgo de mielod depresión), infección febril (mayor riesgo de discinesias tardías con fenotiacinas), antecedentes o presencia de depresión medular (evitar clorpromacina y especialmente la clozapina), desnutrición severa, senilidad avanzada, embarazo (sobre todo en el primer trimestre) y lactancia.

A pesar de los múltiples efectos adversos de estos medicamentos, no en todos los pacientes se aprecian manifestaciones secundarias, nos encontramos casos que a dosis máxima del neuroléptico, no presentan trastornos extrapiramidales en ninguna de sus manifestaciones, ni efectos indeseables en los diferentes aparatos de nuestro organismo; pero por la frecuencia que aparecen las reacciones adversas con el uso de los neurolépticos, muestro a continuación los que más se destacan.¹⁹

La sedación es un efecto secundario muy común de los antipsicóticos de primera generación (clorpromacina) y aunque puede manifestarse con el uso de los neurolépticos atípicos (clozapina, olanzapina y quetiapina); este efecto puede estar relacionado con los efectos antagonistas de estos fármacos sobre los receptores histaminérgicos, adrenérgicos y dopaminérgicos.^{5,20,21}

La sedación es más pronunciada en las fases iniciales del tratamiento, ya que con la administración continuada de estos fármacos la mayoría de pacientes desarrolla cierta tolerancia a los efectos sedantes; por otra parte, en los pacientes agitados es posible que los efectos sedantes de estos fármacos en la fase inicial del tratamiento tengan alguna ventaja terapéutica. La sedación persistente, como la somnolencia diurna y pasar más horas durmiendo de lo habitual, puede interferir con la función social, recreativa y laboral, por lo que

se recomienda reducción de la dosis diaria, la consolidación de dosis separadas en una dosis nocturna o el cambio del fármaco que este consumiendo en ese momento.²²

Anticolinérgica: está dada por el bloqueo de los receptores muscarínicos, apreciándose con más frecuencia, sequedad bucal, visión borrosa, dificultad para miccional, estreñimiento, ocasionalmente íleo paralítico, trastorno en la acomodación, aumento de la presión intraocular, por lo que se debe ser cuidadoso su uso en pacientes con glaucoma.^{5,18,20,23-24}

Nerviosa: está dada por sedación, siendo más pronunciada en las fases iniciales del tratamiento, ya que con la administración continuada de estos fármacos en la mayoría de los pacientes desarrolla cierta tolerancia a los efectos sedantes; además se puede presentar somnolencia, lentitud de respuesta a los estímulos, quietud motora, convulsiones, disminución de la capacidad para realizar movimientos coordinados, entre otras.^{5,22}

Endocrinas: con más frecuencia aparecen impotencia, disminución de la libido, pérdida de la eyaculación, hiperprolactinemia,^{5,18,20,23,25-28} e inhibición en la liberación de gonadotropinas FSH y LH, provocando una disminución de la producción de testosterona, estrógenos y progesterona; además, puede observarse amenorrea en la mujer y disminución del peso testicular en los hombres, ginecomastia, galactorrea y disminución de la liberación de ACTH, se puede ver interferida la liberación de somatotrofina y la hormona antidiurética.^{24,29}

Dentro de los efectos adversos más frecuentes de este sistema se encuentra el aumento de peso y la hiperglucemia, por lo que se debe establecer el control de estos factores de riesgo, midiendo el índice de masa corporal (peso/talla al cuadrado), primero al inicio de la terapia, luego cada mes durante seis meses y después trimestralmente por el resto del tiempo, que se utilicen medicamentos especialmente neurolépticos atípicos. Si el paciente aumenta de peso se puede trabajar coordinadamente con una nutricionista, estableciendo un régimen de ejercicios físicos que reduzcan el peso, pero si esto no es controlable se debe cambiar a otro medicamento; lógicamen-

te, todas estas medidas están apoyadas por un soporte psicosocial. La glicemia y el perfil lipídico se deben medir al inicio de la toma de algunos medicamentos atípicos (clozapina y olanzapina, principalmente) y una vez al año durante el tiempo que dure la terapia con estos medicamentos.^{15,21,22,27,30-37}

La diabetes mellitus tipo II y el gran aumento de peso que provocan los neurolépticos son de causa multifactorial; el bloqueo de diversos receptores a nivel central como periférico es una de las causas y está dada a que aumenta significativamente la actividad de la enzima AMP quinasa (AMPK) en el hipotálamo, región del cerebro que, entre otras funciones, regula el apetito por bloqueo de los receptores de la histamina H₁; estos dos elementos bioquímicos —el receptor de la histamina H₁ y la enzima AMP quinasa— están relacionados con la regulación de la ingesta de comida.^{15,28}

Cardiovasculares: se establece por el bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos, clínicamente se puede presentar hipotensión arterial postural, síncope, taquicardia y arritmias supraventricular, disminución de la contractilidad miocárdica, prolongación de la repolarización de intervalo QT.^{5,18,20,28} Entre los neurolépticos atípicos que producen estas alteraciones cardiovasculares se destacan clozapina, ziprasidona, risperidona, y entre los típicos está tioridacina, mesoridacina y pimocina.^{15,21,24,29,38,39}

Hematológicas: con más frecuencia se presenta agranulocitosis, propia del uso de la clozapina, requiriendo el conteo hematológico sistemático.^{5,20,24}

Reacciones alérgicas y dérmicas: se puede presentar con el uso de cualquier neuroléptico, aunque la ictericia colestática es más frecuente con el uso de fenotiacinas, puede aparecer en las cuatro primeras semanas del tratamiento, en la actualidad ha disminuido la frecuencia de ictericia; también la ictericia puede aparecer 24 semanas después de retirada la droga y las características de la intoxicación no depende de la dosis, puede acompañarse de fiebre, *rash* y eosinofilia, aunque también ha sido implicado un mecanismo tóxico directo.^{20,24}

Toxicidad neuroléptica: se produce más frecuentemente con el uso de los neurolépticos típicos que en los atípicos y está dado por la toxicidad de los metabolitos de los antipsicóticos en las mitocondrias celulares produciendo muerte neuronal, concentración de monoaminas en el citoplasma e inhibición de la respiración celular mitocondrial por una selectiva inhibición de la NADH: ubiquinona oxirreductasa.

Trastornos extrapiramidales: está dado por el bloqueo de la vía nigroestriatal. Siguen siendo los síntomas que más molestan a los pacientes con el uso de los neurolépticos, para mejor comprensión he dividido los trastornos extrapiramidales en:^{18,19,22,28,40-45}

Acaticia: el término literalmente significa no sentarse o una ausencia de la habilidad de sentarse (inmóvil). Fue acuñado por Lad Haskovic en 1902 para describir la tendencia “compulsiva” a sentarse y pararse de dos pacientes masculinos que él pensó —a tono con los tiempos— que sufrían de “histeria”; sin embargo, hubo descripciones más tempranas de un fenómeno similar sino idéntico realizada por Willis en el siglo XVII, y el americano George Beard incluyó una descripción reconocible de la acatisia, como parte de su síndrome de neurastenia.

La acaticia: se trata de un cuadro clínico generado por el uso de neuroléptico, caracterizado por la imposibilidad del paciente de permanecer quieto en un lugar, que recuerda a los síntomas ansiosos; en la acatisia aguda frecuentemente los pacientes parecen tensos, ansiosos y con altos niveles de estrés, existiendo un equilibrio entre las quejas objetivas y subjetivas.^{21,32,46-48}

En los estadios tardíos tienden a estar caracterizados por un declinar en la prominencia de lo subjetivo. Los pacientes pueden aún quejarse de inquietud —de hecho la queja más común es la inhabilidad para mantener las piernas tranquilas— y tales quejas pueden algunas veces ser amargas.

Entre los trastornos que pueden generar cuadros clínicos que se asemejen a la acaticia se encuentra:

Psiquiátrica: la agitación psicomotora.

Neurológicas: la enfermedad de Parkinson, síndrome de las piernas inquietas (ekbom), lesiones subtalámicas, neuropatías periféricas, mielopatías, miopatías, disquinesia tardía.

Estados de deficiencia : hierro y folato.

Estados metabólicos: hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, fallo renal crónico (diálisis), hipoglicemia.

Otros: embarazo, enfermedad vascular (incluyendo venosa).

Parkinsonismo: se caracteriza por un cuadro clínico similar al que se produce en la enfermedad de parkinson, como son los temblores, facies inexpresiva, rigidez, marcha a pequeños pasos y babeo, siendo producido por el bloqueo de los receptores D_2 en el sistema nigroestriatal; en estos casos el tratamiento que está indicado es la reducción de los antipsicóticos y seguir la estrategia que a continuación se muestra:

Estrategia terapéutica, ante los efectos discinéticos producidos por neurolépticos u otros medicamentos.

1. Precisar si el cuadro clínico que está presentando el paciente es debido a los efectos fisiológicos de los siguientes fármacos: fenotiacinas, tioxantenos, buterofenonas, antidepresivos tricíclicos, carbonato de litio, carbamazepina y amantadina, entre otros.

Continuación de la estrategia terapéutica, ante los efectos discinéticos producido por neurolépticos u otros medicamentos.

2. Una vez confirmado el fármaco que provoca estos síntomas el facultativo debe valorar si estamos en presencia de un cuadro de acatisia (imposibilidad de estar sentado), un parkinsonismo (temblores, facies inexpressiva, marcha a pequeños pasos y babeo) y los cuadros de mayor severidad clínica y peligro para la vida del paciente, como es el espasmo de la musculatura cervical, tortícolis espasmódico, opistótonos, trimus, dificultad deglutoria, crisis oculogiras y protrusión de la lengua.

3. Es bueno recordar que los fármacos anticolinérgicos disminuyen la acción de los neurolépticos, aumentando el neurotransmisor dopamina, la cual se encuentra "aumentada" en el trastorno esquizofrénico. Se ha constatado que la dosis de los neurolépticos no tiene una relación directa en la aparición de los síntomas discinéticos y que depende de la idiosincrasia del paciente con relación a los neurolépticos que toma. Si el paciente presenta una acatisia, se debe disminuirla dosis o cambiar el neuroléptico, asociándole un corrector benzodiazepínico (diazepán 10mg cada 8 horas, loracepam 2mg/8h o clonazepán 2mg/8h), o usar el propanolol (β bloqueador) de 10mg/8h a 20mg/8h.

4. Si presenta un parkinsonismo o un cuadro de mayor severidad se debe disminuir o suspender el neuroléptico e incorporar tratamiento con fármacos anticolinérgicos centrales según severidad del cuadro clínico, como: benztropina (0,5mg/efecto de 24 horas a 6mg/efecto de 24 horas), biperidilo im o iv (5mg inicialmente por vía iv administrados en 30 minutos, que pueden repetirse hasta un máximo de 20mg/día), posteriormente se puede pasar a la vía oral, de 2 - 6mg/día), orfenadrina (50mg/día a 100mg/día), prociclidina (10mg/día - 20mg/día), escopolamina (300 µg/día) o trihexilfenidilo (2mg/día a 15mg/día).

Si no mejora

5. Asociado al tratamiento anterior debe ir acompañado de hidratación, que puede ser la vía oral o la parenteral en dependencia de la gravedad del cuadro clínico, más vitaminas del complejo B.

Si no mejora

6. Establecer interconsulta con neurología para establecer diagnóstico que esté interfiriendo con una evolución favorable del paciente. Si mejora, buscar adherencia al neuroléptico, preferentemente un atípico u otro neuroléptico que no haya sido usado anteriormente, iniciando el tratamiento con dosis bajas y vigilar efectos extrapiramidales.

Los cuadros de distonías agudas pueden presentar complicaciones más graves que las descritas anteriormente producidas por el uso de neurolépticos, las más significativas son el espasmo de la musculatura cervical, tortícolis espasmódica, opistótonos, trimus, dificultad deglutoria, crisis oculogiras y protrusión de la lengua y el síndrome neuroléptico maligno (SNM), que fue descrito por Delay y Deniker en Francia, diez años después de la introducción en la terapéutica psiquiátrica de los neurolépticos.^{32,49-52}

Concepto: es un cuadro neurológico grave, como consecuencia del uso de los neurolépticos, aparece entre 24 horas y 72 horas, debido

al consumo de medicamentos que a continuación se muestra, con una duración de 5 días a 15 días, con riesgo eminente para la vida del paciente y que puede producir secuelas neurológicas y musculares. Fármacos que lo pueden producir:

- Fenotiazinas (ver clasificación de los neurolépticos).
- Tioxantenos (ver clasificación de los neurolépticos).
- Butirofenonas (ver clasificación de los neurolépticos).
- Imipramina.
- Desipramina.
- Protriptilina.
- Carbonato de litio.
- Fenzina.
- Amantadina.
- Carbamazepina.

Este síndrome, que tiene una incidencia de 0,4% a 2,4%, siendo más frecuente en los varones con un patrón de comportamiento más violento y por ende el uso de tratamientos más incisivos, es más frecuente entre 18 años y 40 años, asociado a un brote psicótico agudo, historia de alcoholismo y con el uso de neurolépticos de depósitos, antipsicóticos por vía oral o la combinación de neurolépticos con antidepresivos o sales de litio y pacientes con síndromes de naturaleza orgánica.²²

La aparición del SNM con antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona y quetiapina), tiene una incidencia menor en comparación con los antipsicóticos clásicos; no obstante, la clozapina ha sido usada en pacientes que han presentado un SNM por haloperidol con buenos resultados, debido a su mayor afinidad por los receptores D₄, lo cual parece que se debe a la combinación con litio o carbamazepina.⁵³

Existen dos hipótesis sobre la fisiopatología del SNM. La primera está relacionada con el aumento de la temperatura provocada por el bloqueo de la dopamina, que favorece la liberación de serotonina,

neurotrasmisor implicado en la termogénesis a partir de la estimulación en el hipotálamo. Es bueno recordar que la termorregulación está mediada por las vías noradrenérgicas y colinérgicas, por lo que el efecto anticolinérgico de los neurolépticos favorece el incremento de la temperatura al disminuir la sudoración, y en segundo lugar, la dopamina es el neurotrasmisor que influye en el control del tono muscular y de la termorregulación. La segunda hipótesis está relacionada con la similitud del SNM y la hipertermia maligna; se piensa que los neurolépticos pueden producir en el músculo esquelético un estado tóxico-hipermetabólico debido al aumento de calcio, provocando rigidez e incremento de la creatínfosfoquinasa (CPK).

Entre las manifestaciones clínicas más importante está el aumento de la temperatura entre 40 °C y 42 °C, sudoración, deshidratación, acidosis metabólica; por otra parte, se aprecian alteraciones cardiovasculares como aumento de la frecuencia cardíaca y arritmias, y elevación o disminución de la tensión arterial. La muerte por este síndrome puede ocurrir en 20 % de los pacientes y pueden aparecer complicaciones, hasta en 30 % de los casos, como disuria, incontinencia urinaria e insuficiencia renal, lo cual empeora el cuadro, debiéndose a que la mioglobinuria induce a una necrosis aguda tubular.^{50,54}

Entre las manifestaciones neurológicas puede observarse la rigidez (en tubo de plomo), que afecta los movimientos respiratorios y produce cianosis, taquipnea y disnea; además, se afecta la musculatura orofacial generando disartria, disfagia, sialorrea y alteraciones faciales, mientras que en la restante musculatura esquelética se aprecian movimientos cinéticos que recuerdan a la catatonía en el trastorno esquizofrénico. Además, en esta grave complicación neurológica se le pueden añadir alteraciones de conciencia, crisis oculogiras, opistótonos, corea, trismus, convulsiones y temblores.

El diagnóstico de SNM debe cumplir, según Levenson, tres criterios diagnósticos mayores: fiebre, rigidez muscular generalizada y rhabdomiolisis que se expresa con la elevación de la CPK, y dos criterios menores: taquicardia, anormalidad de la tensión arterial, taquipnea, alteración de la conciencia, diaforesis y leucocitosis.^{18,20,21,55}

Aunque los datos de laboratorio pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de SNM, no existe ninguno analítico patognomónico de este grave síndrome neurológico. Al realizar los exámenes de laboratorio se puede constatar leucocitosis entre 10 000/mm³ y 20 000/mm³, neutrofilia, elevación de la CPK por encima de 10 000 U/L, en uno de cada tres enfermos puede aparecer, aumento de las transaminasas y aldolasa; además, se aprecia mioglobinuria, hipernatremia o hiponatremia, descenso de las concentraciones de Fe⁺⁺, Ca⁺⁺ y mg⁺, e incremento de la fosfatasa alcalina y las proteínas en el líquido cefalorraquídeo; estos valores vuelven a la normalidad después de mejorar el síndrome.²⁰

La conducta que se debe seguir en el síndrome neuroléptico maligno es suspender los fármacos que pudieran originar este tipo de complicación neurológica. Posteriormente se debe disminuir la temperatura y reponer líquidos y electrolitos si existieran signos de deshidratación y desequilibrio ácido-base. Se deben monitorear las funciones respiratoria, cardíaca y renal, precisando el apoyo ventilatorio y el empleo de diálisis si es necesario debido a la insuficiencia renal.

El uso de anticolinérgicos en este síndrome ha sido discutido, ya que su uso es incapaz de prevenirlo y modificarlo una vez instaurado. Si el paciente no permite el uso de la vía oral, se administra: agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, amantadina), no se usan anticolinérgicos (puede empeorar el cuadro), bromocriptina (2,5mg) cada 8 horas por vía intravenosa y con dosis de mantenimiento de 10mg - 20mg cada 8 horas por vía oral, hasta apreciarse mejoría clínica. También está indicado el dantroleno sódico, cuyo nombre comercial es el Dantrium. Cada vial contiene 20mg de producto liofilizado que se suministra junto con 3 g de manitol e hidróxido sódico en cantidad suficiente para conseguir un pH de 9,5 al reconstituir con 60 ml de agua bidestilada estéril y apirógena (no emplear suero glucosado ni fisiológico, para evitar la precipitación). Es un derivado de la hidantoína que actúa bloqueando la liberación del calcio del retículo sarcoplásmico, por lo que produce una contracción del músculo esquelético, relajando la musculatura esquelética con acción periférica,

a dosis de 0,8mg/día - 2mg/día cada 6 horas por vía intramuscular, no sobrepasar los 10mg/día por espacio de 15 días. Se puede asociar diazepam hasta 100mg al día. Entre los efectos indeseables del dantroleno está hepatotoxicidad y debilidad causada probablemente por su efecto sobre el músculo esquelético; con frecuencia al empezar el tratamiento aparecen euforia, mareos, somnolencia y fatiga, aunque de forma transitoria.

Como neuroléptico para restaurar el tratamiento de esta enfermedad se usa la clozapina por su mayor afinidad de los receptores D_4 ; además, está indicada la terapia electroconvulsiva para corregir algunos signos del SNM en pacientes que se mantengan refractarios a los tratamientos antes expuestos.^{52, 56-58}

Sobre la discinesia tardía (DT), es el Dr. Sigwald y sus colaboradores quienes tuvieron el crédito en 1959 de publicar un reporte de cuatro casos de trastorno por movimiento orofacial que había permanecido persistente por más de 27 meses después de suspenderla medicación antipsicótica;⁵⁹ el término “discinesia tardía” apareció por primera vez en un artículo de Faurbye y colaboradores en 1964. Los autores comenzaron por describir los movimientos diskinéticos como “movimientos coordinados, involuntarios, estereotipados, rítmicos” y concluyeron que la discinesia tardía estaba “primero y sobre todo caracterizada por la ocurrencia de movimientos disquinéticos”. Sin embargo, ellos tenían una amplia comprensión de las fronteras del trastorno que podrían ser aceptables, concluyendo que además el temblor, los síntomas autonómicos podían ocurrir.²²

La DT se aplica a los movimientos involuntarios (tics, corea, atetosis/distonía, mioclonus, balismo), que suele ocurrir con el uso prolongado de neurolépticos, existiendo varias hipótesis sobre su origen. La primera se refiere al bloqueo dopaminérgico producido por los neurolépticos, que provoca proliferación de los receptores postsinápticos dopaminérgicos en el sistema nigroestriado.^{28,48,60-71} Los radicales libres que se generan en este proceso pueden causar daño irreversible, lo que podría ser la razón para el desarrollo de discinesias tardías en un número importante de pacientes. Se conoce que el bloqueo a lar-

go plazo de receptores de la dopamina por la administración de los antipsicóticos, aumenta la producción de la dopamina e incrementa la producción de radicales libres. Basado en esta observación, un incremento de radicales libres induce a un daño neuronal inducido por peroxidación lipídica y la apreciación de las manifestaciones de DT.^{72,73}

Existe evidencia creciente que indica que los neurolépticos que bloquean receptores betaadrenérgicos se han encontrado grupos de pacientes con DT, existiendo elevación plasmática de dopamina beta-hidroxilasa y actividad renina. Se ha reportado mejoría en la DT, gracias a drogas interactuantes con receptores noradrenérgicos tales como el propanolol y la clonidina.

Existe la teoría sobre el origen de la DT, como la denervación química crónica de las neuronas dopaminérgicas, en los núcleos de los ganglios basales y en la sustancia nigra, produciendo una sensibilización de estas neuronas, que se evidencia de varias maneras: incremento de la afinidad de los receptores postsinápticos dopaminérgicos, lo que da inicio a los signos clínicos de DT; además, existen otros agentes etiológicos entre los que se encuentran el daño de neuronas gabaérgicas, liberación de radicales libres tóxicos, aumento de mecanismos de conducción del K y participación del sistema inmunológico.

La segunda hipótesis se refiere a la interacción que se produce entre la serotonina, la cual actúa como un regulador de la dopamina. Hay evidencia de que un daño a nivel del núcleo rafe medio (estructura cerebral que sintetiza la serotonina)⁷⁴ y una modificación en la densidad de los receptores 5HT_{1A} y 5HT₂, provocan incremento de los movimientos involuntarios y la vulnerabilidad del paciente a la aparición de DT.⁷⁵⁻⁷⁸

La tercera de la hipótesis sobre el origen de la DT es la referente al ácido γ -amino Butírico (GABA), neurotransmisor de tipo inhibitorio. En modelos de animales se ha observado que el incremento de la actividad del GABA en el globus pallidus lateral induce parkinsonismo, mientras que la disminución en el segmento medial del globus pallidus

y en la zona reticular de la sustancia nigra se asocia con movimientos hiperquinéticos.^{69,75,79,80}

Otros de los sistemas de la neurotransmisión y tal vez el menos implicado, resulta el glutamato, por cuya inhibición de su actividad ha sido involucrado en las manifestaciones de DT, basado en los estudios que involucran a los modelos animales.⁸¹ En un experimento con tratamiento a base de memantine, un antagonista del receptor NMDA inhibió el desarrollo de los movimientos vacuo-masticatorios persistentes, inducidos por haloperidol postratamiento.^{82,83} También se conocen antagonistas de D₂ para inhibir la emanación del glutamato estimulada en el estriado.^{84,85}

Una disquinesia por suspensión puede ocurrir cuando los neurolepticos son suspendidos repentinamente después de un período prolongado de tratamiento; el cuadro clínico es usualmente idéntico al de la DT, excepto que los síntomas se resuelven espontáneamente en días o semanas. Está descrita la aparición de manifestaciones de disquinesia tardía en pacientes esquizofrénicos que nunca han recibido tratamientos con neurolepticos, lo que dificulta establecer en qué pacientes las manifestaciones disquinéticas son consecuencias del tratamiento.

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de un trastorno motor que causa movimientos involuntarios fundamentalmente en la parte baja de la cara, como gesticulación facial; relamerse los labios; pestañear los ojos; dar golpecitos con el pie; mover los dedos como si estuviera tocando el piano; mover rápidamente los brazos, piernas, o cuerpo; empujones pélvicos; gruñidos; suspiros; respiración ruidosa; movimientos oscilatorios de la mandíbula; masticación repetitiva; succionar; fruncir los labios; pestañear los ojos; sacar y apretar la lengua; y en otras ocasiones, sacudidas o retorcimiento de otras partes del cuerpo desaparece durante el sueño y se incrementa con el estrés. Se plantea que puede afectar entre 15 % y 20 % de las personas que toman medicamentos antipsicóticos de primera generación;⁸⁶ con el uso de neurolepticos atípicos el riesgo de padecer este trastorno es menor.⁸⁷

Entre los fármacos que pueden provocar este trastorno fundamentalmente están los antipsicóticos de primera generación o típicos, como haloperidol, flufenazina y trifluoperacina, así como los atípicos que tengan alta afinidad por los receptores D₂, como la risperidona;⁸⁸ existen otros medicamentos que predisponen la aparición de este trastorno, como cinarizina, flunarizina (silbelium) y la metoclopramida.

A continuación, las condiciones asociadas con los movimientos involuntarios (excluyendo el temblor):

Hereditarias: enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, corea benigna hereditaria, distonía musculorum deformans, esclerosis tuberosa, calcificación familiar de los ganglios basales, enfermedad de hallevorden-spatz, neuroacantocitosis.

Infecciosas: corea de Sydenham, encefalitis letárgica, HIV, encefalopatía espongiiforme, encefalitis viral, absceso, tuberculoma.

Metabólicas: hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, trastornos de los electrolitos (hiper/ hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesiemia), hiperglicemia, porfiria, trastornos neurometabólicos (síndrome de Lesch-Nyhan, trastornos en el almacenamiento lisosomal, trastorno de los aminoácidos, enfermedad de leigh).

Inmunes: lupus eritematoso sistémico, sacoidosis, enfermedad de Behcet, poliarteritis nudosa.

Tóxicas: abstinencia del alcohol, envenenamiento por monóxido de carbono, envenenamiento por metales pesados.

Vacuulares: infarto, hemorragia, malformación arteriovenosa, migraña.

Neoplasma: primaria y metastásica.

Trauma: daño cerebral cerrado, hematoma subdural/extradural.

Misceláneos: corea senil, esclerosis múltiple, enfermedad de parkinson, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistema, distonía idiopática de torción, trastornos de tics (incluyendo el síndrome de Gilles de la Tourette), distonía respondiente a la

L-DOPA, post-talamotomía, disquinecias oromandibulares de los dientes, manierismos/ estereotipias, embarazo (corea gravidarum).

El pronóstico de la DT es desfavorable, debido a que no existe actualmente tratamiento; no obstante, se debe indicar la reducción de la dosis de neurolépticos, para lo cual se puede asociar la vitamino-terapia (piridoxina) o vitamina E, el uso de neurolépticos atípicos con tenue efecto sobre los receptores D₂, benzodiazepinas como el diazepam o el clonazepam, propranolol, la clonidina y anticonvulsivantes como el ácido valproico, así como las técnicas de relajación y el movimiento intencional de las partes del cuerpo afectadas pueden incidir favorablemente en la mejora de este trastorno.⁸⁹

Además de lo expuesto anteriormente, la DT no tiene fármacos que favorezcan una mejoría clínica, por lo que la prevención primaria de la DT es la base para atenuar y evitar el curso de este trastorno e incorpora tres principios:

1. El primero es la limitación de las indicaciones para agentes agresores.
2. El segundo es la utilización conservativa en condiciones indicadas.
3. El tercero es la evitación de escenarios asociados con riesgo aumentado.

Con respecto a estudios realizados con el uso de anticolinérgicos, como benzhexol, benztropina, biperidona, orfenadrina, prociclidina, escopolamina o trihexifenidilo para el tratamiento de la DT inducida por neurolépticos, carece de consistencia para el uso beneficioso en este trastorno.^{88,90-92}

Se ha propuesto como tratamiento adicional para la DT:

Ansiolíticos: clonazepam (klonopin), lorazepam (ativan), buspirone (buspar).

Anticonvulsivantes: ácido valproico (depakine), gabapentin (neurontin) y levetiracetam (keppra).

Antagonistas β -adrenérgico: propranolol (inalderal).

Antihipertensivos: agonista $\alpha 2$ -adrenérgico, la clonidine (catapres).

Vitamina E: α -tocopherol en dosis 400 unidades/día - 1 200 unidades/día, y la vitamina B6.

Antagonista opioide: naloxone (narcan).⁹³

A modo de resumen, estos fármacos están asociados al desarrollo de los trastornos del movimiento:

Cuadro 11.1: Fármacos asociados al desarrollo de los trastornos del movimiento

Trastornos del movimiento	Frecuentes	Establecido pero infrecuente	Raramente documentado
Distonías agudas	Antipsicóticos clásicos Metoclopramida	Prorclorperazina IRSS Antidepresivos Amoxapina Antimaláricos Antihistamínicos	Tetrabenacina Acido mefanámico Oxatomida Flunarizina Cinarizina
Parkinsonismo	Antipsicóticos clásicos Metoclopramida Prolclorperazina Reserpina Tetrabenacina	Clozapina ISRS Antidepresivos: Amoxapina Antagonistas de los canales de CA Metildopa Petidina (meperidina) Toxinas: Manganeso	Fenitoína Sales de litio Citosina Arabinosido

Cuadro 11.1: Fármacos asociados al desarrollo de los trastornos del movimiento. (continuación)

Trastornos del movimiento	Frecuentes	Establecido pero infrecuente	Raramente documentado
		Cianida Disulfide de Carbón Abstinencia del alcohol	
Acatisia.	Antipsicóticos de primera generación. Metoclopramida Reserpina Tetrabenacina	Procloperazina. ISRS. Antidepresivos: Amoxapina Agonistas de la dopamina Flunarizina Cinarizina.	Etosuccimida. Metisergida. Antidepresivos tricíclicos
Diskinesias coreiformes	Antipsicóticos clásicos Metoclopramida Agonistas de la Dopamina: L-Dopa Apomorfina Bromocriptina Lisuride Pergolide Amfetaminas Metilfenidato	Antihistamínicos Procloperazina Anticolinérgicos Amoxapina Contraceptivos Orales Abstinencias del alcohol Fenitofina (toxicidad) Cocaína	Cinarizina. Solventes volátiles Carbamazepina (toxicidad) Sales de litio (toxicidad) Fenobarbital (toxicidad)

Cuadro 11.1: Fármacos asociados al desarrollo de los trastornos del movimiento. (continuación)

Trastornos del movimiento	Frecuentes	Establecido pero infrecuente	Raramente documentado
	Amantadina Pemolina Fenfluramina		
Diskinesias distónicas	Antipsicóticos clásicos Metoclopramida L-Dopa	Agonistas dopaminérgicos directos: apomorfina	Flunarizina Cinarizina Carbamazepina (toxicidad)
Diskinesias Tics	Agonistas indirectos de la dopamina	Agonistas directos de la dopamina. Antipsicóticos Standard.	Carbamazepina Agonistas de la dopamina Abstinencia en la enfermedad de Parkinson.
Diskinesias Mioclonos	L-Dopa Anticonvulsivantes (toxicidad)	Antidepresivos Tricíclicos Clozapina	
Temblores	Antipsicóticos clásicos Sales de litio Antidepresivos Tricíclicos. Abstinencia del alcohol L-Dopa Valproato de NA Amfetaminas	Antidepresivos tricíclicos Clozapina Amiodarona Ciclosporina A	

Cuadro 11.1: Fármacos asociados al desarrollo de los trastornos del movimiento. (continuación)

Trastornos del movimiento	Frecuentes	Establecido pero infrecuente	Raramente documentado
	Cafeína Hormona del tiroides Simpatomiméticos Esteroides Hipoglicemiantes Broncodilatadores		

Sobre la historia del descubrimiento de la clorpromacina, primer antipsicótico, se sabe que el investigador Henri Laborit estaba trabajando en el hospital militar Val de Grace, en las afueras de París, en el desarrollo de la hibernación artificial como una técnica anestésica y aparentemente no tenía conocimiento de la nombrada clorpromacina, cuando contactó con los laboratorios Rhone-Poulenc acerca de producir un derivado fenotiacínico más efectivo que la prometacina para añadir a su coctel lítico. Se sorprendió al saber que ya existía uno. Recibió sus primeras muestras de clorpromacina en junio de 1951 y en octubre fue capaz de reportar “el estado crepuscular” en que los pacientes entraban después de recibir su coctel con clorpromacina; en una reunión al mes siguiente pudo afirmar a un colega que la droga podía producir una verdadera lobotomía medicinal.

El descubrimiento de la clorpromacina dio origen a los neurolépticos de primera generación (APG). Así se ha visto que una ocupación del receptor D₂ estriatal de 65 % - 70 % se asocia con los efectos antipsicóticos,^{11,94} mientras que una ocupación mayor de 80 % incrementa significativamente el riesgo de efectos extrapiramidales, pensando a partir de este hallazgo que la etiopatogenia de la esquizofrenia se debía a un exceso de la actividad dopaminérgica. Contribuyó al desarrollo de las moléculas antipsicóticas y se centró en las que pro-

ducían un bloqueo sobre los receptores D₂, hasta que a principios de la década de 1990, con el advenimiento de la clozapina, surgen los neurolepticos atípicos o de segunda generación (ASG), cuya característica fundamental iba a estar dada por el bloqueo de los receptores serotoninérgicos, en comparación con el que ejercen sobre los receptores dopaminérgicos, mejorando los síntomas defectuales que acompañan a estos pacientes con este tipo de trastorno; posteriormente surgen los antipsicóticos, cuyo mecanismo de acción va a estar dado por ser agonistas parciales dopaminérgicos.

A continuación realizaré un bosquejo de los psicofármacos más usados en el tratamiento de este trastorno, sus características generales, mecanismos farmacológicos esenciales, efecto sobre las manifestaciones psicopatológicas, toxicidad y efectos adversos, presentación en el mercado mundial y la dosificación en la que alcanza su acción terapéutica.⁹⁵

11.3 Clasificación de los neurolepticos^{8,28,96}

11.3.1 Clásicos

Las fenotiacinas se dividen en alifáticas o promacinas, piperidinas y pipericinas.

Alifáticas o promacinas: cloropromacina, levomepromacina, ciamemazina, triflupromazina, promazina, acepromazina, ciamepromazina, clorproetazina, metoxipromazina, propiomazina.

Piperidinas: pipotiazina, propericiacina, tioridacina, mesoridazina, periciazina.

Pipericinas: trifluoperacina, flufenacina, perfenecina, proclorperacina, metofenacina, tioproperacina, metopimazina, butilpiperazina, dixirazina, tiopropazato, acetofenazina, butaperazina, perazina.

Butirofenonas: haloperidol, trifluoperidol, pipamperone, droperidol, triperidol, melperona, moperona, bromperidol, benperidol, fluanisona.

Difenilbutilpiperidina: fluspirileno, pimozide, penfluridol.

Tioxantenos: tiotixeno, flupentixol, zuclopentixol, clorprotixeno, clompentixol.

Benzamidas: sulpiride, sulfopiride, trapride, rimoxipride, sultoprida, veraliprida, levosulpirida.

Dihidroindolones: molindone.

11.3.2 Nuevos o atípicos

Benzamidas: amisulpride.

Benzisoxazole: risperidone, paliperidona, loperidona, lurasidona.

Benzisotiazolilpiperacinas: ziprasidona.

Dibenzoxacepinas: lozapina.

Dibenzodiacepinas: clozapina.

Thienbenzodiazepina: olanzapina.

Dibenzotiacepinas: quetiapina, clotiapina, metiapina, octoclotepina.

Arilpireridilindone: sertindole.

Dibenzo-oxepino pirroles : asenapina.

Otros neurolépticos atípicos: (inhibidor de la recaptación de norepinefrina) zotepina.

Quinolinona: aripiprazol o abilify, siendo un agonista parcial dopaminérgicos.

Las fenotiacinas fueron los primeros agentes utilizados con éxito en el tratamiento de las psicosis y los que inauguraron la era de la psicofarmacología; su núcleo fenotiazina consiste, desde el punto de vista químico, en dos anillos benzénicos unidos por un puente de azufre y otro de nitrógeno. Los derivados fenotiazínicos potencian la acción de los barbitúricos y analgésicos e interfieren la acción del centro termorregulador, con tendencia a la hipotermia.

Las fenotiacinas alifáticas tienen menor potencia sobre los receptores D_2 , por lo que sus efectos extrapiramidales van hacer moderados con respecto a los antipsicóticos incisivos; produce sedación e hipotensión ortostática, y puede incrementar el apetito y el peso; el uso de estas moléculas se puede asociar con dermatitis, baja el umbral convulsivo, dificultades sexuales por el efecto atropínico y bloqueador α_1 .

Cloropromacina es el primer neuroléptico descubierto, que fuera sintetizado en 1950 por Paul Charpentier, siendo publicado en 1952 por Jean Delay, y Pierre Deniker y Harl en 1952, describiendo una típica respuesta tranquilizante en un caso de excitación maníaca.⁹⁷ Su efecto está dado por su acción bloqueante sobre los receptores D_2 , α_1 , M_1 y H_1 . Es un derivado de las fenotiacinas, perteneciente al grupo de los alifáticos o promacínicos, comprobándose su acción antipsicótica (ideas delirantes, alucinaciones, entre otros); a partir de su uso, se mejoró la calidad de vida de los enfermos mentales, los cuales tenían como destino final el enclaustramiento permanente en manicomios.^{42,98-100} Otra de sus acciones sobre las manifestaciones psicopatológicas es producir sedación en cuadros de excitación psicomotriz (enfermedad bipolar), en que no esté presente una lesión estructural en el sistema nervioso central, pacientes con distorsión de la realidad, coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad severa, tratamiento de la porfiria intermitente aguda y también posee ligero efecto antiemético.¹⁰¹

Su vida media es de 8 horas a 35 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP1A2, CYP2D6 y en el CYP3A4.⁵

Entre sus efectos adversos está: somnolencia, sedación, trastornos extrapiramidales, pero en una proporción menor, respecto a otros APG; además puede producir retención urinaria, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, íleo paralítico, congestión nasal, hipotensión ortostática, taquicardia, galactorrea, ginecomastia, aumento de peso, hiperglucemia, convulsiones, agranulocitosis, eosinofilia, leucopenia, leucocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, reacciones de fotosensibilidad al sol; además va a inhibir los sistemas de respiración celular NADH-ubiquinona oxi-reductasa que protegen la función mitocondrial y puede tener un efecto neurotóxico, entre otras alteraciones colaterales.^{18,28,41,102}

Presentación: Thoracina, en forma de comprimidos de 10mg, 25mg, 50mg, 100mg y 200mg; cápsulas de 30mg, 75mg y 150mg; ampulas de 25mg/ml; viales de 25mg/ml y 10 ml; líquidos 10mg/5 ml y supositorios de 25mg y 100mg.²⁰

Dosis oral, en adultos: 150mg/día - 800mg/día.^{96,103}

Dosis parenteral: 25mg - 50mg cada 6 horas/día - 8 horas/día; no administrar más de 150mg/día.^{22,104}

Levomepromacina es un antagonista de los receptores D₂, α₂ y H₁, con acción menor sobre los M₁. Al igual que la anterior molécula, esta corresponde a las fenotiacinas y pertenece al grupo de los alifáticos o promacínicos, con poca acción antipsicótica (ideas delirantes, alucinaciones, entre otros), de todos los neurolepticos es el que mayor efecto sedativo presenta, por lo que es usada con mucha frecuencia en los pacientes que se requiera inducir el sueño, además posee ligero efecto antiemético, antipruriginosa, anestésico local y analgésica.^{28,100}

Su vida media es de 16 horas a 77 horas. Es raro que provoque trastornos extrapiramidales, pero con frecuencia puede aparecer hipotensión ortostática, bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia cardiaca, ictericia colestática con eosinofilia, leucopenia transitoria, erupciones maculopapulares, se ha constatado disminución del umbral convulsivo, discretos efectos anticolinérgicos, entre los que se manifiestan la sequedad bucal, retención urinaria, constipación, entre otras.^{18,41}

Presentación: Sinogan, comprimidos de 25mg y 100mg; gotas de 40mg/ml y ámpulas de 25mg/ml.⁵

Dosis oral, en adultos: 200mg/día - 300mg/día.⁹⁶

Dosis parenteral: 25mg - 50mg cada 6 horas/día - 8 horas/día.^{22,104}

Ciamemazina es un antagonista de los receptores D₂, α₂ y 5HT₂C, con acción menor sobre los M₁, H₁ y al igual que la anterior molécula corresponde a las fenotiacinas y pertenece al grupo de los alifáticos o promacínicos, con poca acción antipsicótica, mejora los síntomas cognitivos y negativos del trastorno esquizofrénico; además, posee efecto ansiolítico a dosis bajas.¹⁰⁰

Su vida media es de diez horas. Por el bloqueo de los receptores D₂, puede producir efectos extrapiramidales, incremento de la prolactina; por las acciones anticolinérgicas puede provocar sedación, visión borrosa, estreñimiento y sequedad bucal; además, el bloqueo de los receptores histaminérgicos provoca sedación e incremento de peso y el bloqueo de los receptores alfa₁ adrenérgicos puede causar mareos, vértigos, sedación e hipotensión.

Presentación: comprimidos de 25mg y 100mg; solución oral de 40mg/mL e inyectable de 50mg/5 mL. Dosis oral, en adultos: 50mg - 300mg por la noche, para la psicosis y 25mg - 100mg durante cuatro semanas para la ansiedad.

Dosis parenteral: 25mg/día - 100mg/día.

Las fenotiacinas piperidinas son los fármacos menos potentes; la más conocida es la tioridazina, no obstante la potencia de la acción antipsicótica, pudiera relacionarse con la intensidad de los efectos extrapiramidales.

Pipiotiazina es un representante de las fenotiacinas, perteneciente al grupo de las piperidinas; su acción la ejerce a partir del bloqueo de los receptores D₂, M₁, H₁, α₁. Su función es reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, posee también acción antiemética.

Su vida media es de 15 horas - 25 horas. Entre los efectos adversos se encuentra el anticolinérgico, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con glaucoma e hiperplasia prostática, sedación, puede producir síntomas extrapiramidales, prolonga el complejo QT, aumento de peso e ictericia colestática, entre otras.¹⁰⁰

Presentación: Lonseren-Piportil, comprimidos de 10mg y el Palmitato en ampulas de 25mg/1 ml y 100mg/4ml.

Dosis oral, en adultos: 10mg/día - 30mg/día.

Dosis parenteral (depósito): 1 ampula cada 30 días, dosis máxima de 200mg por administración.^{22,96,104-106}

Periciacina es una molécula de la familia de las fenotiacinas, del grupo de las piperidinas; su acción fundamental es reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, por lo que es un antipsicótico por excelencia.

Puede provocar efectos adversos, destacándose los cardiovasculares y antihistamínicos, los cuales son similares a la clorpromacina, pero con un mayor efecto antiserotoninérgico y un poderoso efecto sedante central, posee efectos anticolinérgicos y puede producir síntomas extrapiramidales.

Presentación: Neuleptil, comprimidos de 10mg, gotas a 1 % (cada 1 ml contiene 10mg de Periciazina) y 4 % (cada 1 ml contiene 40mg de Periciazina), Nemactil 10mg, gotas 40mg/ml.

Dosis oral en adultos: 60mg/día - 100mg/día, pudiendo llegar a una dosis máxima de 300mg al día, preferentemente en horario nocturno.²²

Tioridazina, tal vez sea el más conocido dentro del grupo de las piperidinas, actúa al igual que la mayoría de los antipsicóticos, bloqueando los receptores D₂, cuya acción fundamental es la sedación y reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, aunque esta función es de segunda elección en este trastorno.^{100,102}

Su vida media es de 26 horas - 35 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP2D6.

Como efectos adversos, produce escasos movimientos discinéticos; se plantea que tiene un efecto neutro sobre el umbral convulsivo,

por lo que se recomienda en pacientes con una lesión estática en el sistema nervioso central, han sido descritas la retención o falta de la eyaculación. Actualmente su uso está siendo cuestionado, debido a los trastornos en la repolarización cardiovascular (prolongación del intervalo QT, arritmias y muerte súbita);^{18,28,107-109} se ha descrito a dosis altas la retinopatía pigmentaria, su actividad anticolinérgica es casi nula, posee ligero efecto antiemético y bloquea los receptores alfa-adrenérgico; además puede incrementar la concentración sérica de gastrina, por lo que se ha prescrito como antiulceroso.

Presentación: Meleril, grageas de 10mg, 50mg y 100mg; gotas 30mg/ml; suspensión, 2mg/ml y Meleril retard en comprimidos de 200mg.

Dosis oral, en adultos: 600mg/día.

Forma retard: 100mg a 600mg, administrados referentemente por la noche.^{20,96,100}

Mesoridazina pertenece al grupo de las piperidinas, actúa al igual que la mayoría de los antipsicóticos, bloqueando los receptores D₂; además, bloquea los receptores M₁, H₁, α_1 . Su acción fundamental es la sedación y reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia

Su vida media es de 2 horas - 9 horas.

Como efectos adversos produce movimientos discinéticos, discinesia tardía, priapismo, galactorrea, amenorrea, ha sido descrito a dosis altas la retinopatía pigmentaria, además se apreciado mareos, sedación, sequedad bucal, estreñimiento, visión borrosa, disminución de la sudoración, disminución sexual, hipotensión e incremento de peso, prolongación del intervalo QTc, entre otros.¹⁰⁰

Presentación: Serentil o Lidanil, comprimidos de 10mg, 25mg, 50mg y 100mg; ampúlas de 25mg/mL y 1 mL y concentrado de 25mg/mL.

Dosis oral: 100mg/día - 400mg/día.

Dosis parenteral: 25mg/día - 200mg/día.

Las fenotiacinas piperacínicas son las fenotiacinas más potentes, cuya acción antipsicótica permite su uso crónico en pacientes esqui-

zofrénicos, no provocan hipotensión ortostática o su acción es muy pequeña en este sentido; los síntomas extrapiramidales son marcados, y tiene escasa acción sedativa.

Flufenacina es un representante fundamental de las fenotiacinas, con marcado uso dentro de las pipericinas, su acción fundamental es reducir de forma eficaz los síntomas psicóticos de la esquizofrenia (ideas delirantes, disgregación, alucinaciones, afecto discordante, entre otros), a partir del bloqueo de los receptores D₂; posee poco efecto sedativo, débil actividad bloqueante ganglionar, antihistamínica y antiserotoninérgica.¹⁰⁰

Su vida media en tabletas es de 13 horas - 58 horas.

Su vida media en ampulas es de 1 dosis de Decanoato de Flufenacina, de 6 días a 9 días y de 3 días a 4 días el Enantato de Flufenacina.

Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP2D6.

Como efectos adversos más frecuentes pueden aparecer síntomas anticolinérgicos (sequedad en la boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria), ictericia colestática, angioedema, mareos e íleo paralítico, síntomas extrapiramidales acentuados, que pudiera evolucionar hacia un síndrome neuroléptico maligno, entre otros efectos adversos. Además, es frecuente encontrar amenorrea, alteraciones de la libido, galactorrea, ginecomastia, aumento de peso e hiperglicemia y rara vez agranulocitosis.^{18,41,102}

Presentación: Flufenacina o Prolixín comprimidos de 1mg, 2,5mg, 5mg y 10mg; Modecate ampulas y Enantato de Flufenazina (moditen calidad) 25mg/ml.^{20,96,105}

Dosis oral, en adultos: 60mg/día.

Dosis parenteral (depósito): 1 ampula -2 ampula (25mg)/cada 15 días o 21 días.^{22,104}

Perfenacina es antagonista D₂, 5HT₂, H₁, M₁ y alfa1. Es el que tendría un perfil que más se acercaría a los atípicos, aunque el bloqueo D₂ es la acción predominante, perteneciente a las fenotiacinas y al grupo de las pipericinas, su acción fundamental es reducir los síntomas

psicóticos de la esquizofrenia (ideas delirantes, alucinaciones, entre otros), tiene acción antiemética, con poco efecto sedativo.^{28,97,110}

Su vida media es de 8 horas - 12 horas.

Preferencia en el citocromo P450, el 2D6.

Entre los efectos adversos más significativos, se puede producir síntomas extrapiramidales¹¹¹ y tiene acción antiemética, con poco efecto sedativo; como efectos adversos se puede constatar somnolencia, depresión respiratoria y convulsiones, hipotensión postural, taquicardia, sequedad en la boca o reducción de la salivación, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, estreñimiento, retención fecal, la retención urinaria; además por el incremento de la prolactina, han sido descrito galactorrea, aumento moderado de mama en las mujeres y ginecomastia en los hombres, entre otras.^{100,102}

Presentación: TRILAFON® Perphenazine comprimidos de 2mg, 4mg, 8mg y 16mg, y Decentán comprimidos de 8mg.^{5,96}

Inyección de 5mg/mL.^{105,112}

Dosis oral, en adultos: 1 comprimido cada 8 horas, no administrar más de 24mg/día, la dosis puede aumentarse a 64mg/día por vía oral por períodos cortos.²²

Dosis parenteral, inicialmente intramuscular: 5mg, puede repetirse la dosis cada 6 horas, máximo de 5mg/día (30mg/día)

Proclorperacina también es un derivado de las fenotiacinas, perteneciente al grupo de las pipericinas, cuya acción fundamental es reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia, se usa para tratar náuseas y vómitos.¹¹³

Su vida media es de 17 horas - 27 horas.

Puede producir síntomas extrapiramidales, erupción, desmayos y fuerte somnolencia.

Presentación: Stemetil comprimidos de 5mg, 10mg y 25mg; cápsulas de 10mg, 15mg y 30mg; solución de 5mg/ml

Dosis oral, en adultos: 15mg/día - 150mg/día.

Dosis parenteral, en adultos: 40mg IM/día - 80mg IM/día.²⁰

Metofenacina es un neuroléptico usado poco en nuestro medio, que pertenece al grupo de las piperidinas, cuya acción fundamental es reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia. Puede producir síntomas extrapiramidales.

Presentación: Frenolón comprimidos de 5mg.

Dosis oral, en adultos: 15mg/día - 45mg/día.

Tioproperezina, al igual que el fármaco anterior, no tiene un uso frecuente en nuestro arsenal terapéutico, pertenece al grupo de las piperidinas, su acción fundamental es reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia. Produce síntomas extrapiramidales.

Presentación: Majeptil comprimidos de 10mg.

Dosis oral, en adultos: 5mg 3 veces al día, dosis máxima de 40mg/día.

Trifluoperacina es un antipsicótico fenotiazínico, que se incluye en el grupo de las piperidinas, su acción la ejerce a partir del bloqueo de los receptores D₂, M₁, H₁, alfa-adrenérgica, su función fundamental es reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, se prescribe con buenos resultados en pacientes que se asocian síntomas afectivos, posee efecto desinhibidor por lo que se indica en pacientes con síntomas cinéticos con inhibición; tiene discreto efecto antiemético en dosis bajas.¹⁰⁰

Su vida media es de 7 horas - 18 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP1A2 y CYP2D6.

Puede producir síntomas anticolinérgicos marcados, así como síntomas extrapiramidales que pueden evolucionar a un síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, se ha descrito entre un 1% y 9% la ictericia colestática a veces con eosinofilia (durante el primer mes de tratamiento); además se han apreciado con su uso, leucopenia transitoria, fotodermatitis, erupciones maculopapulares, angioedema, mareo e íleo paralítico. Ha sido descrito somnolencia, debilidad muscular, sequedad bucal, visión borrosa, anorexia, ganancia de peso, edemas y confusión mental), bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva,

arritmia cardíaca, colapso, agranulocitosis (entre la cuarta y décima semana de tratamiento), entre otras.^{18,102}

Presentación: Stelazine comprimidos de 1mg, 2mg y 5mg; Leptazine entabletas de 5mg y 10mg.

Dosis oral, en adultos: 60mg/día.^{20,22,96,114}

Haloperidol es el representante y más usado en el grupo de las buterofenonas, con potente bloqueo del receptor D₂, teniendo marcado efecto sobre los cuadros clínicos que presenten excitación psicomotriz, asociado o no a una lesión estática del sistema nervioso central, en las esquizofrenias, cuadros maníacos; es el antipsicótico que presenta más riesgo de discinesia aguda^{29,102,115} y síndrome neuroléptico maligno, también posee actividad antiemética, anticolinérgica, sedante y bloqueante alfa-adrenérgica, se emplea como adyuvante del dolor crónico, los efectos antidopaminérgicos más periféricos explican su acción sobre náuseas y vómitos (zona quimiorreceptora gatillo) y el aumento de liberación de prolactina (a través de una inhibición de la actividad del factor de inhibición de la prolactina, PIF).

La vida media de la formulación oral es aproximadamente de 15 horas a 40 horas y la vida media del decanoato de halperidol es aproximadamente 3 semanas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP3A4.

Entre los efectos adversos han sido reportado depresión, sedación, sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento, agitación, somnolencia, insomnio, cefaleas, confusión, vértigo, convulsiones de tipo gran mal y aparente agravamiento de síntomas psicóticos; además se ha observado ictericia colestática a veces con eosinofilia (durante el primer mes de tratamiento), leucopenia transitoria, fotodermatitis, urticaria, erupciones acneiformes, erupciones maculopapulares, prurito, angioedema, insomnio, mareos e íleo paralítico. Entre los síntomas gastrointestinales, con más frecuencia aparecen las náuseas, vómitos, pérdida del apetito y dispepsia, se ha descrito el aumento de peso, hiperprolactinemia, que puede causar galactorrea, ginecomastia y oligo o amenorrea; por otra parte se han reportado muy pocos casos de hipoglucemia y síndrome de secreción inapropia-

da de ADH: por otra parte, en algunos pacientes se han apreciado, taquicardia e hipotensión ocasionales, prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares.^{18,28,41,100,116}

Presentación: Haloperidol Esteve, en forma de comprimidos de 0,5mg, 1mg, 2mg, 5mg y 10mg; en gotas, 2 ml (1mg/15 gotas); Haloperidol Prodes, comprimidos de 10mg y gotas 2mg/mL. Haloperidol Esteve en ampulas de 5mg/mL y decanoato de haloperidolen ampulas de 50mg a concentración de 70,5mg/mL y 100mg/ml a concentración de 141,04mg/mL.^{5,20}

Dosis oral, en adultos: 0,5mg/día - 2mg/día de 8 horas - 12 horas. Dosis máxima: 30mg/día.

Dosis parenteral: 2mg/día - 5mg/día de 4 horas - 6 horas, por 72 horas.¹⁰⁴

Dosis parenteral (depósito): 25mg/21 días - 150mg/21 días.^{22,96,105}

Como adyuvante en el tratamiento del dolor crónico: 0.5mg - 1mg 3 veces por día por vía oral, pudiendo ajustarse si fuera necesario.

Como antiemético, vómitos centrales: 5mg IV o IM y en la profilaxis de vómitos postoperatorios: 2,5mg - 5mg IV o IM al finalizar la cirugía.

En pacientes geriátricos el tratamiento deberá iniciarse con la mitad de la dosis para adultos y ajustarse de acuerdo con la respuesta.

En niños: 1 gota (0,1mg) cada 3 kg de peso corporal, 3 veces por día por vía oral; puede ajustarse en caso de ser necesario.¹⁰¹

Trifluoperidol es un antipsicótico perteneciente al grupo de las buterofenonas, que posee acción desinhibidora.

Entre sus efectos adversos produce aumento de peso, síntomas extrapiramidales y discinesia tardía entre otras.

Presentación: Triperidol, Trisedil, en forma de gotas 1 cc/1mg.

Dosis oral, en adultos: 3mg/día - 10mg/día.

Droperidol, pertenece al grupo de las buterofenonas, posee acción sedativa, solo se utiliza como anestésico en la neuroleptoanalgesia o neuroleptoanestesia asociado al opiáceo fentanilo.

Su vida media es de 6 horas - 8 horas.

Como efectos adversos, se describen sedación, hipotensión, y marcados síntomas extrapiramidales.¹⁰²

Presentación: Droleptam en forma de ampollas de 10 cc/50mg y gotas de 1mg/cc.

Dosis parenteral: 50mg IM/EV-100mg IM/EV.

Pipamperone pertenece al grupo de las butirofenonas, cuya acción fundamental es la reducción de los síntomas positivos del trastorno esquizofrénico, se emplea con mayor frecuencia en pacientes con trastornos de sueño y en cuadros de agitación.

Presentación: Dipiperon en forma de tabletas de 40mg.

Dosis oral, en adultos: 160mg/día - 320mg/día.

Los derivados de la difenilbutilpiperidina están relacionados químicamente con las butirofenonas, con una cadena de tres átomos de C, un anillo piperazínico y una estructura de dos anillos bencénicos, con un átomo de flúor, cada uno en el otro extremo de la cadena; son potentes neurolépticos, de acción prolongada, tienen una gran liposolubilidad y lipofilia, por eso, los lípidos del organismo actúan como depósito de estas drogas, con escasa excreción y larga duración.

Pimozide es un neuroléptico perteneciente al grupo de la difenilbutilpiperidina, estructuralmente relacionado con las butirofenonas, cuya acción fundamental es bloqueo de los receptores D₂, su surgimiento constituyó un avance en las presentaciones de acción prolongada (dosis única nocturna); sobre la psicopatología va a reducir los síntomas psicóticos que aparecen en el trastorno esquizofrénico, en otros trastornos psicóticos, y en el síndrome de Tourette 's.¹⁸

Su vida media es de 53 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP3A4 y menor medida CYP1A2.

Es poco sedante, puede producir vértigo, síntomas anticolinérgicos, se ha constatado aumento de peso, disminución de la libido, trastornos menstruales, ginecomastia, galactorrea, somnolencia, disminuye el umbral convulsivo, produce ligeros trastornos extrapiramidales, tiene acción antiemética y puede generar prolongación del intervalo

S-T (arritmias cardíacas),¹⁰⁹ en el sistema gastrointestinal puede aparecer anorexia, náuseas, diarreas.^{100,102}

Presentación: Orap en comprimidos de 1mg y Orap fuerte en comprimidos de 4mg.

Dosis oral, en adultos: 10mg/día - 20mg/día, administrar preferentemente antes de dormir.^{20,22,96}

Fluspirileno también pertenece al grupo de la difenilbutilpiperidina, se cree que estimula los receptores del ácido gamma-amino butírico (GABA) en el sistema reticular activador ascendente, puesto que el GABA es un neurotransmisor inhibitorio de la dopamina, la estimulación de los receptores gabaérgicos aumenta la inhibición y bloquea la excitación cortical y límbica, después de estimular la formación reticular del tallo cerebral, su acción fundamental es reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia; su descubrimiento dentro del arsenal terapéutico en el trastorno esquizofrénico, constituyó un progreso en las formas de acción prolongadas, puesto que su uso se establece cada 7 días.

Se debe tener en cuenta que este fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica, produciendo dependencia y síntomas de privación en el neonato; además se puede asociar náuseas, vértigo, cefalea, disartria, síntomas anticolinérgicos, entre otras.¹¹⁷

Presentación: Imap (Janssen de Alemania, Noruega, Suiza y McNeil Canadá) en ampulas de 2mg/cc y 4mg/2cc.

Dosis oral, en adultos: 2mg/semanal - 16mg/semanal.⁹⁶

El grupo tioxantenos deriva del remplazo del puente de N por un puente de C, manteniéndose la cadena lateral correspondiente.

Zuclopentixol es un representante del grupo de los tioxantenos, análogo de la perfenecina, su acción fundamental sobre los receptores D₂ y D₁, M₁, H₁, α₁, reduce los síntomas psicóticos de la esquizofrenia.^{28,100,118}

Su vida media para la formulación oral es de 20 horas.

Su vida media para el acetato es de 32 horas y para el decanoato es de 17 días - 21 días.

Entre sus efectos adversos, produce trastornos extrapiramidales, que puede llegar a ocasionar un síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía, cefalea, marcada somnolencia, astenia y confusión mental; ocasionalmente se aprecia síntomas anticolinérgicos, cardiovasculares, como taquicardia, hipotensión. Por otra parte, se ha descrito disfunción eréctil, anorgasmia, ginecomastia, hiperprolactinemia y aumento de peso.⁴¹

Presentación: Cisordinol comprimidos de 10mg, 25mg y gotas de 20mg/ml; Cisordinol acufase ámpulas de 50mg/ml y Cisordinol Depot (decanoato) ámpulas de 200mg/ml; existen otras presentaciones: Clopixol en forma de comprimidos de 10mg, 25mg/ml, gotas 20mg/ml; Clopixol acufhase de 50mg/ml, Acetato de Zuclopentixol en ámpulas de 50mg/96,119 y Clopixol depósito en ámpulas de 200mg y 500mg/ml.⁵

Dosis oral en tabletas o gotas, en adultos: 50mg/día - 150mg/día.

Dosis parenteral: de 50mg/48 horas - 72 horas - 150mg/48 horas - 72 horas.

Dosis parenteral (depósito): 200mg/cada 21 días - 500mg/cada 21 días.^{22,104,105}

Tiotixeno es un representante del grupo de los tioxantenos, análogo de la tioproperazina, cuya acción la logra bloqueando los receptores D₂, M₁, H₁, alfa1. Su función fundamental es reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia.

Su vida media es de 12 horas - 34 horas.

Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP1A2.

Entre sus efectos adversos puede producir somnolencia, aumento de peso, acatisia, distonía, parkinsonismo, ligera hipotensión y sedación; además, se puede constatar visión borrosa, estreñimiento y sequedad bucal, entre otros.^{41,100,102}

Presentación: Navane comprimidos de 2mg, 5mg y 10mg.²⁰

Dosis oral, en adultos: 15mg/día - 60mg/día.¹⁰⁰

Flupentixol es un representante del grupo de los tioxantenos, su acción fundamental es reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia a partir del bloquea los receptores de la DA, con alto grado de afinidad por los receptores D₂ y una afinidad moderada por los receptores D₁. También bloquea los receptores M₁, H₁, α₁.

Su vida media es de 35 horas.

Entre sus efectos adversos puede producir síntomas extrapiramidales durante la fase inicial del tratamiento, discinesia tardía en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo, se puede apreciar incremento de la prolactina, otras reacciones que se presentan usualmente son insomnio transitorio, especialmente cuando el paciente es cambiado de un neuroléptico sedante. Ocasionalmente, con las dosis elevadas puede ocurrir en el paciente un efecto sedante, y síntomas cardiovasculares aunque son muy raros. Además se puede apreciar visión borrosa, estreñimiento y sequedad bucal.^{100,120}

Presentación: Fluanxol comprimidos de 0,5mg, 3mg y Fluanxol LP depósito decanoato en forma de ampulas y bulbos de 20mg/ml y 100mg/ml.¹⁰²

Dosis oral, en adultos: 3mg/día - 9mg/día.

Dosis parenteral (depósito): 20mg/cada 21 días - 200mg/cada 21 días.^{98,100,105,120,121}

Sulpiride es un representante del grupo de las sulfamoilbenzamidias, cuya acción fundamental la ejerce sobre los receptores D₂, D₃, D₄; también tiene efectos noradrenérgicos, acetilcolinérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos y sobre los receptores del GABA, por lo que va a reducir los síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia, presenta ligera acción antiemética, sedante y desinhibidora.^{100,122,123}

Su vida media es de 6 horas - 8 horas.

Entre sus efectos adversos se encuentra somnolencia y sedación; frecuentes: sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria y estreñimiento. En ocasiones pueden aparecer galactorrea, amenorrea, ginecomastia,¹²⁴ mastalgia, incremento o reducción de la libido, hipotensión ortostática (más aguda e intensa tras la administración

i.m.), hipertensión, taquicardia (principalmente al aumentar la dosis rápidamente), bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, arritmia cardíaca, colapso, ictericia colestática a veces con eosinofilia (durante el primer mes de tratamiento), leucopenia transitoria, fotodermatitis, urticaria, erupciones maculopapulares y acneiformes, prurito, angioedema, insomnio, mareos e íleo paralítico, alteraciones extrapiramidales y discinesia tardía. Además esta molécula incrementa la concentración sérica de gastrina, por lo que se ha usado como antiulceroso.⁴¹

Presentación: Ansium Lesvi cápsulas de 50mg, asociado con 5mg de diazepam.

Digton comprimidos de 50mg, Digton forte comprimidos de 200mg.

Dogmatil cápsulas de 50mg, solución 5mg/ml y 25mg/5 ml, ampullas de 100mg/2 ml y Dogmatil fuerte en forma de comprimidos de 200mg.

Inyección intramuscular de 50mg y 100mg.

Dosis oral, en adultos: 400mg/día - 800mg/día.^{22,96}

Dosis parenteral, en adultos: 400mg/día - 800mg/día, durante las dos primeras semanas.

Tiaprida es un representante del grupo de las sulfamoilbenzamidias, cuya acción fundamental es reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia.

Su vida media es de 2,6 horas - 4 horas.

Puede producir alteraciones en la repolarización cardiovascular e hipotensión postural, somnolencia marcada y alteraciones anticolinérgicas como la inmensa mayoría de los neurolepticos.

Presentación: Traprizal en forma de comprimidos de 100mg, gotas de 12mg/ml y ampullas de 100mg/2 ml.

Dosis oral, en adultos: 800mg/día.

Dosis parenteral: 100mg/día - 200mg/día intramuscular o endovenosa, con dosis máxima de 800mg.

En el delirium tremens es recomendable una dosis entre 400mg/día - 1200mg/día en 4-6 administraciones por vía intramuscular o endovenosa.

Sultopride es un representante del grupo de las sulfamoilbenzamidias, al igual que el resto de los neurolépticos reduce los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, su efecto sedante lo hace un fármaco a tener en cuenta en los cuadros de intranquilidad y agitación.

Presentación: Barnetil comprimidos de 400mg.

Dosis oral, en adultos: 400mg/día - 1 200mg/día.

Molindone es un antipsicótico, representante que se deriva del radical dihidroindolones, cuya acción fundamental la ejerce sobre el antagonismo que produce sobre los receptores D₂, también tiene efectos noradrenérgicos, acetilcolinérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos, por lo que va a reducir los síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos de la esquizofrenia.¹²⁵

Vida media de 2 horas.

Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP2D6.

Entre los síntomas adversos se encuentra la acatisia, parkinsonismo y discinesia tardía, síntomas anticolinérgicos, náuseas, baja el umbral convulsivo, somnolencia, taquicardia, hiperprolactinemia asociado con amenorrea, galactorrea y ginecomastia; también se ha descrito eventualmente leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.^{41,100,102}

Presentación: Moban (molindone hydrochloride) comprimidos de 5mg, 10mg, 25mg y 50mg. Solución de 20mg/mL.

Dosis oral, en adultos: 40mg/día - 100mg/día.

11.3.3 Neurolépticos de segunda generación o atípicos

Su aparición constituyó una novedad en el tratamiento del trastorno esquizofrénico con síntomas negativos; la primera molécula en aparecer fue la clozapina en 1990, diferenciándose del resto de los neurolépticos existentes, debido a la escasa aparición de los síntomas extrapiramidales, de discinesia tardía y lo poco frecuente del aumento de la prolactina; además de apreciarse un efecto favorable sobre los síntomas negativos y neurocognitivos, este efecto superior se debe posiblemente a su antagonismo preferente por los receptores 5HT₂ sobre

los D_2 , estos neurolépticos no están excepto de efectos adversos significativos sobre la salud de los pacientes, a continuación se muestra las moléculas que más se utilizan para el tratamiento del trastorno esquizofrénico.^{19,95,126}

Lo novedoso de estas drogas es que mejoran la esfera cognitiva y reducen más efectivamente la hostilidad y la agresividad que pueden presentar los pacientes psicóticos, y son capaces de actuar sobre la esfera afectiva tanto en la manía como en depresión-ansiosa. Y lo particular, es la interrelación de los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos, dado que la serotonina a través de los receptores $5HT_2$, inhibe la liberación de dopamina a nivel de los ganglios basales; por otra parte los otros sistemas de neurotransmisores involucrados son el colinérgico y glutamatérgico, el primero interviene en la memoria y el segundo estaría estrechamente relacionado con el sistema dopaminérgico, cuyo desbalance o disfunción produciría síntomas psicóticos, por lo cual el uso de bloqueantes dopaminérgicos mejoraría la neurotransmisión glutamatérgica.

La clozapina se sintetizó en 1958 en Suiza, primeramente hubo escepticismo sobre este antipsicótico, debido a no cumplir con los efectos adversos extrapiramidales de los neurolépticos de primera generación, fueron Hippius y otros investigadores lo que cambiaron este criterio posibilitando el desarrollo de la clozapina en Alemania, luego la clozapina fue registrada en varios países de Europa, lamentablemente apareció un efecto adverso grave, cuando se reportó agranulocitosis durante el tratamiento con clozapina en 13 pacientes en Finlandia, de los cuales ocho de ellos habían muerto; a partir de ese momento, se llevaron a cabo controles hematológicos obligatorios, con un monitoreo cuidadoso del recuento celular de glóbulos blancos, confirmándose luego que la agranulocitosis producida por clozapina era reversible. La clozapina fue aprobada por la FDA en 1990 y este fue el inicio para la aprobación en otros países.

Janssen, en 1988, desarrolló un fármaco que combinaba el bloqueo dopaminérgico D_2 y del receptor $5HT_2A$, y surgió la risperidona, cuya venta en Estados Unidos se aprobó en 1994. Otro neuroléptico atípico,

la quetiapina, fue descubierta en 1984; posee un perfil farmacológico similar a la clozapina, pero más segura; farmacológicamente fue aprobada por la FDA en 1997 para el tratamiento de la esquizofrenia. La olanzapina recibió la patente en 1990.

El desarrollo de aripiprazol fue guiado por las hipótesis predominantes de la etiología de la esquizofrenia, basándose en el perfil farmacodinámico único de aripiprazol —actividad agonista parcial (en lugar de actividad antagonista completa) en ambos receptores D_2 y $5HT_{1A}$, y actividad antagonista completa en receptores $5-HT_{2A}$ —; se anticipó que el tratamiento con aripiprazol estaría asociado a disminución de cargas de actividad antagonista D_2 en vías mesocortical, nigroestriada y tuberoinfundibular, actividad asociada con algunos de los efectos adversos de agentes antipsicóticos típicos y atípicos. La molécula de aripiprazol fue descubierta en 1988 y fue aprobado en noviembre de 2002 para el tratamiento de esquizofrenia.

La ziprasidona fue desarrollada para tratar los síntomas positivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia, con mínimos efectos adversos y fue aprobada, en Estados Unidos en 2001. La ziprasidona intramuscular fue aprobada en la segunda mitad de 2002. Fue aprobado por la FDA, el aripiprazole en 2003; paliperidone en 2006; asenapine y iloperidone en 2009, y lurasidone en 2010.¹²⁷

Amisulpride es un representante del grupo de las benzamidas sustitutas, cuya acción fundamental se establece a través del bloqueo de los receptores D_2 y D_3 , con poca afinidad por los receptores D_1 o receptores no dopaminérgicos, su acción fundamental es la reducción de los síntomas psicóticos de la esquizofrenia, teniendo un efecto desinhibidor sobre los síntomas cinéticos de tipo estupuroso de esta entidad, recientemente se ha descrito el efecto bloqueador sobre los receptores $5-HT_7$, que actúa sobre los receptores del GABA, por lo va a reducir los niveles dopaminérgicos, por lo que es útil su uso en síntomas afectivos que están asociado al trastorno esquizofrénico; además esta molécula se une a los receptores dopaminérgicos, con acción pro-dopaminérgica mesocortical (mejora de los síntomas negativos de la esquizofrenia) con dosis menores de 200mg/día y acción

antidopaminérgica mesolímbica (mejora de los síntomas positivos de la esquizofrenia) con dosis mayores de 400mg/día.^{24,28,41,100,128-131}

Su vida media es de 12 horas.

Entre los síntomas secundarios que puede producir se encuentra la somnolencia, náuseas, estreñimiento; por otra parte por la moderada afinidad por los receptores D₂ estriatales y su preferencia de unión sobre los receptores D₂/D₃ de la corteza límbica podrían justificar su eficacia terapéutica y escasa tendencia a inducir síntomas extrapiramidales,^{15,132} discinesia tardía, hipotensión, bradicardia, prolongación del complejo QT, se describe el aumento de peso, aumento de la prolactina, asociado amenorrea, ginecomastia, entre otras alteraciones.

Presentación: Solian comprimidos de 50mg, 100mg, 200mg, 400mg y solución oral: 100mg/mL.

Dosis oral, en adultos: 400mg/día - 1 200mg/día en 2 tomas al día.^{5,22,96,104}

Risperidona es un representante del grupo de los benzisoxazole, cuya acción fundamental ejerce, a partir de su antagonismo en una mayor proporción sobre los receptores D₂ y 5H_{2A} y en menor proporción sobre los receptores α₁, α₂, H₁; de todos los neurolepticos atípicos es el que más semejanza posee con los neurolepticos clásicos.^{28,29,97,100,103}

Su efectividad está probada en la mejora de síntomas negativos y cognitivos, así como los síntomas positivos de la esquizofrenia, el trastorno bipolar, autismo y otros cuadros psicóticos.^{133,134}

Su vida media es de 3 horas y su metabolito la hidroxirisperidona de 20 horas - 29 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP2D6 y CYP3A4.

Entre sus reacciones adversas más importantes se encuentra los mareos, la hipotensión ortostática, taquicardia, prolongación del complejo QT, síntomas extrapiramidales marcados, que puede evolucionar a un síndrome neuroleptico maligno, a mediano o largo plazo puede provocar discinesia tardía, elevación de la prolactina, producir ginecomastia, galactorrea, trastornos menstruales, disfunción sexual, eyacu-

lación retrógrada, somnolencia y sedación, náuseas, vómitos, aumento de peso y diabetes mellitus entre otros efectos secundarios.^{18,24,35,41,102,109}

Presentación: Risperdal comprimidos de 0,25mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg, 4mg y 6mg; bucodispersable de 2mg y solución gotas de 1mg/ml y Risperdal Consta LP Janssen-Cilag, 1 jeringa de 12,5mg, 25mg, 37,5mg y 50mg.

Risperdal, comprimidos de 0,25mg, 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg y 4mg. También existe una solución Janssen-Cilag para administración oral de 1mg/ml.

Risperidona Ratiopharm, comprimidos de 0,25mg.

Risperidona Stada, comprimidos de 1mg, 3mg y 6mg.

Sedonia, comprimidos de 1mg y 3mg.

Arketin, comprimidos de 1mg, 3mg y 6mg.

Dosis oral, en adultos: de 8mg/día - 12mg/día.^{22,96,104}

Dosis parenteral: se utiliza 1 ampula de 25mg, 37,5mg o 50mg intramuscular cada 15 días; después de la inyección intramuscular, la liberación —principal controlada del fármaco empieza a partir de las 3 semanas, se mantiene entre las semanas 4 y 6, declinando hacia la semana 7, por tanto, se debe administrar suplemento de medicación antipsicótica durante las primeras 3 semanas del tratamiento con Risperdal (®) Consta. La risperidona de liberación prolongada administrada por vía intramuscular demostró seguridad, tolerancia y mejoría clínica sin producir inhibición psicomotora, luego de 6 meses se observó una mejoría progresiva en las relaciones interpersonales y el funcionamiento sociolaboral, lo que permitió que los pacientes adquirieran mayor autonomía.^{22,100,104,105,136-138}

Paliperidona es un metabolito activo de la risperidona, representante del grupo benzisoxazole, cuya acción fundamental lo ejerce su antagonismo en mayor proporción sobre los receptores 5H_{2A} y D₂, y en menor proporción sobre los receptores α₁, α₂ y H₁, su función más importante es la mejora de síntomas negativos y cognoscitivos, así como los síntomas positivos de la esquizofrenia.²⁸ No es metabolizado por las isoenzimas del citocromo P-450.

Su vida media de su metabolito de 23 horas. Su formulación galénica (esferas que contienen el producto de las que se libera progresivamente) permite mantener unos niveles plasmáticos estables durante las 24 horas.

Entre sus reacciones adversas más importantes están: mareos, cansancio extremo, cefalea, aumento de peso, priapismo, hipotensión ortostática, taquicardia, palpitaciones, prolongación del complejo cardiovascular QT, acatisia, síntomas extrapiramidales, síndrome neuroléptico maligno y discinesia tardía, puede aumentar la prolactina, con amenorrea, ginecomastia asociada, aumento de peso e hiperglicemia.^{100,102}

Presentación: Invega de liberación prolongada comprimidos de 1,5mg, 3mg, 6mg, 9mg y 12mg e Inveda de liberación prolongada en forma de comprimidos de 3mg, 6mg, 9mg, 12mg y 15mg e inyección 39mg, 78mg, 78mg, 117mg, 156mg, 234mg.

Dosis oral, en adultos, horario matutino: hasta 15mg/día, normalmente se toma una vez al día, preferentemente por la mañana.^{22,139}

Dosis de depósito: la inyección inicialmente 234mg el primer día; 156mg una semana mas tarde y debe ser administrada en el músculo deltoide. El rango de dosificación recomendado es de 39mg/mes a 234mg/mes; tras la segunda dosis, la dosis de mantenimiento mensual puede ser administrada en el deltoide o en el glúteo.¹⁰⁰

Iliperidona es un representante del grupo benzisoxazole; su acción fundamental lo ejerce su antagonismo en mayor proporción sobre los receptores 5H_{2A}, α_1 , D₃, afinidad intermedia sobre los receptores α_2C , D₂, D₄, y 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{2C} y 5HT₆, interviene sobre otros receptores α_2A , α_2B , β_1 , β_2 , M₁, M₅, H₁, D₁, D₅, colecistokinina A y B y el receptor 5HT₇.¹⁴⁰ Su función más importante es la mejora de síntomas negativos y cognitivos, así como los síntomas positivos de la esquizofrenia.

La vida media de su metabolito de 18 horas - 33 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP2D6 y CYP3A4.

Entre sus reacciones adversas más importantes están: mareos, somnolencia, cansancio, aumento de peso, hipotensión ortostática, taquicardia, palpitaciones, puede prolongar el complejo QT, acatisia, síntomas extrapiramidales, síndrome neuroléptico maligno y discinesia tardía, puede aumentar la prolactina, con amenorrea, ginecomastia asociada, aumento de peso e hiperglicemia y síntomas anticolinérgicos.^{100,102}

Presentación: Iloperidone RxFanapt (Novartis), en tabletas de 1mg, 2mg, 4mg, 6mg, 8mg, 10mg, 12mg.

Dosis oral: la dosis recomendada de inicio de iloperidona es de 1mg, 2 veces al día, con incrementos de 1mg en cada toma, hasta una dosis de 6mg a 12mg dos veces al día, hasta 12mg/día - 24mg/día.

Lurasidone es un antipsicótico, cuya acción la ejerce mediante su antagonismo de los receptores D₂ y 5HT_{2A}, 5-HT₇, D₁, D₃, α_{2A}, α_{2C}, H₁ y M₁; ejerce un agonismo parcial sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}.^{28,141-143} Su función más importante es la mejora de síntomas negativos, afectivos y cognitivos, este efecto tal vez se deba al bloqueo sobre los receptores 5HT₇, así como los síntomas positivos de la esquizofrenia.¹⁰⁰

Su vida media es de 18 horas - 31 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP3A4.¹⁴³

Toxicidad y efectos adversos: puede producir somnolencia, náuseas, vómitos, acatisia y distonía ligeras, hipotensión ortostática, aumento de peso, aumento de la prolactina, sedación, entre otros.¹⁰²

Presentación en el mercado mundial: Latuda en forma de tabletas de 40mg y 80mg.

Dosificación en la que alcanza su acción terapéutica: 40mg/día - 80mg/día. Se debe administrar con la comida.¹⁴³

Ziprasidona es un representante del grupo de los benzisotiazolilpiperacinas, cuya acción fundamental la ejerce su antagonismo en mayor proporción sobre los receptores 5H_{2A} y sobre los receptores 5HT_{2C}, 5HT_{1D}, D₂, α₁, α₂, D₁, H₁, poca afinidad a los receptores M₁, y un agonismo sobre los receptores 5HT_{1A}. Su función

más importante es la mejora de síntomas negativos y cognitivos, afectivos (ansiedad y depresión) así como los síntomas positivos de la esquizofrenia.^{28,29,97,100,103,144}

Su vida media es de 6 horas por vía oral y de 2 horas - 5 horas por vía intramuscular. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP3A4.

Entre sus reacciones adversas más importantes están: hipotensión ortostática, taquicardia, palpitaciones, prolongación del complejo QT en dosis por encima de 200mg/día, priapismo, somnolencia, aumento del apetito, agitación, cefalea, estreñimiento, sequedad bucal y escasos síntomas extrapiramidales, baja el umbral convulsivo, incremento de los niveles de prolactina con sus consecuencias secundarias; por otra parte ha sido comprobado, que en comparación con otros antipsicóticos atípicos, la ziprasidona tiene pocos efectos sobre el incremento de peso e incluso en estudios en donde se han cambiado a pacientes que estaban tomando otros antipsicóticos atípicos, se ha corregido el perfil de lípidos de los pacientes.^{24,41,102,109,145-148}

Presentación: Zeldox cápsulas de 20mg, 40mg, 60mg y 80mg; Geodon cápsulas de 40mg y 80mg, y Mesilato de ziprasidona trihidratado equivalente a 30mg de ziprasidona y después de la reconstitución con 1,2 ml de agua para inyectables, el frasco ampula contiene 20mg/ml.

Dosis oral, en adultos: 80mg 2 veces al día, la dosis de mantenimiento se estima de 20mg 2 veces al día.^{5,22,96,103,104}

Dosis parenteral: se recomienda dosis de 10mg/día - 40mg/día, administrándose 10mg cada 2 horas o 4 horas; no está definido su uso por más de 3 días.

Loxapina es un antipsicótico, representante del grupo de las dibenzoxacepinas, cuya acción fundamental la ejerce su antagonismo en mayor proporción sobre los receptores 5HT_{2A}, D₁, D₂, D₃ y α_1 ; su función más importante es la mejora de síntomas negativos y cognoscitivos y los síntomas positivos de la esquizofrenia.¹⁴⁹

Su vida media es de 4 horas por vía oral y 12 horas por vía intramuscular.

Entre sus reacciones adversas más importantes se encuentra la hipotensión ortostática, hipertensión, taquicardia, prolongación del complejo QT, somnolencia, sedación, visión borrosa, estreñimiento y sequedad bucal, agranulocitosis, dermatitis, alopecia, rubeosis facial, retinopatía pigmentaria, acatisia, parkinsonismo y discinesia tardía a mediano y largo plazo, incremento de la prolactina, entre otros.^{41,100,102}

Presentación: Loxitane en forma de 5mg y 10mg; además, el Desconex en forma de cápsulas de 5mg, 10mg, 25mg, 50mg, gotas de 25mg/mL y ampulas 50mg/mL.

Dosis oral, en adultos: 20mg/día - 100mg al día, la dosis máxima en un adulto joven es de 250mg al día.^{20,96}

Dosis parenteral: se recomienda dosis de 12,5mg/día - 50mg/día, administrándose cada 4 horas - 6 horas hasta 72 horas.²⁰

En los derivados de la dibenzodiazepina, el puente de S es remplazado por un puente de N = C y una estructura cíclica; tiene escasos efectos extrapiramidales: fatiga, mareos o hipertensión, taquicardia y convulsiones, que tienden a desaparecer lentamente con el uso.

Clozapina es un representante del grupo de las dibenzodiazepinas, su advenimiento en el año 1990, constituyó un paso de avance en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia, siendo la primera molécula que su mecanismo de acción estaba dada por el bloqueo de los receptores serotoninérgicos (5HT₂,...), por lo que se le llamó neuroléptico de segunda generación o atípico; ^{15,97,102,133} además produce bloqueo sobre los receptores 5HT_{2A}, 5HT₃, también ejerce su antagonismo en los receptores D₄, α₁, α₂, H₁, M, D₁, D₂ y D₃.^{28,100,103} Presenta un agonismo sobre el receptor 5HT_{1A}, lo cual podría contribuir a su eficacia contra la ansiedad, depresión y los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia.^{150,151}

El bloqueo de los receptores 5HT_{2A}, en la sustancia nigroestriatal, produce una disminución de serotonina, cuya función es inhibir la liberación de dopamina, al faltar la serotonina, porque se encuentra inhibida, se libera dopamina en la sustancia nigra, esta dopamina extra compite con el antipsicótico atípico para revertir el bloqueo de receptores D₂, lo que llevaría a una reducción de los síntomas

extrapiramidales y la discinesia tardía.²⁴ Su uso también está indicado en los pacientes con síntomas extrapiramidales producidos por el uso de otros antipsicóticos y en la enfermedad de Parkinson que cursa con síntomas psicóticos.¹⁵²

Como se explicó en el capítulo de neurotransmisión, en la esquizofrenia existe una hipofunción del receptor NMDA, situación que se traduce clínicamente por la eclosión de síntomas productivos, conociéndose que la clozapina bloquea el transportador de glicina, que es un coagonista requerido para la acción del glutamato, comportándose la clozapina como un agonista del receptor NMDA.¹⁵³

La clozapina es el antipsicótico de elección en el trastorno esquizofrénico refractario a otros neurolépticos.^{5,154-156}

Su vida media es de 8 horas - 12 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP1A2, CYP2D6 y el CYP3A4.

Entre sus reacciones adversas más notables están: leucopenia¹⁵⁷ y agranulocitosis entre un 2% y 4%, precedido por eosinofilia,^{98,158,159} se especula sobre la relación de la agranulocitosis con el haplotipo del subtipo HLA B38, por ser las familias de judíos Ashkenazi más sensibles a desarrollar agranulocitosis por clozapina y convulsiones, aunque este efecto adverso ha sido descrito en pacientes sometidos a este tratamiento en el resto de los países, es por eso que el laboratorio que la comercializó estableció la recogida de una muestra semanal de sangre para precisar el daño sobre las células sanguíneas, es por eso que la tabla siguiente muestra cómo se debe seguir el control del paciente en tratamiento con clozapina.

Cuadro 11.2: Control del paciente en tratamiento con clozapina

Recuento leucocitario	Granulocitos neutrófilos	Medidas
< 3500/mm ³		Control de recuento y fórmula leucocitaria
< 3500/mm ³	< 2000 - 1500/mm ³	Control 2 veces/semana de granulocitos y leucocitos

Cuadro 11.2: Control del paciente en tratamiento con clozapina. (continuación)

Recuento leucocitario	Granulocitos neutrófilos	Medidas
< 3000/mm ³	< 1500/mm ³	Retirar tratamiento de inmediato Monitorizar al paciente con recuentos hematológicos diarios
2000/mm ³	< 1000/mm ³	Ingreso hospitalario

Puede producir retención urinaria, sequedad bucal, hipotensión ortostática, hipertensión arterial, miocarditis,^{160,161} tromboembolismo venoso,¹⁶² somnolencia, confusión mental, aumento del apetito, produciendo un aumento de peso significativo que secundariamente puede originar diabetes mellitus, agitación, cefalea, estreñimiento y escasos síntomas extrapiramidales.^{24,41,102,127,163}

Presentación: Clozaril, Leponex comprimidos de 25mg y 100mg.

Dosis oral: en adultos conviene empezar la dosificación de forma gradual para mejorar la tolerabilidad; se inicia con 25mg/día - 75mg/día divididos en 2 tomas-3 tomas, seguidas de incrementos de 25mg/día a 50mg/día hasta llegar, en el curso de 2 semanas, a la dosis de 300mg/día - 500mg/día.^{5,22,104}

Olanzapina es un representante del grupo de las thienbenzodiazepinas, cuya acción fundamental la ejerce su antagonismo en mayor proporción en los receptores 5H_{2A} y sobre los receptores 5HT_{2C}, D₂, D₄, M, D₁, α₁, H₁;^{18,24,28,29,97,103,127,164} su función más importante la mejora de síntomas negativos y cognoscitivos, así como los síntomas positivos de la esquizofrenia, es coadyuvante del tratamiento de los trastornos bipolares.^{133,134}

Su vida media es de 34 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP1A2.

Entre sus reacciones adversas más importantes se encuentra la hipotensión ortostática, taquicardia, somnolencia, mareos, aumento del

apetito y de peso, hiperglucemia, y la posibilidad del desarrollo de una diabetes mellitus, estreñimiento, sequedad bucal, retención urinaria, acatisia, síntomas extrapiramidales marcados, se ha reportado eosinofilia y leucopenia en algunos pacientes, entre otras.^{41,100,102,165}

Presentación: Ziprexa se presenta en forma de comprimidos de 2,5mg, 5mg, 7,5mg, 10mg y Ziprexa velotab, comprimidos bucodispersables de 5mg y 10mg, presentación intramuscular de 5mg/mL, cada vial contiene 10mg.

Symbyax (combinación de olanzapina y fluoxetina) se recomienda en pacientes esquizofrénicos que se asocien con síntomas depresivos.

Dosis oral, en adultos: 10mg/día - 20mg/día.

Symbyax, en adultos: 6mg - 12mg de olanzapina/25mg - 50mg fluoxetina.^{5,96,103,104}

Y: se recomienda inicial una dosis de 5mg o 7,5mg, si el paciente no mejora se puede inyectar a las 2 horas, de 5mg a 10mg más, a completar una dosis total de 20mg al día por 72 horas.^{27,100,166}

Clotiapina es un representante del grupo de los dibenzotiazepinas, cuya acción fundamental lo ejerce su antagonismo en mayor proporción sobre los receptores 5H_{2A} y sobre los receptores M₁ y D₂; su función más importante es la mejora de síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia.

Entre sus reacciones adversas se encuentran la retención urinaria, sequedad bucal, sedación, somnolencia e insomnio, hipotensión ortostática, hipertensión, taquicardia, alteración del electrocardiograma, insuficiencia cardiaca congestiva, colapso, agranulocitosis, aumento de peso, síntomas extrapiramidales, excepcionalmente produce síndrome neuroléptico maligno, baja el umbral convulsivo, eleva la prolactina asociándose ginecomastia y galactorrea, entre otros.

Presentación: Etumina comprimidos de 40mg.

Dosis oral, en adultos: 120mg/día - 360mg/día.^{22,96}

Quetiapina es un representante del grupo de los dibenzotiazepinas, su acción fundamental lo ejerce su antagonismo en mayor proporción sobre los receptores 5HT_{2A}, H₁, y los receptores D₂, D₁,

α_1 , α_2 , y un agonismo sobre los receptores 5HT_{1A}. Su función más importante es la mejora de síntomas negativos, cognitivos, afectivos (manía, ansiedad y depresión), así como los síntomas positivos de la esquizofrenia.^{28,29,97,100,103}

Su vida media es de 7 horas y la forma de presentación prolongada de 18 horas - 22 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP3A4.

Entre sus reacciones adversas más significativas se encuentra la astenia, boca seca, rinitis, dispepsia, constipación, somnolencia, hipotensión ortostática, taquicardia, prolongación del complejo QT, somnolencia, agitación y escasos síntomas extrapiramidales, por lo que su uso está indicado en los pacientes que presenten extrapiramidalismo, asociado al uso de otros neurolepticos;¹⁵² por otra parte se ha evidenciado el incremento de los valores de la glicemia y la vulnerabilidad del paciente a presentar una diabetes Mellitus, entre otros efectos adversos se describe leucopenia, eosinofilia, aumento de las concentraciones de prolactina, colesterol y triglicéridos (hiperlipidemia), puede producir disminución del umbral convulsivo, entre otras.^{18,24,41,102,167,168}

Presentación, Seroquel (Astra Zeneca) comprimidos cubiertos de 25mg, 100mg, 200mg y 300mg y el Seroquel XR acción prolongada en forma de comprimidos de 50mg, 200mg, 300mg y 400mg.

Ilufren comprimidos de 25mg, 100mg, 200mg y 300mg.

Quetiapina Ratiopharm comprimidos de 28,8mg (en forma de fumarato), 112,5mg, 230mg Ratiopharm.

Dosis oral, en adultos: se incrementa la dosis, el primer día 50mg, el segundo día 100mg y el tercer día 200mg, repartidas 3 veces al día, con la posibilidad de cubrir una dosis máxima de 750mg al día.^{5,22,96,104}

Dosis de depósito, en adultos: se recomienda dosis diaria de 600mg, 1 hora antes de las comidas, pudiendo llegar hasta 800mg.

El **Sertindole** bloquea los receptores D₂, 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, α_1 , H₁, M₁, siendo un representante del grupo de arilpireridilindone, cuya función más importante es la mejora de síntomas negativos, cognitivos, afectivos, así como los síntomas positivos de la esquizofrenia.

Su vida media es de aproximadamente 3 días. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP2D6y CYP3A.

Entre sus reacciones adversas más significativas están: dispepsia, constipación y somnolencia; se caracteriza por producir muy pocos síntomas extrapiramidales y mínima elevación de prolactina, incluso a dosis elevadas; sin embargo, produce un alargamiento del espacio QT superior a los otros antipsicóticos. Se retiró cautelarmente para la evaluación definitiva de su posible toxicidad cardíaca ya que el número de muertes por esta causa era superior a los otros atípicos. Por otra parte se ha evidenciado el incremento de los valores de la glicemia y la vulnerabilidad del paciente a presentar una diabetes Mellitus.^{28,100}

Presentación: Serdolet comprimidos cubiertos de 4mg, 12mg, 16mg y 20mg.

Dosis oral, en adultos: 12mg/día - 20mg/día.⁹⁶

Asenapine (SAPHRIS) es un antipsicótico cuyo uso está validado para la administración por vía sublingual pertenece al grupo de las dibenzo-oxepino pirroles, y su acción la ejerce mediante su antagonismo de los receptores D₂ y 5HT_{2A}; tiene alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇, receptores dopaminérgicos D₂, D₃, D₄, y D₁; este neuroléptico va a tener moderada afinidad con los receptores histaminérgico H₁ y una afinidad apreciable con los receptores colinérgicos muscarínicos M₁.^{28,100} Está indicado en los pacientes esquizofrénicos, que cursan con síntomas positivos, negativos y deterioro cognitivo.¹⁶⁹

Su vida media es de 13 horas - 39 horas. Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP1A2 y CYP2D6.

Toxicidad y efectos adversos, hipersensibilidad a cualquier componente en la fórmula del SAPHRIS (asenapine), puede incrementar la incidencia de eventos cerebrovasculares (por ejemplo, ataque isquémicos transitorios), puede producir somnolencia, hiperprolactinemia, síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía; se puede constatar aumento de peso, hiperglicemia y diabetes mellitus.

Además, está descrito síncope e hipotensión ortostática, leucopenia, neutropenia y agranulocitosis, prolongación del intervalo QT; puede afectar la funcionabilidad hepáticas, por lo que su uso en pacientes con daño hepático está contraindicado.^{100,102}

No se han reportado efectos teratogénicos en fetos, cuyas madres han ingerido en los primeros tres meses de gestación.

Presentación: SAPHRIS tableta sublingual de 5mg y 10mg, y SAPHRIS tableta sublingual de 5mg y 10mg, con sabor de la cereza negra.

Dosificación en la que alcanza su acción terapéutica: se recomienda comenzar con 5mg SAPHRIS sublingual, repartidas 2 veces al día en la primera semana de tratamiento, para después continuar con 10mg SAPHRIS sublingual, repartidas 2 veces al día. Se recomienda evitar ingerir alimentos y líquidos 10 minutos después de la administración de SAPHRIS. El SAPHRIS aún no está aprobado en los pacientes con deterioro cognitivo, en los que estén asociados síntomas psicóticos.

Zotepina, cuya acción la ejerce a partir de su antagonismo de los receptores 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, D₂, D₃, D₁ y D₄, H₁, α_1 , es además un potente inhibidor de la recaptación de norepinefrina; su función más importante es la mejora de síntomas negativos, cognitivos, afectivos (depresión), así como los síntomas positivos de la esquizofrenia.^{29,100,170} Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP2A y CYP3A4.

Toxicidad y efectos adversos: puede producir insomnio, somnolencia, sedación, acatimia y distonía ligeras, hipotensión ortostática, prolongación del intervalo QT y puede producir un aumento de la frecuencia cardiaca, disminuye el umbral convulsivo, sequedad de boca, diarrea, constipación, disartria y aumento de peso. También puede ocasionar un aumento moderado de las transaminasas, hiperprolactinemia.¹⁰⁰

Presentación en el mercado mundial: Zoleptil, comprimidos de 25mg, 50mg y 100mg (Orion Pharmaceuticals).

Dosificación en la que alcanza su acción terapéutica: debe iniciarse con dosis de 75mg/día a 150mg/día repartidos en 3 administraciones.

Estas dosis pueden aumentar progresivamente hasta un máximo de 300mg/día. En los pacientes internados muy graves se puede llegar hasta un máximo de 450mg/día.

Agonista parcial dopaminérgicos, *Aripiprazol* (Abilify): constituye el primer neuroléptico de tercera generación; las manifestaciones del trastorno esquizofrénico no se basan en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos, logrando su efecto a través de un agonismo parcial de los receptores presinápticos dopaminérgicos, D₂ y D₃; esta acción presináptica ha sido medida tomando como base la capacidad que posee el aripiprazol de inhibir la actividad de la enzima tiroxina hidroxilasa; además posee un antagonismo postsináptico en D₂, y un agonismo parcial sobre los receptores 5-HT_{1A} y un antagonismo sobre los 5-HT_{2A}, α_1 -adrenérgicos y H₁ de la histamina.^{100,103,171-176} Su acción fundamental está relacionada con la mejora de todo el abanico sintomático del trastorno esquizofrénico (síntomas cognitivos, positivos y negativos de la esquizofrenia), y su uso también se indica en los pacientes que presentan síntomas extrapiramidales, asociado al uso de otros antipsicóticos.¹⁵²

Su vida media es de 34 horas por vía oral y de 75 horas por vía intramuscular.

Los procesos metabólicos son realizados en el citocromo P450, en el sustrato CYP3A4, CYP2D6.¹⁰²

Entre sus efectos adversos se encuentran, por el bloqueo de los receptores α_1 adrenérgicos, puede producir vértigo, sedación e hipotensión; por las acciones agonistas de los receptores D₂ en el estriado, náuseas, vómitos y efectos secundarios activadores. Además, esta molécula puede causar sedación, aumento de peso, cafolea, visión borrosa, taquicardia, reacciones alérgicas al fármaco, constipación, dificultad respiratoria, movimientos incontrolables en la cara y la lengua, entre otros.¹⁷⁷

Presentación: Abilify se presenta en comprimidos de 2mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 30mg, comprimidos bucodispensables de 10mg, 15mg, solución oral de 1mg/mL e inyección en forma de bulbos de 9,75mg/1,3 ml (7,5mg/ml).^{5,100}

Otros nombres comerciales: Abiligize, Irazem.

Dosis oral, en adultos: 30mg/día.^{22,96,104,178}

11.3.4 Antipsicóticos que se encuentran en fase de investigación clínica

En la actualidad están en fase de experimentación nuevas moléculas, que si bien su efecto sobre la psicopatología de estos trastornos está por comprobarse, resulta beneficioso contar con alternativas en el arsenal terapéutico. Entre ellas se encuentran:

- Agonista o antagonista del receptor D₁ dopaminérgico. Efecto reforzador de la función cognitiva en primates. Se sabe que en los pacientes con un trastorno esquizofrénico se ha encontrado un descenso de la unión al receptor D₁ en esquizofrénicos resistentes al tratamiento, y una correlación en el descenso de los receptores D₁ prefrontales y la severidad de los síntomas negativos y la alteración cognitiva;^{179,153} entre las nuevas moléculas se encuentra un agonista de los receptores D₁, el dihydrexidine (DAR-0100).¹⁸⁰
- Antagonista del receptor D₄ dopaminérgico. Existen evidencias suficientes de su eficacia, a partir del uso de clozapina, el cual provoca reacciones adversas como el aumento de peso, diabetes mellitus, agranulocitosis y convulsiones, provocando el retiro de este fármaco en el paciente; entre las nuevas moléculas en estudio, se encuentra el L-745,87015,153 y sonepiprazole (U101387).¹⁸⁰
- Un agonista parcial del receptor D₂, el 3- (3-hidroxifenil) -N-propylpiperidine.
- Antagonista o agonista parcial del receptor D₃ dopaminérgico, como el SB-277011.¹⁸¹
- Agonista 5HT_{1A}, como el 8-OH-DPAT.¹⁸¹
- Antagonista del receptor 5HT_{2C}, como el SB-242084.¹⁸¹

- Antagonista del receptor 5HT₆, el PRX-07034, el cual mejora la memoria y flexibiliza la cognición cerebral.¹⁸²
- Reguladores alostéricos positivos del receptor NMDA. Si la función disminuida del receptor NMDA se ha implicado en la fisiopatología de la esquizofrenia, entonces podríamos considerar a los fármacos que potencien la función del receptor NMDA como posibles agentes terapéuticos o como adyuvantes a los tratamientos antipsicóticos convencionales,¹⁵ por ejemplo, el LY2140023 monohidrato,^{42,153,183} y el LY379268 los cuales son agonista del receptor mGlu_{2/3},¹⁸¹ el LSP1-2111, el cual es un agonista del receptor mGlu₄,¹⁸⁴ el C57B1/6J, agonista del receptor mGlu₇.¹⁸⁵
- Los agonistas y antagonistas parciales/moduladores de los receptores AMPA podrían tener un efecto antipsicótico, y tendrían utilidad en el tratamiento de los déficit cognitivos en los que se sospecha una hipofunción del receptor NMDA (por ejemplo, el LY-293558 y GYKI 52.466) y ampakinas (por ejemplo, CX-516).
- La glicina es un modulador alostérico positivo y un co-agonista obligado del receptor NMDA, esta regulación alostérica representa una diana potencial para los fármacos que aumentarían la neurotransmisión mediada por el NMDA; por lo que agonistas del sitio de acción de la glicina, parecen ser eficaces en la reducción de los síntomas negativos y el deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia, por ejemplo, la glicina, D-serina, D-cicloserina y los inhibidores de la recaptación de la glicina, se sugiere que la inhibición de la recaptación de glicina podría representar una opción posible y factible para potenciar la neurotransmisión mediada por el receptor NMDA y, posiblemente, para el tratamiento de pacientes esquizofrénicos.^{15,42,153}
- Agonistas parciales de los receptores muscarínicos, entre los ejemplos de estas moléculas se encuentran de los receptores muscarínicos M₁/M₄ xanomeline agonistas muscarínicos y la

M₂/M₄ agonistas PTAC [(5R, 6R) 6 - (3-propiltio-1, 2, 5-tiadiazol-4-il) - 1-azabicyclo y BuTAC [(5R, 6R) 6 - (3-butylthio-1, 2, 5-tiadiazol-4-il)-1-azabicyclo, ha sido desmotrado que el Xanomeline tiene efectos positivos sobre los síntomas psicóticos y como cognitivas.^{15,153}

Después de analizar las diferentes moléculas antipsicóticas, vemos que a pesar del desarrollo de la psicofarmacología, aun no existe un neuroléptico que sea ideal; para que un antipsicótico sea ideal, debe reunir las siguientes características:

- Eficaz en todas las modalidades de síntomas (amplio espectro).
- Mejora en el funcionamiento social y la calidad de vida del paciente.
- Que sea una alternativa segura ante el fracaso de otros tratamientos.
- No produzcan efectos adversos, entre los que resultan más desagradables están los síntomas extrapiramidales, hiperprolactinemia, aumento de peso, hiperglucemia, somnolencia marcada, efectos anticolinérgicos periféricos centrales, entre otros.
- No ser proconvulsivante.
- No afectar las funciones de órganos (riñón, corazón, hígado, entre otros).
- No presentar interacciones farmacológicas.
- Precio asequible.

No tengo dudas que en el futuro inmediato y mediato el conocimiento de los factores que condicionan la aparición del trastorno esquizofrénico, posibilitará el desarrollo de nuevas moléculas que podrán incidir de forma favorable en la calidad de vida de estos pacientes, no obstante existen variantes de tratamientos que existen en la actualidad.

No debemos obviar que la terapia electroconvulsiva, técnica que su advenimiento en la tercera década del pasado siglo resultó un avance en el tratamiento de los trastornos psicóticos, depresiones, entre otros trastornos mentales, incidiendo favorablemente en la resolutividad parcial o total de los síntomas del trastorno esquizofrénico.

Terapia electroconvulsiva con relajantes musculares (TECA) es siempre un tratamiento de segunda elección en la esquizofrenia, y se indica tras el fracaso de los antipsicóticos; las indicaciones más frecuentes son: esquizofrenia catatónica, casos graves que cursan con intensa agitación, contraindicación de antipsicóticos (por la posibilidad de causar síndrome neuroléptico maligno), depresión con riesgo suicida y el trastorno esquizofrénico con síntomas depresivos, que no mejora con psicofármacos (anexos 4 y 5).

Innumerables han sido los intentos que han realizado los científicos, en el uso de múltiples tratamientos para tratar de mitigar parcial o totalmente los síntomas del trastorno esquizofrénico, consiguiendo resultados ambiguos; también se ha experimentado con suplementos nutricionales, como el ácido fólico, se puede administrar de 10mg a 20mg diarios los estudios han revelado que en aquellos que existía bajos niveles de esta vitamina y recibieron suplementos de esta sustancia mejoraron significativamente y su estancia en el hospital fue más breve, en comparación con los pacientes que no los recibieron; por otra parte ha sido estudiado en roedores que el déficit de vitamina D, puede incrementar la densidad del transportador de dopamina en los nucleos plutamen-caudado y accumbens.¹⁸⁶

El aminoácido como la glicina indicado a dosis de 0,8 gramos por 2,2 libras o kilo de peso corporal al día, durante 6 semanas, han sido reportados en varios informes de los pacientes esquizofrénicos que no tenían respuesta a la terapia con neurolépticos y el empleo este aminoácido, produjo una reducción de los síntomas psicóticos.

En cuanto a la dieta sin gluten ni lácteos se sugiere a partir de estudios que una dieta sin el gluten (una proteína del trigo y otros cereales), y en menor proporción la caseína, una proteína de la leche, pudiera ser la causa de la aparición de la esquizofrenia, pero los

estudios realizados son contradictorios y no existen resultados concluyentes sobre este tema.

Otro de los intentos de mejora de los síntomas de la esquizofrenia es el uso de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6 de cadena larga, importantes constituyentes del cerebro humano; existe evidencia de que las cantidades proporcionales de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y sus precursores son anormales en el cerebro de las personas con esquizofrenia en comparación con los controles. Una revisión sistemática de la biblioteca de Cochrane de los ECAs de pacientes con esquizofrenia y trastornos relacionados recibiendo un suplemento de ácido graso omega-3 más un antipsicótico observaron una mejora a corto plazo en la media de las puntuaciones del PANSS pero no evidencia de mejoría a largo plazo, por lo que los ácidos grasos omega-3 aún deben considerarse como adyuvantes experimentales en el tratamiento de la esquizofrenia.¹⁸⁷

Existe certeza sobre los beneficios de la actividad física en los pacientes esquizofrénicos, en el cual reduce el índice de agresividad y aumenta el desempeño social, este factor coadyuva en la evolución positiva de esta enfermedad, aun se necesita incrementar mas estudios.

Resumiendo el presente capitulo sobre los tratamientos biológicos más usados en el trastorno esquizofrénico:

1. El descubrimiento del primer antipsicótico (clorpromacina) alrededor de 1950, constituyó un paso importante en la búsqueda de disminuir o abolir la sintomatología psicótica de los pacientes esquizofrénicos y mejorar su calidad de vida y lograr su reinserción a la sociedad.
2. El tratamiento del trastorno esquizofrénico, se fundamenta en dos vertientes fundamentales, el farmacológico y la psicoterapia, ambos están encaminados a lograr la resolutivez de los síntomas del paciente y el funcionamiento estable en sus relaciones interpersonales y sociales.
3. En 1957 Delay elabora, junto a su asistente Pierre Deniker, una clasificación de psicofármacos, la cual está vigente hasta

nuestros días, y lo divide en tres grupos los psicofármacos: Psicolépticos, psicoanalépticos y psicodislépticos; es precisamente los psicolépticos los fármacos encargados de reducir, atenuar o eliminar los síntomas del trastorno esquizofrénico. Existe otra clasificación de neurolépticos que la divide en los llamados clásicos o típicos y los de segunda generación o atípicos.

4. Los efectos adversos de los neurolépticos, está dado por su acción sobre los diferentes receptores en las diferentes vías de los neurotransmisores, con más frecuencia aparece sedación, anticolinérgicas, endocrinas, cardiovasculares, hematológicas, reacciones alérgicas y dérmicas, toxicidad neuroléptica, y trastornos extrapiramidales, pudiendo aparecer desde un cuadro leve que es la acatisia, pasar a un parkinsonismo, instaurarse un síndrome SNM, que es una complicación neurológica grave y de no ser tratada puede llevar a la muerte o aparecer la DT, dado fundamentalmente por el uso o la supresión de los neurolépticos.
5. Los neurolépticos de primera generación mejoran fundamentalmente los síntomas positivos de la esquizofrenia, con marcados efectos adversos, como: sedación, anticolinérgicas, cardiovasculares, reacciones alérgicas y dérmicas, toxicidad neuroléptica y trastornos extrapiramidales, pudiendo aparecer desde un cuadro leve que es la acatisia, pasar a un parkinsonismo, instaurarse un síndrome SNM.
6. Los neurolépticos de segunda generación mejoran fundamentalmente los síntomas negativos, cognitivos y positivos de la esquizofrenia, entre sus efectos adversos se encuentran: sedación, endocrinas, cardiovasculares, hematológicas, reacciones alérgicas y dérmicas, toxicidad neuroléptica y trastornos extrapiramidales en menor escala.
7. Los antipsicóticos de depósito y liberación prolongada constituyó un adelanto en la forma de presentación de estas moléculas, incidiendo favorablemente en los pacientes que tienen difi-

cultades gastrointestinales y dificultades en llevar una adecuada adherencia de estos medicamentos por vía oral.

8. En el momento actual no existe un neuroléptico que sea ideal.
9. En un futuro inmediato y mediano y el conocimiento de la etiopatogenia de la esquizofrenia, se proyectarán nuevos antipsicóticos, que incidan favorablemente en este trastorno; entre los que se encuentran, los agonista o antagonista del receptor D_1 , antagonista del receptor D_3 , D_4 , agonista parcial del receptor D_2 , antagonista o agonista parcial del receptor D_3 , agonista $5HT_{1A}$, antagonista del receptor $5HT_{2C}$, $5HT_6$, reguladores alostéricos positivos del receptor NMDA, agonista del receptor $mGlu_{2/3}$, $mGlu_4$ y $mGlu_7$, agonistas y antagonistas parciales/moduladores de los receptores AMPA, agonistas parciales de los receptores muscarínicos, entre los ejemplos de estas moléculas se encuentran de los receptores muscarínicos M_1/M_4 xanomeline agonistas muscarínicos y la M_2/M_4 agonistas, entre otros fármacos que se encuentran en proyectos de investigación.
10. Además del uso de los antipsicóticos, existen técnicas no farmacológicas para mejorar los síntomas presentes en el trastorno esquizofrénico, como: TECA, uso de suplementos nutricionales, aminoácidos, de los ácidos grasos poliinsaturados y los beneficios de la actividad física.

Referencias bibliográficas

- [1] Morrison AP, Bentall RP, French P, Walford L, Kilcommons A, Knigh, A. Randomized control trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high risk individuals. *Brit J Psychiat* 2002; 43:78-84.

- [2] McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller TJ, Woods WS. The Prime North America randomized double blind clinical of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. Study rationale and design. *Schizophr Res* 2003; 61:7-18.
- [3] Haarmans M. Cognitive-behavioural therapy for individual recovering from a first episode psychosis. *Journal of Contemporary Psychotherapy* 2006; 36: 43-9.
- [4] Ruiz-Iriondo M, Salaberria K, Echeburúa E. Análisis y tratamiento psicológico de la esquizofrenia en función de los estadios clínicos. *Actas Esp Psiquiatr* 2013; 41(1):52-9.
- [5] Pérez Solá V, Pascual JC, Pérez Egea R. Antipsicóticos. En: Agüera Ortiz L, Alcoverro Fortuny Ó, Álvarez E, Aragüés M, Arango C, Arechederra Aranzadi JJ, "et al". *Manual de Psiquiatría*. Madrid, España: Editorial Ene Life Publicidad S.A. y Editores; 2009.p. 739-54.
- [6] Jean Delay. [En línea].2010; [2 pantallas]. Disponible en: URL: http://es.wikipedia.org/wiki/Jean_Delay.htm. Consultado Febrero 1, 2015.
- [7] Jean Delay. [En línea]. 2010; [4 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.euskomedia.org/aunamendi/43943.htm>. Consultado Febrero 1, 2015.
- [8] González Menéndez R. *Terapéutica psiquiátrica básica actual*. La Habana, Cuba: Editorial Ciencia Médicas; 1998. p 100-9.
- [9] Mazana JS, Pereira J, Cabrera R. Cincuenta años de clorpromazina. *Rev Esp Sanid Penit* 2002; 4: 101-13.
- [10] Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:538-44.

- [11] Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, DaSilva J, Houle S, "et al". High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 948-50.
- [12] Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forslund K, Pauli S, Halldin C, "et al". Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993; 33:227-35.
- [13] Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514-20.
- [14] Yodú Ferral N. Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. En: Morón Rodríguez F. *Farmacología clínica*. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias médicas; 2008. p.1-31.
- [15] Tajima K, Fernández H, López-Ibor JJ, Carrasco JL, Díaz-Marsá M. Tratamientos para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. *Actas Esp Psiquiatr* 2009; 37(6):330-42.
- [16] Kandel ER. En busca de la memoria: El nacimiento de una nueva ciencia de la mente. Buenos Aires, Argentina: Editorial Katz; 2007. p. 978-87.
- [17] Jones HM, Pilowsky LS. Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *British Journal of Psychiatry* 2002; 181: 271-5.
- [18] Calvo Barbado DM, Delgado Martínez I. *Formulario Nacional de Medicamentos*. 4ta "ed". La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p. 662-709.
- [19] De Irala C. Psicosis. *Butlletí de Farmaco vigilància de Catalunya* 2006; 4:13-4.

- [20] Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. 10ma "ed". Philadelphia, Estados Unidos: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2007.p.1042-52.
- [21] Bernardo M, Grazia Surgonà MG. Esquizofrenia y medicina de familia. Implicaciones en atención primaria. *Jano extra* 2008 Oct; 1 (714): 37-44.
- [22] Lalucat L, Anglés J, Aznar A, Bussé D, Carbonero M, Casañas R, "et al". Guía de práctica clínica sobre la esquizofrenia y el trastorno Psicótico incipiente. Barcelona, España: Edita: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. p.33-121.
- [23] Sørensen HJ, Jensen S, Nielsen J. Schizophrenia, antipsychotics and risk of hip fracture: A population-based analysis. *European Neuropsychopharmacology* 2013; 23: 872-8.
- [24] Fleischhacker WW. Pharmacological Treatment of Schizophrenia: A Review. En: Maj M, Sartorius N. Schizophrenia. London, England: Editorial John Wiley & Sons Ltd; 2002. p.75-118.
- [25] Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *Pharmacotherapy* 2009; 29:64-73.
- [26] Bushe CJ, Bradley A, Pendlebury J. Review of hyperprolactinaemia and severe mental illness. *Ann Clin Biochem* 2010; 47:292-300.
- [27] Haddad PM, Cecilia Brain C, Jan Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient related outcome measures* 2014; 5: 43-62.
- [28] Gibert Rahola J, Álvarez E, Baca E, Bobes J, Casais L, Cuenca E, "et al". Lo que siempre quiso saber de los psicofármacos y nunca se atrevió a preguntar. 4ta "ed". Madrid, España: Editorial Aula médica, formación de salud; 2011.p.682-772.

- [29] Leonard BE. *Fundamentals of Psychopharmacology*. Third Edition. London, England: Editorial John Wiley & Sons Ltd; 2003. p.255-94.
- [30] Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, "et al". Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-96.
- [31] Rodríguez-Artalejoa F, Bacab E, Esmatjesc E, Merino-Torresc JF, Monereod S, Morenod Basilio, "et al". Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin Barc* 2006; 127(14):542-8.
- [32] Méndez Blanca O, Fallas Teme K. Estudio cualitativo: Factores individuales, familiares y profesionales que inciden en la falta de adherencia al tratamiento en la esquizofrenia [Tesis de especialista en psiquiatría]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2008
- [33] Bhuvanewar C, Alpert J, Harsh V, Baldessarini RJ. Adverse endocrine and metabolic effects of psychotropic drugs. *CNS Drugs* 2009; 23: 1003-21.
- [34] Patel JK, Buckley PF, Woolson S, Hamer RM, McEvoy JP, Perkins DO, Lieberman JA. Metabolic profiles of second-generation antipsychotics in early psychosis: Findings from the CAFE study. *Schizophrenia Research* 2009; 111: 9-16.
- [35] Jin H, Meyer J, Mudaliar S, Henry R, Khandrika S, Glorioso DK, "et al". Use of clinical markers to identify metabolic syndrome in antipsychotic-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:1273-8.
- [36] Falissard B, Mauri M, Shaw K, Wetterling T, Doble A, Giudicelli A, "et al". Meteor study: frequency of metabolic disorders in patients with schizophrenia: focus on first and second generation and level of risk of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26:291-302.
- [37] Ohaeri JU, Akanji AO. Metabolic syndrome in severe mental disorders. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9:91-8.

- [38] Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360:225-35.
- [39] Kamphuis H, Arends J, Timmerman L, van Marle J, Kapert J. Myocarditis and cardiomyopathy: underestimated complications resulting from clozapine therapy (Dutch). *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 223-33.
- [40] Nasrallah HA, White RF. Esquizofrenia resistente al tratamiento. *RET, Revista de Toxicomanías* 2006; (49): 3-15.
- [41] Shiloh R, Stryker R, Weizman A, Nutt D, Shiloh R. *Atlas of Psychiatric Pharmacotherapy*. Second Edition. London, England: Taylor & Francis; 2006. p. 9-103.
- [42] López Gil J. Efectos de los antagonistas NMDA sobre la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatérgica en la corteza prefrontal. Mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos [Tesis doctoral]. Barcelona, España: Universidad de Barcelona; 2009
- [43] Peter F, Whitty PF, Owøye O, Waddington JL. Neurological signs and involuntary movements in schizophrenia: Intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophrenia Bulletin* 2009; 35 (2):415-24.
- [44] Whitty PF, Owøye O, Waddington JL. Neurological Signs and involuntary movements in schizophrenia: Intrinsic to and informative on systems pathobiology. *Schizophrenia Bulletin* 2009;35 (2): 415-24.
- [45] Scherle Matamoros CE, Pérez Nellar J, Tamargo Barbeito TO. Parkinsonismo inducido por neurolépticos. Caracterización clínica. *Rev Ecuatoriana de Neurología*. [Seriada en línea] 2009 Feb; 18 (1,2): [8 pantallas]. Disponible en: URL: http://www.medicosecuador.com/revecuatneuro1/vol18_No12_2009/articulos originales/parkinsonismo_inducido.htm. Consultado febrero 21,2011.
- [46] Zyss T, Banach M, Zieba A. Akathisia-diagnosis, pathophysiology and therapy (Polish). *Psychiatr Pol* 2009; 43: 387-402.

- [47] Kane JM, Fleischhacker WW, Hansen L, Perlis R, Pikalov III A, Assunção-Talbott S. Akathisia: updated review focusing on second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 627-43.
- [48] Koning JP, Vêhof J, Burger H, Wilffert B, Al Hadithy A, Alizadeh B, "et al". Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients. *Psychopharmacology* 2012; 219:727-36.
- [49] Delay J, Deniker P. Sur quelque erreurs de prescription des médicaments psychiatriques. *Bull mem soc med hosp Paris* 1965; 116(3): 487.
- [50] Viejo Llorente LF. Síndrome neuroléptico maligno. Análisis y seguimiento de 21 episodios [Tesis doctoral]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 1995
- [51] Martínez Hernández O, Montalván González G. Síndrome neuroléptico maligno. [Seriada en línea] 2006 [Citado 2011 Feb 21]; 28(3): [8 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202006/vol13%202006/tema05.htm>.
- [52] Humarán Fernández R, García Rey L, Véliz Barroso A, Díaz Valdés M, Gil Pérez P. Síndrome neuroléptico maligno. Algunas propuestas para un nuevo concepto y clasificación. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Seriada en línea] 1997 [Citado 2011 Feb 21]; 13 (3): [5 pantallas]. Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421251997000300001.htm.
- [53] Gonzalo Eymin L, Max Andresen H, Jaime Godoy F, Gabriel Rada G. Síndrome neuroléptico maligno y poliserositis en paciente usuaria de clozapina: una asociación infrecuente. [En línea]. 2007; [3 pantallas]. Disponible en: URL: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S003498872005001000012&script=sci_artext.htm. Consultado Febrero 21, 2011.

- [54] Tural U, Onder E. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64:79-87.
- [55] Levenson JL. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142:1137-45.
- [56] Kaplan Harold I, Sadock Benjamin J, Grebb Jack A. Sinopsis de Psiquiatría VIII "ed". Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1995. p. 2716.
- [57] Sádaba B, López de Ocariz A, Simón M. Avances en psicofarmacología. *Revista de medicina. Universidad de Navarra* 1996; 40: 50-62.
- [58] Caroff S, Mann S, Campbell E. Neuroleptic malignant syndrome. *Adverse drug react bull* 2001; 20(9): 799-802.
- [59] Sigwald J, Bouttier D, Courvoisier S. Neurological complications of neuroleptic medication. *Rev Neurol Paris* 1959; 100: 553-95.
- [60] Schelkunov EL: Adrenergic effect of chronic administration of neuroleptics. *Nature* 1967; 214: 1210-2.
- [61] Clow A, Jenner P, Marsden CD. Changes in dopamine-mediated behaviour during one year's neuroleptic administration. *Eur J Pharmacol* 1979; 57: 365-75.
- [62] Casey DE. Tardive dyskinesia-animal models. *Psychopharmacol Bull* 1984; 20: 376-9.
- [63] Casey DE. Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl. 9): 25-8.
- [64] Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT. Tardive dyskinesia in the ear of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. *Can J Psychiatry* 2005; 50:541-7.
- [65] Eberhard J, Lindström E, Levander S. Tardive dyskinesia and antipsychotics: a 5-year longitudinal study of frequency, correlates and course. *Int Clin Psychopharmacol* 2006 Jan; 21(1):35-42.

- [66] Lee J, Poon LY, Chong SA. Spontaneous dyskinesia in first-episode psychosis in a southeast asian population. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 536-9.
- [67] Go CL, Rosales RL, Caraos RJ, Fernandez HH. The current prevalence and factors associated with tardive dyskinesia among filipino schizophrenic patients. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009;15: 655-9.
- [68] Souza RP, de Luca V, Remington G, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL, "et al". Glial cell line-derived neurotrophic factor receptor alpha 2 (GFRA2) gene is associated with tardive dyskinesia. *Psychopharmacology* 2010; 210:347-54.
- [69] Greenbaum L, Alkelai A, Rigbi A, Kohn Y, Lerer B. Evidence for association of the *GLI2* gene with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. *Movement disorders* 2010; 25(16): 2809-17.
- [70] Carpenter WT. The facts of schizophrenia: A personal commentary. *Schizophrenia Research* 2011; 128: 3-4.
- [71] Valverde Eizaguirre MA. Una crítica a la teoría del déficit cognitivo de la esquizofrenia. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2012; 32 (115): 521-45.
- [72] Elkashef AM, Wyatt RJ. Tardive dyskinesia: possible involvement of free radicals and treatment with vitamin E. *Schizophr Bull* 1999; 25: 731-40.
- [73] Cadet JL, Perumal AS. Chronic treatment with prolixin causes oxidative stress in rat brain. *Biol Psychiatry* 1990; 28: 738-40.
- [74] Kulikov AV, Kozlachkova EY, Popova NK. Activity of tryptophan hydroxylase in brain of hereditary predisposed to catalepsy rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43: 999-1003.
- [75] Fibiger HC, Lloyd KG. Neurobiological substrates of tardive dyskinesia: the GABA hypothesis. *Trends Neurosci* 1984; 7: 462-4.

- [76] Kulikov AV, Kolpakov VG, Maslova GB, Kozintsev I, Popova NK. Effect of selective 5-HT_{1A} agonists and 5-HT₂ antagonists on inherited catalepsy in rats. *Psychopharmacology Berl* 1994; 114: 172-4.
- [77] Kulikov AV, Kozlachkova EY, Kudryavtseva NN, Popova NK. Correlation between tryptophan hydroxylase activity in the brain and predisposition to pinch-induced catalepsy in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 50: 431-5.
- [78] Kulikov AV, Avgustinovich DF, Kolpakov VG, Maslova GB, Popova NK. 5-HT_{2A} serotonin receptors in the brain of rats and mice hereditarily predisposed to catalepsy. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 50: 383-7.
- [79] Gunne LM, Bachus SE, Gale K. Oral movements induced by interference with nigral GABA neurotransmission: relationship to tardive dyskinesias. *Exp Neurol* 1988; 100(3): 459-69.
- [80] Thaker GK, Tamminga CA, Alphas LA, Lafferman J, Ferraro TN, Hare TA. Brain γ -aminobutyric acid abnormality in tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 522-9.
- [81] Andreassen OA, Jorgensen HA. GM1 ganglio side attenuates the development of vacuous chewing movements induced by long-term haloperidol treatment of rats. *Psychopharmacology Berl* 1994; 116: 517-22.
- [82] Meshul CK, Stallbaumer RK, Taylor B, Janowsky A. Haloperidol-induced morphological changes in striatum are associated with glutamate synapses. *Brain Res* 1994; 648: 181-95.
- [83] Andreassen OA, Aamo TO, Joergensen HA. Inhibition by memantine of the development of persistent oral dyskinesias induced by long-term haloperidol treatment of rats. *Br J Pharmacol* 1996; 9: 751-7.
- [84] Yamamoto BK, Davy S. Dopaminergic modulation of glutamate release in striatum as measured by microdialysis. *J Neurochem* 1992; 58: 1736-42.

- [85] Liou YJ, Wang YC, Chen JY. Association analysis of polymorphisms in the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit 2B (GRIN2B) gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007; 153(3), 271-5.
- [86] Tepper SJ, Haas JF. Prevalence of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1979; 40: 508-16.
- [87] Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? *Mov Disord* 2006; 21(5): 589-98.
- [88] Bai YM, Yu SC, Lin CC. Risperidone for severe tardive dyskinesia: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1342-8.
- [89] Bhoopathi PS, Soares-Weiser K. Benzodiazepinas para la discinesia tardía inducida por neurolepticos neurolepticos. *Biblioteca Cochrane Plus*. [Seriado en línea] 2008; 4(3): [50 pantallas]. Disponible en: URL: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=BCP&searchExp=Esquizofrenia&lang=es.htm>. Consultado Febrero 25, 2013.
- [90] Kinon BJ, Jeste DV, Kollack-Walker S, Stauffer V, Liu-Seifert H. Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients: a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28:985-96.
- [91] Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2000; 34:355-69.
- [92] Thema B, Srivastava V, Tiwari AK. Genetic underpinnings of tardive dyskinesias: passing the baton to pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2008;9: 1285-306.
- [93] Howland RH. Drug therapies for tardive dyskinesia. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2011; 49:13-20.

- [94] Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514-20.
- [95] Bonal J. *Farmacía clínica*. Madrid: Síntesis; 1999. p. 211-55.
- [96] González Menéndez R. *Terapéutica psiquiátrica integral*. 2da "ed". La Habana, Cuba: Editorial de Ciencias Médicas; 2008.p. 99-111.
- [97] Margolis RL. The choice of antipsychotics in schizophrenia. *Nature reviews— neurology* 2009 Jun; 5: 308-10.
- [98] Delay J, Deniker P, Harl JM. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale elective (4560 RP). *Ann Med Psychol (Paris)* 1952; 110:112-7.
- [99] Rosenbloom M. Chlorpromazine and the psychopharmacologic revolution. *Jama* 2002 Apr; 287 (14): 1860-1.
- [100] Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de Stahl*. Guía del prescriptor. 4ta "ed". Madrid, España: Editorial Aula médica, formación de salud; 2012. p.15-680.
- [101] González Hernández I, López Guerra R L, Hernández Parets M, Alfonso Hidalgo A, Arias Gallardo AI, Jiménez Hernández L. Neurolépticos en el tratamiento de la esquizofrenia paranoide del paciente hospitalizado. *Rev Cubana de Farmacia [Seriada en línea]* 2008 Junio; 42 (3). [3 pantallas]. Disponible en: URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475152008000300005. Consultado Febrero 21, 2011.
- [102] Baldessarini RJ. *Chemotherapy in Psychiatry: Pharmacologic Basis of Treatments for Major Mental Illness*. Third Edition. New York, USA. Springer; 2013. p.31-88.

- [103] Janicak Philip G, Davis John M, Preskorn Sheldon H, AydFrank J, Marder Stephen R, Pavuluri Mani N. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy, 4th Edition, Chicago, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.81-182.
- [104] Aznar Moya J A, Balanza Martínez P, Castillo Bueno M^a D, Martín García Sancho JC, Martínez Tudela I, Martínez-Artero M^aC, “et al”. Guía practica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental. Murcia, España: Servicio Murciano de Salud 2009. p.35-71.
- [105] Agid O, Foussias G, Remington G. Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: their role in relapse prevention. Expert Opin Pharmacother 2010; 11(14):2301-17.
- [106] Dinesh M, David A, Quraishi SN. Palmitato y undecilenato de pipotiazina de depósito (depot) para la esquizofrenia. Biblioteca Cochrane Plus. [Seriado en línea] 2010;8 (4):[2 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www2.cochrane.org/reviews/es/ab001720.html>. Consultado Febrero 21, 2011.
- [107] Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. J Clin Psychopharmacol 2003 Feb; 23(1):58-77.
- [108] Fenton M, Rathbone J, Reilly J, Sultana A. Tioridazina para la Esquizofrenia. Biblioteca Cochrane Plus. [Seriado en línea] 2007 Mayo; 8 (4): [95 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.updateoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD001944>. Consultado febrero 21, 2011.
- [109] Frankenburg FR. Schizophrenia treatment and management. 2011; [9 pantallas]. Disponible en: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/288259-treatment.htm>. Consultado Enero 26, 2015.

- [110] Hartung B, Wada M, Laux G, Leucht S. Perfenazina para la esquizofrenia. Biblioteca Cochrane Plus. [Seriada en línea] 2010 Nov; 8 (4):[3 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www2.cochrane.org/reviews/es/ab003443.html>. Consultado Febrero 21, 2011.
- [111] Henao JP, Peperzak KA, Lichvar AB, Orebaugh SL, Skledar SJ, Pippi MA, Williams BA. Extrapyramidal symptoms following administration of oral perphenazine 4 or 8 mg: an 11-year retrospective analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2014 Apr; 31(4):231-5.
- [112] Larsson M, Axelsson R, Forsman A. On the pharmacokinetics of perphenazine: a clinical study of perphenazine enantiomer and decanoate. *Curr Ther Res* 1984; 36: 1071-88.
- [113] Villoria A. Medicación: Proclorperazina. [Seriada en línea] 2005 Oct; [5 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.digestive-motility.org/ediciones/JAN2006-21/art354.htm>. Consultado Feb 21, 2011.
- [114] Marques LdO, Soares B, Silva de Lima M. Trifluoperacina para la esquizofrenia. Biblioteca Cochrane Plus. [Seriada en línea] 2010 Nov; 8 (4):[3 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www2.cochrane.org/reviews/es/ab003545>. Consultado Febrero 21, 2011.
- [115] Veselinović T, Schorn H, Vernaleken I, Schiff K, Hiemke C, Zernig G, "et al". Effects of antipsychotic treatment on psychopathology and motor symptoms. A placebo-controlled study in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2011; 218:733-48.
- [116] Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo para la esquizofrenia. Biblioteca Cochrane Plus. [Seriada en línea] 2008 Sep; 6 (2): [4 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.infodoctor.org/www/meshd.htm?idos=19149>. Consultado Febrero 21, 2011.

- [117] Abhijnhan A, Adams CE, David A, Ozbilen M. Fluspirileno de depósito para la esquizofrenia. Biblioteca Cochrane Plus. [Seriada en línea] 2010 Nov; 8 (3): [3 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www2.cochrane.org/reviews/es/ab001718.html>. Consultado Marzo 1, 2011.
- [118] Da Silva Freire Coutinho E, Fenton M, Quraishi SN. Decanoato de zuclopentixol para la esquizofrenia y otras enfermedades mentales graves. Biblioteca Cochrane Plus. [Seriada en línea] 2010 Nov; 8 (4): [3 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www2.cochrane.org/reviews/es/ab001164.htm>. Consultado marzo 1, 2011.
- [119] Gibson RC, Fenton M, Coutinho ESF, Campbell C. Acetato de zuclopentixol para la esquizofrenia aguda y enfermedades mentales graves similares. Biblioteca Cochrane Plus. [Seriada en línea] 2004 Mar; 8 (4): [45 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.updatsoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD000525>. Consultado Marzo 1, 2011.
- [120] Messer T, Glaser T, Landen H, Schmauss M. Long-term treatment with flupentixol results of a post-marketing surveillance study. *J Psychopharmacol* 2009 Sep; 23(7):805-13.
- [121] Dencker SJ, Malm U, Jorgensen A, Overo KF. Clopenthixol and flupenthixol depot preparations in outpatient schizophrenics. IV. Serum levels and clinical outcome. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 279(Suppl):55-63.
- [122] Soni SD, Mallik A, Schiff AA. Sulpiride in Negative Schizophrenia: A Placebo-controlled Double-blind Assessment. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental* 1990; 5 (3): 233-9.

- [123] Soares BGO, Fenton M, Chue P. Sulpirida para la esquizofrenia. Biblioteca Cochrane Plus. [Seriada en línea] 2000 Enero; 8 (3): [53 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.updatesoftware.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD001162>. Consultado Marzo 1, 2011.
- [124] Kaneda Y, Fujii A. Gynecomastia with sulpiride. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2002; 27 (1): 75-8.
- [125] Bagnall AM, Fenton M, Kleijnen J, Lewis R. Molidone for schizophrenia and severe mental illness. Biblioteca Cochrane Plus. [Seriada en línea] 2006 Nov; 7 (1): [3 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab002083.html>. Consultado Marzo 2, 2011.
- [126] Montané E. Nous antipsicòtics atípics. *Butlletí d'informació terapèutica* 2006; 17:7-12.
- [127] Derito N, Martinez G, Fernández Castro L, Bordalejo D, Monchablon Espinoza A. Antipsicóticos Atípicos (1^o parte). Alceón, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica. [Internet] 2004 Octubre; 11 (4): [31 pantallas]. Disponible en: URL: http://www.alcmeon.com.ar/11/44/05_derito.htm. Consultado Marzo 2, 2011.
- [128] Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159(2): 180-90.
- [129] Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: *Schizophrenia Research* 2006; 88: 5-25.
- [130] Quintero J, Barbudo del Cura E, López-Ibor MI, López-Ibor JJ. La evolución del concepto de Esquizofrenia Resistente al Tratamiento. *Actas Esp Psiquiatr* 2011; 39(4):241.

- [131] Bhowmick S, Hazra A, Ghosh M. Amisulpride versus olanzapine in the treatment of schizophrenia in Indian patients: randomized controlled trial. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2010; 44:237-42.
- [132] Silveira da Mota Neto JI, Soares B, Silva de Lima M. Amisulpride for schizophrenia. *Biblioteca Cochrane Plus*. [Seriada en línea] 2002 Abril; 2 (2): [3 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www2.cochrane.org/reviews/en/ab001357.html>. Consultado Marzo 1, 2011.
- [133] Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2006; 88: 5-25.
- [134] Ciudad A, Álvarez E, Bousoño M, Olivares J M, Gómez JC. Seguridad y tolerabilidad de olanzapina y risperidona: un estudio aleatorizado de 1 año de duración en pacientes con esquizofrenia y sintomatología negativa prominente tratados de manera ambulatoria. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2007; 35 (2): 105-14.
- [135] Megens AA, Awouters FH, Schotte A, Meert TF, Dugovic C, Niemegeers CJ, "et al". Survey on the pharmacodynamics of the new antipsychotic risperidone. *Psychopharmacology Berl* 1994; 114(1): 9-23.
- [136] Cobo JV, de la Cruz V, Vázquez I, Campos MJ, Esteve O, Barbero JD, "et al". Cálculo de costes reales directos hospitalarios pre/post en pacientes que inician risperidona inyectable de larga duración. *Psiquiatr Biol* 2006;13 (Supl 3): 165-77.
- [137] Díaz Marsá M, Galian M, Carrasco JL. Evalúan el uso de risperidona intramuscular en pacientes con trastorno límite de la personalidad resistente al tratamiento. *Actas Españolas de Psiquiatría*. [Internet] 2008 Mar; 36(2): [5 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/psiqweb591.htm>. Consultado Marzo 2, 2011.

- [138] Wheeler A, Vanderpyl J, Carswell C, Stojkovic M, Robinson E. Explicit review of risperidone long-acting injection prescribing practice. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2011; 36: 651-63.
- [139] Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidona oral para la esquizofrenia. *La Biblioteca Cochrane Plus*. [Internet] 2008 abril; 8 (2): [4 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www2.cochrane.org/reviews/es/ab006369.htm>. Consultado Marzo 2, 2011.
- [140] Albers LJ, Musenga A, Raggi MA. Iloperidone: a new benzisoxazole atypical antipsychotic drug. Is it novel enough to impact the crowded atypical antipsychotic market? *Expert Opin Investig Drug* 2008; 17: 61-75.
- [141] Hedlund PB, Sutcliffe JG. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT₇ receptor research. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:481-6.
- [142] Meneses A. Effects of the 5-HT₇ receptor antagonists SB-269970 and DR 4004 in autoshaping Pavlovian/instrumental learning task. *Behav Brain Res* 2004; 155:275-82.
- [143] Meyer JM, Loebel AD, Schweizer E. Lurasidone: A new drug in development for schizopherenia. *Expert Opin Investig Drug* 2009; 18(11) 1715-26.
- [144] Sagud M, Nikolac M, Mihaljevic-Peles A, Nedic G, Vuksan Cusa B, Mustapic M, "et al". The lack of effect of ziprasidone on platelet serotonin concentration in schizophrenic patients. *Psychopharmacology* 2012; 219:1179-81.
- [145] Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D, Zada J, Simpson GM. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 347-9.
- [146] Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, Connor R. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(6): 516-23.

- [147] Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161(10): 1837-47.
- [148] Bagnall A-M, Kleijnen J, Leitner M, Lewis R. Ziprasidona para la esquizofrenia y la enfermedad mental severa. *La Biblioteca Cochrane Plus*. [Internet] 2000 ene; 8 (4): [4 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www2.cochrane.org/reviews/es/ab001945.htm>. Consultado marzo 2, 2011.
- [149] Chakrabarti A, Bagnall A, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, Xia J. Loxapina para la esquizofrenia. *La Biblioteca Cochrane Plus*. [Internet] 2007 Agosto;8 (3): [78 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD001943>. Consultado marzo 2, 2011.
- [150] Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O’Laughlin IA, Meltzer HY. 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001; 76:1521-31.
- [151] Latimer E, Wynant W, Clark R, Malla A, Erica Moodie E, Robyn Tamblyn R, “et al”. Under prescribing of clozapine and unexplained variation in use across hospitals and regions in the Canadian province of Québec. *Clinical schizophrenia and related psychoses* 2013 April: 33-41.
- [152] Friedman JH. Managing idiopathic Parkinson’s disease in patients with schizophrenic disorders. *Parkinsonism and related disorders* 2011; 17:198-200.
- [153] Webber MA, Marder SR. Better Pharmacotherapy for Schizophrenia: What Does the Future Hold? *Current Psychiatry Reports* 2008; 10: 352-8.

- [154] Semiz UB, Cetin M, Basoglu C, Ebrinc S, Uzun O, Herken H, “et al”. Clinical predictors of therapeutic response to clozapine in a sample of turkish patients with treatment-resistant schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007; 31: 1330-6.
- [155] Meltzer HY. Role of clozapine in treatment- resistant schizophrenia. *Adv Biol Psychiatry* 2010; 26: 114-28.
- [156] Van Sant SP, Buckley PF. Pharmacotherapy for treatment-refractory schizophrenia. *Expert opin pharmacother* 2011; 12(3):411-34.
- [157] Cristian Wulff M. Clozapina, neutropenia y test de prednisona. *Revista Chil de Neuropsiq.* [Internet] 2007 jun; 45 (2): [7 pantallas]. Disponible en: URL: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S07179227200700020004&script=sci_arttext.htm. Consultado Marzo 2, 2011.
- [158] Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329:162-7.
- [159] Nooijen PM, Carvalho F, Flanagan RJ. Haematological toxicity of clozapine and some other drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26:112-9.
- [160] Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, “et al”. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Saf* 2007; 30:47-57.
- [161] Kamphuis H, Arends J, Timmerman L, van Marle J, Kappert J. Myocarditis and cardiomyopathy: underestimated complications resulting from clozapine therapy (Dutch). *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 223-33.
- [162] Masopust J, Malý R, Vališ M. Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2012; 66: 541-52.

- [163] Galistu A, Modde C, Pireddu MC, Franconi F, Serra G, D'Aquila PS. Clozapine increases reward evaluation but not overall ingestive behaviour in rats licking for sucrose. *Psychopharmacology* 2011; 216:411-20.
- [164] Bymaster FP, Hemrick-Luecke SK, Perry KW, Fuller RW. Neurochemical evidence for antagonism by olanzapine of dopamine, serotonin, alpha 1-adrenergic and muscarinic receptors in vivo in rats. *Psychopharmacology Berl* 1996; 124(1-2): 87-94.
- [165] Tan HH, Hoppe J, Heard K. A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. *Am J Emerg Med* 2009 Jun; 27(5):607-16.
- [166] Belgamwar RB, Fenton M. Olanzapina IM u oral de rápida absorción para personas con cuadros agudos de alteración / agitación y sospecha de enfermedad mental grave. *La Biblioteca Cochrane Plus*. [Internet] 2005 Abril; 8 (4):[3 pantallas]. Disponible en: URL. <http://www2.cochrane.org/reviews/es/ab003729.htm>. Consultado Marzo 2, 2011.
- [167] Nasrallah HA, Tando R. Efficacy, safety and tolerability of quetiapina in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(13): 13-20.
- [168] Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor binding profiles. *Mol Psychiatry* 2008; 13(1):27-35.
- [169] Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *International Journal of Clinical Practice* 2009; 63(12):1762-83.
- [170] Balestrieri M, Vampini C, Bellantuono C: Efficacy and Safety of Novel Antipsychotics. A Critical Review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000; 15: 499-512.

- [171] Lawler CP, Prioleau C, Lewis MM, Mak C, Jiang D, Schetz JA, et al. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20:612-27.
- [172] Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, "et al". Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28:1400-11.
- [173] Bandelow B, Meier A. Aripiprazole, a "dopamine-serotonin system stabilizer" in the treatment of psychosis. *German J Psychiatry* 2003; 6(1): 9-16.
- [174] DeLeon A, Patel NC, Lynn-Crismon M. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clinical Therapeutics* 2004; 26(5): 649-66.
- [175] Jordan S, Koprivica V, Dunn R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. In vivo effects of aripiprazole on cortical, striatal dopaminergic, and serotonergic function. *European Journal of Pharmacology* 2004; 483(1): 45-53.
- [176] Newman-Tancredi A, Kleven MS. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor properties. *Psychopharmacology* 2011; 216:451-73.
- [177] Abilify. [En línea]. 2010; [3 pantallas]. Disponible en: <http://www.drug3k.com/imagepages/12254/image1.htm>. Consultado Noviembre 27, 2014.
- [178] Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y, "et al". 7-(4-butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quino linone (OPC- 14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274:329-36.
- [179] Goldman-Rakic PS, Muly III EC, Williams GV. D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Rev* 2000; 31: 295-301.

- [180] Ahmed AO, Bhat IA. Psychopharmacological treatment of neurocognitive deficits in people with schizophrenia: A review of old and new targets. *CNS Drugs* 2014; 28:301-18.
- [181] Bradford AM, Savage KM, Jones DNC, Kalinichev M. Validation and pharmacological characterization of MK-801-induced locomotor hyperactivity in BALB/C mice as an assay for detection of novel antipsychotics. *Psychopharmacology* 2010; 212:156-70.
- [182] Mohler EG, Baker PM, Gannon KS, Jones SS, Shacham S, Sweeney JA, "et al". The effects of PRX-07034, a novel 5-HT₆ antagonist, on cognitive flexibility and working memory in rats. *Psychopharmacology* 2012; 220: 687-96.
- [183] Lowe S, Dean R, Ackermann B, Jackson K, Natanegara F, Anderson S, "et al". Effects of a novel mGlu_{2/3} receptor agonist prodrug, LY2140023 monohydrate, on central monoamine turnover as determined in human and rat cerebrospinal fluid. *Psychopharmacology* 2012; 219:959-70.
- [184] Wierońska JM, Acher FA, Sławińska A, Gruca P, Łasoń-Tyburkiewicz M, Papp M, "et al". The antipsychotic-like effects of the mGlu group III orthosteric agonist, LSP1-2111, involves 5-HT_{1A} signalling. *Psychopharmacology* 2013, 227:711-25.
- [185] Wierońska JM, Stachowicz K, Acher F, Lech T, Pilc A. Opposing efficacy of group III mGlu receptor activators, LSP1-2111 and AMN082, in animal models of positive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology* 2012; 220:481-94.
- [186] Kesby JP, Cui X, O'Loan J, McGrath JJ, Burne THJ, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency alters dopamine-mediated behaviors and dopamine transporter function in adult female rats. *Psychopharmacology* 2010; 208:159-68.
- [187] Henry A, Nasrallah HA, Randall F, White RF. Esquizofrenia resistente al tratamiento. *RET, Revista de Toxicomanías* 2006; (49): 3-15]

12

Intervenciones psicosociales en el trastorno esquizofrénico

En el trastorno esquizofrénico se afectan las principales funciones mentales, lo que ha llevado a la realización de múltiples investigaciones, especialmente en el ámbito de la neuropsicología. Mediante esta disciplina se ha tratado de determinar si los pacientes esquizofrénicos tienen déficit en sus capacidades y la profundidad de estas, comparándolos con pacientes que presentan lesiones en el sistema nervioso central.

Una de las dificultades que enfrenta el psicoterapeuta es la rehabilitación psicosocial para mejorar su funcionamiento global, dado principalmente por la carencia cognitiva del paciente con esquizofrenia; esta situación ha conducido a que se apliquen determinadas intervenciones psicosociales para mejorar estas alteraciones.¹

El déficit cognitivo se puede estructurar a partir de una disfunción cognitiva primaria, debido al defecto que se estructura por el curso continuo de la enfermedad y que afecta: atención, memoria, función ejecutoria y actividad motora y secundaria, todo lo cual tiene como ente causal la clínica, atribuible a los síntomas positivos, iatrogenia debida a efectos secundarios originados por los psicofármacos y al ambiente, lo que se establece por la infraestimulación.²

La disfunción cognitiva primaria se ha demostrado mediante la aplicación de pruebas neuropsicológicas en un grupo considerable de pacientes con esquizofrenia, en edades tempranas de la vida, los cuales presentan algún grado de disfunción cognitiva.

Como ya se mencionó, la disfunción cognitiva primaria que se presentaría en el paciente estaría relacionada con disfunciones del procesamiento de la información de tipo atencional (atención), codificación de la información (representación), los cuales a su vez producirían otros déficits cognitivos más complejos, como la formación de conceptos y la recuperación de la información (memoria prospectiva, memoria de trabajo y semántica),³ y el funcionamiento ejecutivo y la planificación.⁴⁻¹¹

Sobre el trastorno en la atención y codificación de la información (representación), los investigadores Rund y Borg establecen que, a pesar de la cantidad de estudios realizados, no ha surgido una clara caracterización acerca de la precisa naturaleza del déficit atencional en la esquizofrenia; además, el concepto de atención es difuso y múltiple.^{5,8,10-12}

En cuanto al trastorno de la memoria y del aprendizaje, autores como Goldberg en 1993, Kenny en 1997 y otros, han sostenido que los pacientes con esquizofrenia muestran trastornos en la capacidad de recordar (recall): por ejemplo, rescatar de la memoria una lista de palabras de una historia) y no en la de reconocimiento (recognition: por ejemplo, discriminar si una palabra le ha sido dicha previamente o no).^{10,13} En cuanto a la memoria de corto plazo, apuntan a un déficit de información rápidamente disponible sobre eventos cognoscitivos

recientes, que ocurre tanto en el área de memoria visual como en la verbal de pacientes con esquizofrenia.

La memoria de trabajo (MT) se ha identificado como la memoria encargada del almacenamiento temporal y la manipulación de la información necesarios para llevar a cabo tareas complejas: como la como la comprensión del lenguaje, el aprendizaje y el razonamiento. En la esquizofrenia se ha comprobado de forma consistente un deterioro de los pacientes en tareas que requieren su implicación.^{6,8,14}

La memoria semántica es el almacén de memoria a largo plazo, donde se almacena el conocimiento general sobre el mundo, de forma descontextualizada, es decir, el conocimiento no vinculado al momento o lugar en el que lo adquirimos; si lo asociamos a la psicopatología clínica, encontramos desorganización en la estructura, organización y coherencia del pensamiento.⁸

La tabla 12.1 muestra la clasificación de los tipos de memoria, según la terminología clásica, la neurociencia cognitiva, si es explícita o implícita y el posible lugar anatómico en que se genera cada tipo de memoria.

Las funciones ejecutivas son el conjunto de procesos cognitivos que posibilitan al sujeto responder y adaptarse apropiadamente a su entorno, lo que incluye la habilidad para diseñar un plan, preparar y ejecutar acciones, capacidad para modular el nivel de actividad e integrar la conducta, y funciones de automonitorización y evaluación de los errores durante la realización de una tarea.^{6,8,10,11,14}

Se sabe que el déficit cognitivo impide que el paciente adquiera habilidades de afrontamiento social adecuadas, presentándolo con trastorno esquizofrénico, alta vulnerabilidad de los estresores medioambientales y reducción del afrontamiento social.⁵

Cuadro 12.1: Clasificación de los diferentes tipos de memoria

Terminología clásica	Terminología neurociencia cognitiva	Explícita vs. implícita	Referencia anatómica
Memoria inmediata	Memoria de trabajo	Explícita	Corteza prefrontal

Cuadro 12.1: Clasificación de los diferentes tipos de memoria. (continuación)

Terminología clásica	Terminología neurociencia cognitiva	Explícita vs. implícita	Referencia anatómica
Memoria corto plazo	Episódica	Explícita	Lóbulo temporal medial
Memoria largo plazo	Semántica	Explícita	Corteza lateral temporal y otras
Memoria motora	Memoria procedural	Implícita	Ganglios basales, cerebelo

Otra de las clasificaciones se basa en identificar las regiones cerebrales relacionadas con el déficit cognitivo del paciente esquizofrénico:¹⁵

1. Subtipo prefrontal: caracterizado por un deterioro de las funciones ejecutivas con relativa preservación de otras funciones cognitivas.
2. Subtipo hipocámpico diencefálico: caracterizado por alteraciones en la memoria y el aprendizaje.
3. Subtipo ganglio basálico: caracterizado por alteraciones en la conducta y la planificación motriz.
4. Subtipo de disfunción cerebral difusa: caracterizado por alteraciones cognitivas generalizadas relacionadas con circuitos córtico-subcorticales.

Existen pruebas psicológicas (TEST), como la de Wais para determinar la inteligencia, WCST para la función ejecutiva, la escala de memoria de Wechsler y la de Halstean-Reitan para habilidades perceptivas y motoras,¹⁶ así como informe de la valoración cognitiva (BCA),¹⁷ y valoración del estado neuropsicológico mediante la prueba de RBANS.^{18,19}

La actividad motora es la presencia de movimientos erróneos y dificultad en pasar de una actividad a otra o dar por finalizado un

comportamiento. Una de las alteraciones más frecuentes es el seguimiento ocular, frecuente en familiares de esquizofrénicos, la cual se relaciona con afectación en el lóbulo frontal.²⁰

Ya se había comentado que la disfunción cognitiva secundaria tiene como ente causal la clínica, atribuible a los síntomas positivos, iatrogenia, debido a los efectos secundarios originados por los psicofármacos y al ambiente.² El ambiente tiene un papel importante en la estimulación cognitiva del paciente, por lo que la interacción de este con familiares y amigos en su medio social, que salga de su casa y asista a programas de rehabilitación, incide favorablemente en su mejoría.²¹

Los antipsicóticos provocan efectos secundarios que disminuyen el desempeño cognitivo de los pacientes esquizofrénicos; los neurolepticos de primera generación o típico bloquean los receptores D_2 en la vía nigroestriatal, provocando síntomas extrapiramidales; para contrarrestar este efecto se le indica anticolinérgico, lo que provoca trastornos mnésicos;²² por otra parte, estos neurolepticos actúan bloqueando el receptor H_1 , afectando la atención e indirectamente el rendimiento cognitivo.

Los neurolepticos de segunda generación logran su efecto, bloqueando los receptores $5HT_2$ con una menor incidencia sobre los receptores D_2 , excepto la risperidona, que tiene un potente efecto bloqueador sobre los receptores D_2 ; también estos antipsicóticos poseen menor bloqueo sobre los receptores H_1 y muscarínicos, por lo que no van a repercutir desfavorablemente en el desempeño cognitivo de estos pacientes.²

Los modelos neurocognitivos han dado lugar a un importante avance en la comprensión de diversos desórdenes mentales como la esquizofrenia. En ese contexto, la disfunción del córtex prefrontal (CPF) es un hallazgo central para explicar su sintomatología. Se ha observado que los niveles anormales de activación de la CPF, así como disfunciones en la conectividad con otras estructuras cerebrales, juegan un importante rol en la aparición del déficit cognitivo en el trastorno esquizofrénico.⁶

La búsqueda de marcadores biológicos, como los endofenotipos neurocognitivos en la esquizofrenia, ha sido objeto de investigación por numerosos profesionales; un endofenotipo es una expresión observable o medible de vulnerabilidad para la enfermedad, que se transmite hereditariamente y debe estar asociado con la enfermedad en la población, debe ser heredable independientemente del estado (puede ser detectado en pacientes en fase de remisión de la enfermedad), prevalencia cosegrega con el fenotipo clínico y se encuentra en miembros afectados por la enfermedad.

Uno de los candidatos para endofenotipo neurocognitivo de esquizofrenia es la memoria de trabajo verbal, la cual es un sistema de almacenamiento de capacidad limitada que mantiene y manipula la información de manera temporal; es necesaria para realizar tareas complejas como razonamiento, comprensión del lenguaje y aprendizaje. Se ha propuesto que la memoria de trabajo verbal tiene dos procesos, uno de almacenamiento y otro que además involucra manipulación de la información.

Las personas con un trastorno esquizofrénico pueden tener grandes dificultades para comunicarse con otras personas y poder realizar tareas ordinarias; esto sucede aunque los síntomas estén bajo un relativo control; la psicoterapia y la terapia ocupacional pueden ayudar a que las personas con esquizofrenia desarrollen las capacidades necesarias para funcionar fuera del abrigo de un hospital.

En la psicoterapia existen varias modalidades, como grupos de autoayuda, terapia individual y de grupo, terapia familiar, terapia cognitivo-conductual y terapia ocupacional; esta última tiene varias modalidades, destacándose la ergoterapia, ludoterapia, terapia recreativa, educación física, musicoterapia, arteterapia, picoballet, terapia de grupo, entrenamiento de las actividades de la vida diaria (AVD), talleres de rehabilitación, entre otras.

La psicoterapia ha de estar basada en primer lugar en las necesidades y preferencias del paciente, pero no es posible pasar por alto la importancia de respetar su sistema de valores en la elección de objetivos y metas a conseguir. Una psicoterapia óptima utiliza

estrategias diversas y facilita la consolidación de una relación interpersonal continua, de comprensión y empática entre el paciente y el psicoterapeuta.²³

Entre los objetivos principales de la psicoterapia, en sus diversos contextos, está que los grupos de autoayuda pueden socorrer a los pacientes y sus familiares, a entender que otras personas comparten los mismos problemas. La terapia familiar puede ser de gran ayuda, ya que los miembros de la familia a menudo tienen que cuidar a las personas esquizofrénicas y es muy importante que comprendan la enfermedad y su tratamiento. Los miembros de la familia y otros miembros de la comunidad necesitan dar apoyo a las personas con esquizofrenia. Por otra parte, el terapeuta puede ofrecer psicoterapia de apoyo, la cual se estructura a partir de una serie de intervenciones, desde el apoyo y el consejo en un sentido no directivo y no estructurado, hasta entrevistas en las cuales el terapeuta sigue las pautas de la escucha activa y empática (haciéndose eco de lo que el paciente le dice y del sentimiento que lo acompaña), la actitud de cooperación y el manejo de crisis.^{24,25}

La psicoterapia individual o terapia personal incluye sesiones programadas con regularidad, en las cuales el paciente conversa con su psicólogo o psiquiatra; las sesiones pueden centrarse en problemas actuales o pasados, experiencias, pensamientos, sentimientos o reacciones personales; el paciente puede llegar a entender gradualmente más acerca de sí mismo y de sus problemas, al compartir experiencias con una persona capacitada para entenderlo y que tiene una visión objetiva. También puede aprender a distinguir entre lo real y lo distorsionado; por otra parte, los métodos cognoscitivos y de comportamiento enseñan técnicas de adaptación, solución de problemas y dotan al individuo de estrategias de afrontamiento.^{26,27}

Los objetivos son muy diversos en función del paciente concreto, el trastorno que presente y la situación de vida. El objetivo general y el tratamiento global han de reducir al mínimo la vulnerabilidad y el estrés, optimizar las capacidades de adaptación y la función, y evitar al máximo el deterioro.

La psicoterapia grupal permite abordaje los temas que se analizan en la terapia personal, pero con un enfoque grupal, posibilitando la interacción con otros pacientes y la mejoría en la comunicación social.^{26,27} Con el paciente en grupo mejora el apego al tratamiento, potencia la resolución de problemas, favorece las interacciones sociales y puede prevenir las recaídas.

En el tratamiento del trastorno esquizofrénico se deberá considerar la psicoterapia a las familias, aplicación psicológica por parte de un profesional o equipo de salud capacitado y entrenado para tratar familias, con la finalidad de alcanzar objetivos psicoterapéuticos en uno, varios o todos los miembros de estos, mediante el uso de recursos técnicos de la comunicación, haciendo un uso sistemático del análisis y la modificación de las actitudes inapropiadas al cumplimiento de las funciones y a la satisfacción de las necesidades familiares.²⁸

Con la familia se pueden construir alianzas, potenciar su capacidad para anticipar y resolver problemas, reducir las expresiones de angustia y culpa, y mantener expectativas realistas sobre el funcionamiento del paciente, ayudándole a aprender cómo se mejora la comunicación con los demás.²⁹

Los familiares del paciente son los que sufren estrés, por lo difícil que se torna el manejo de ellos; son los encargados de llevar a cabo su rehabilitación, por lo que la psicoterapia a la familia debe estar encaminada a aumentar la adherencia al tratamiento del paciente, disminuir el impacto de las situaciones y eventos estresantes, mejorar la información y la comunicación dentro de la familia del paciente, potenciar los recursos personales y familiares, mejorar las habilidades de afrontamiento y resolución de problemas, así como por el importante papel que su colaboración puede desempeñar en el control de los síntomas y en la rehabilitación del paciente.

Además, el profesional debe suministrarle el teléfono a la familia, para que esta pueda confrontar futuras eventualidades del paciente.^{25,26,28}

La intervención familiar para los pacientes con un trastorno esquizofrénico es importante, debido a que las personas con este trastorno tienen mayores probabilidades de presentar una recurrencia dentro de

grupos familiares, cuando existen niveles altos de emoción expresada (hostilidad, crítica o participación excesiva) en la familia, comparado con las familias que tienden a ser menos expresivas de sus emociones; se dispone de varias intervenciones psicosociales que incluyen la educación, el apoyo y el tratamiento para reducir la emoción expresada dentro de las familias.³⁰

En una revisión, en la que se compararon los efectos de las intervenciones psicosociales familiares en ámbitos comunitarios para la atención de personas con esquizofrenia o enfermedades similares a la esquizofrenia, realizadas en Europa, Asia y Norteamérica, con paquetes de intervención familiar variables, no se encontraron diferencias claras con respecto al diseño del estudio; los resultados indicaron que la intervención familiar puede reducir el riesgo de recurrencias y mejorar el cumplimiento con la medicación.³¹

La psicoterapia que se aplica a los pacientes con un trastorno esquizofrénico es, sin duda, una herramienta terapéutica que no solo coadyuva a mitigar la sintomatología de estos pacientes, sino que ayuda a reducir su vulnerabilidad, aumenta la adherencia al tratamiento y potencializa las funciones cognitivas, disminuidas en este trastorno, tales como el funcionamiento comunitario (vida independiente, funcionamiento laboral, ocupacional y social) y la habilidad para solucionar problemas interpersonales.^{9,16,25,32-35}

La mayoría de las modalidades de rehabilitación cognitiva (RC) han producido mejoras significativas en distintos dominios cognitivos; las modalidades de intervención que han mostrado ser más eficaces son las intervenciones multivariadas, las más orientadas a habilidades sociales y las que utilizan estrategias compensatorias.^{36,37}

La RC teóricamente está sustentada a partir de los criterios que realizan Bellack y colaboradores,³⁸ los cuales refieren:

1. Existe una relación causal entre los déficits a nivel neurocognitivo y el funcionamiento social deficitario en la esquizofrenia.
2. Mediante una mejora a nivel cognitivo puede efectuarse una mejora también en las esferas social y psicopatológica.

3. Es posible la mejora significativa a nivel cognitivo en la esquizofrenia.

Las intervenciones de RC se centran en la mejoría del área sintomática, la disminución de la medicación y las recaídas, y la autoestima y calidad de vida del sujeto con esquizofrenia, en el área laboral, social y las habilidades sociales. Este método se basa en el trabajo sobre áreas en la que se observan déficits respecto a la población general, como inconvenientes de que algunas áreas cognitivas rehabilitadas requieren mejoras muy importantes a nivel funcional; a su vez algunas áreas cognitivas que se deben rehabilitar tienen muy poco margen de mejora, debido a la base neurocognitiva de la enfermedad.³⁸

Existen dos grandes tipos de intervenciones cognitivas que son: restitución y compensación.¹⁹ Las intervenciones cognitivas restitutivas tienen como objetivo la restitución de una función cognitiva o de un nivel de rendimiento cognitivo previo a la aparición de la patología, y las intervenciones del tipo compensatorias tienen como objetivo dotar al sujeto de herramientas que le permitan atenuar el impacto de los déficits cognitivos. Se utilizan técnicas de tipo “interno” (apoyos mentales o interiorizados) y “externo” (dispositivos físicos).³⁸

Una de las técnicas más usadas en la rehabilitación de pacientes con un trastorno esquizofrénico, en la que se manifieste marcado deterioro cognitivo, es la terapia cognitiva-conductual (TCC), entre cuyas posibilidades que brinda está ayudar a estos pacientes a reevaluar sus percepciones, creencias o razonamientos. Entre sus objetivos está la monitorización de pensamientos, sentimientos o conductas, en relación con los síntomas, el desarrollo de vías alternativas de afrontamiento de los síntomas y la reducción del estrés; además, el paciente establece relaciones entre sus pensamientos, sentimientos y acciones con respecto a los síntomas actuales o pasados.^{23,25,26,39,40}

En la actualidad existen diferentes modalidades de TCC para abordar este tipo de pacientes. La primera de estas terapias cognitivas o psicológica integrada (IPT), estructura por Brenner y colaboradores en 1980 y 1991, y Roder y colaboradores en 1988, parte de que en el trastorno esquizofrénico existe una relación entre los déficits cog-

nitivos y las disfunciones sociales del paciente, lo que establece una asociación entre ambos componentes.⁴¹

La IPT está estructurada de forma integral y orientada a trabajar en las diferentes áreas implicadas en esta patología. La IPT utiliza intervenciones en grupos de cinco a siete personas, tres veces a la semana y en sesiones de entre 30 minutos y 60 minutos, durante un período de tres meses, organizado de la forma siguiente:^{42,43}

1. El subprograma de Diferenciación cognitiva:
 - a) Discriminación de categorías estimulares (nombres, formas geométricas, colores, días de la semana).
 - b) Formación de conceptos (sinónimos y antónimos, jerarquía de conceptos).
 - c) Recuperación de información (estrategias mnemotécnicas).
2. El subprograma de Percepción Social se establece a partir de representaciones de escenas sociales por un actor; los pacientes tendrían que discriminar varios estados emocionales y la conducta e interpretarlos, valorando el grupo de pacientes el grado de adecuación de la realidad de las conductas representadas.
3. El subprograma llamado Comunicación verbal consiste en el ensayo modelado de varias escenas donde se entrena a los pacientes a discriminar y hacer peticiones verbales adecuadas en situaciones sociales, por ejemplo, desarrollar una conversación.
4. El subprograma llamado Habilidades sociales, consiste en el modelado ensayo y práctica de determinadas habilidades sociales, por ejemplo, peticiones asertivas, pedir información.
5. El subprograma llamado Resolución de problemas interpersonales, desarrolla las habilidades sociales en el terreno de resolución de conflictos relacionales, por ejemplo, asertividad, manejo de desacuerdos.

La segunda de estas terapias son los programas de rehabilitación del grupo de UCLA (Lieberman, 1981, 1986), diseñados para la rehabilitación del paciente esquizofrénico, que cubre el paso del paciente

desde su hospitalización a su vida social, pasando por estructuras intermedias.⁴¹

La intervención terapéutica se establece en módulos de entrenamiento de habilidades, dirigidos a disminuir los déficits cognitivos y fomentar las habilidades sociales, lo cual se estructura en un formato grupal (cinco a seis pacientes), las sesiones se graban en videos para ser estudiadas por el grupo de pacientes, contando con las diferentes estructuras del equipo de salud mental y si es posible el entorno sociofamiliar; el juego de roles, ensayo, modelado y refuerzo se usan con profusión, durante un período de meses a años.

Los módulos a estos programas son:

- Habilidades de conversación.
- Preparación de un relato.
- Búsqueda de empleo.
- Gestión de fondos económicos.
- Utilización de la medicación.
- Gestión de crisis a domicilio.
- Participación en actividades del hospital.
- Participación en actividades de estructuras intermedias, como pisos protegidos y vida social independiente.

La tercera de estas terapias es la cognitivo-conductual, desarrollada por Beck en 1979, la cual se aplica para el tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad; esta terapia fue modificada por Perris en 1988, aplicándose al trastorno esquizofrénico, y se establece individualmente o en pequeños grupos de pacientes; las sesiones no difieren en principio de la apuntada por Beck; su frecuencia y modificaciones dependen si se trata de pacientes que viven o no con su familia; en el caso de los pacientes que conviven con su familia es importante contactarla para que colabore con la terapia. El rol de los familiares en las sesiones es el seguimiento del programa terapéutico y el manejo de crisis y conflictos. Las sesiones en estos casos suele ser menor, con respecto a los que no viven con su familia.^{41,44}

Objetivos terapéuticos en relación con el modelo de Perris (1988) y los otros modelos presentados: (I.P.T); Brenner, 1980; modelo de la Universidad de UCLA; Liberman, 1981.

1. Reducción de los síntomas y sus repercusiones psicobiosociales, mediante la utilización de recursos médicos (psicofarmacológicos), psicológicos (psicoterapia individual y familiar) y sociales, mediante los recursos comunitarios, todos ellos de manera integrada.
2. Reducción o modificación de los supuestos personales disfuncionales y las distorsiones cognitivas a la base del déficit cognitivo que presente el paciente.
3. Desarrollo de habilidades y competencias sociales que permitan al sujeto una vida más integrada socialmente y con autonomía.

Proceso de intervención, según los planteamientos de Beck, 1979, y Perris, 1988:

1. Se parte de la concepción que el trastorno esquizofrénico es el resultado de deficiencias en el proceso de información, que tiene como causa las interacciones que se establecen con los factores biológicos y ambientales.
 - a) Las relaciones infantiles del niño con su madre en los primeros seis meses de vida son relevante para el desarrollo cognitivo-afectivo de la persona.
 - b) Los trastornos de la relación desapego entre los progenitores y el niño pueden hacer vulnerable al individuo a distorsiones del procesamiento de información.
2. Realizar historia clínica completa (ver criterios clínicos), ya que sirve como marco explicativo a las experiencias psicóticas “incomprensibilidad de Jaspers”.
3. Establecer empatía con el paciente con un trastorno esquizofrénico, para comprender su estado psicótico a lo largo de la terapia.

4. Se establece por parte del terapeuta el papel de maestro, lo cual socializa al paciente en los principios de la terapia y establece una relación de colaboración con el paciente.
5. El terapeuta informa al paciente la necesidad de utilizar el neuroléptico a dosis bajas, para que el paciente pueda utilizar sus recursos de contraste de significados.
6. A la familia se le orienta colaboración en la terapia, sobre el manejo de la medicación, la crisis, expresión no hostil de afectos del paciente.
7. Las sesiones no deben durar más de 30 minutos, debido a las dificultades para sostener la atención de estos pacientes por más tiempo.
8. Los pacientes crónicos (síntomas negativos) suelen responder mejor a intervenciones más conductuales, como:
 - a) Entrenamiento en habilidades sociales y de autonomía personal; así como la resolución de problemas y las autoinstrucciones.
 - b) Procedimientos educativos e informativos, dirigidos a la familia sobre distintos aspectos del tratamiento y la rehabilitación.

Los investigadores Kurzban y Brekke en el 2013 proponen para la rehabilitación psicosocial de estos pacientes, los siguientes componentes:

1. Neurocognición (atención, procesamiento, memoria, razonamiento, aprendizaje visual y aprendizaje verbal).
2. Cognición social (percepción social, conocimiento social, estilo atribucional, teoría de la mente).
3. Motivación (intrínseca, extrínseca).
4. Resultados (funcionales, subjetivos).

Como habíamos expresado al inicio de este capítulo, una de las estrategias, para rehabilitar al déficit en su funcionamiento psicosocial es la terapia ocupacional,⁴⁵ si tenemos en cuenta el concepto de salud, el cual plantea, como el estado de bienestar físico, mental y social, con la ausencia de enfermedad, podemos decir que el paciente con un trastorno esquizofrénico, tiene algún grado de discapacidad mental observable y que se puede cuantificar a través de diferentes estudios que están implementados por los profesionales encargados de la salud mental y que va a repercutir en su funcionamiento social normal.

Por lo que la rehabilitación psicosocial en el paciente con un trastorno esquizofrénico, será la encargada de integral socialmente al paciente en un contexto social lo más normal posible, utilizando un conjunto de procedimientos biológicos y sociopsicológicos y la terapia ocupacional como un uso controlado de una actividad que tiene un fin determinado y está dirigida hacia la restauración o desarrollo de la función del paciente en lo emocional, social y económico.

La rehabilitación psicosocial se enmarca dentro de un modelo en los que se imbrican el centro hospitalario, la comunidad, en conjunto se trabaja con el contexto familiar,

La terapia ocupacional⁴⁵ tiene varias modalidades, destacándose la ergoterapia, ludoterapia, terapia recreativa, educación física, musicoterapia, arteterapia, picoballet, terapia de grupo, entrenamiento de las actividades de la vida diaria (AVD), entre otras.

La ergoterapia significa, tratamiento para el trabajo, siendo una necesidad biológica del hombre y tiene como objetivo mejorar, desarrollar y mantener las habilidades mentales; además ayuda a elevar la autoestima en el paciente. Existen varios tipos en esta modalidad:

- Trabajo manual (artesanía, carpintería).
- Trabajo industrial (agricultura, fábricas).
- Trabajo en servicio (lavandería, cocina comedor, limpieza).

La ludoterapia, es la combinación de procesos mentales y psíquicos, que se establece a través del juego, tiene como objetivos facilitar

las relaciones interpersonales, el desarrollo de capacidades y habilidades laceradas por el trastorno esquizofrénico, que resulte placentero, debido a que se establece a través juego; además proporciona el desarrollo emocional y la socialización del paciente, existen dos tipos de modalidad:

- Ludoterapia activa (juegos de salón como: baile de la silla, baile de la escoba, gallinita ciega).
- Ludoterapia pasiva (juegos de mesa como: dominó, parché y ajedrez).

La terapia recreativa se establece a través de la utilización de recursos psicoterapéuticos en múltiples actividades, ayudando al desarrollo emocional y creativo del paciente. Existen modalidades como: pintura, música, juegos recreativos, televisión, radio, fiestas, teatro, cine, literatura, cumpleaños colectivos, paseos y excursiones.

Educación física: es un recurso terapéutico, en la que el individuo emplea sus facultades físicas conservadas o adquiridas en beneficio de su rehabilitación; entre sus beneficios se encuentran la mejora de la apariencia personal y la autoestima, la circulación, el potencial físico e incremento de las capacidades de trabajo del organismo. Existen modalidades como: deporte, concurso deportivo, gimnasia y cultura física.

Musicoterapia: su uso bajo la supervisión de un profesional en salud mental, interviene en el tratamiento rehabilitatorio y entrenamiento del paciente, entre sus modalidades está la música pasiva, en la que el paciente escucha el sonido en posición de relajación y la música activa, el paciente trabaja con instrumentos y emite sonidos.

Arteterapia: son diferentes modalidades del arte, cuyo empleo tiene como objetivo es la rehabilitación del paciente con una afección física o mental; entre los recursos empleados, se encuentran dibujo, plastilina y biblioterapia.

Psicoballet: es una modalidad terapéutica en la que se conjuga en un sistema dinámico la terapia de grupo y el ballet, cuya finalidad es restaurar el equilibrio psicosocial; entre las técnicas empleadas se

encuentra la danza, música, expresión corporal, pantomima, dramatización, juegos técnicos y métodos tecnológicos.

Entrenamiento de las actividades de la vida diaria (AVD): son un conjunto de acciones necesarias e indispensables que surgen en el transcurso de un día de la vida de cualquier paciente; se debe entrenar al paciente en actividades elementales de la vida como:

- Las actividades que permiten satisfacer las necesidades de independencia física, higiene, alimentación, vestirse, asearse solo, peinarse, encender la luz trasladarse en su casa o fuera de esta.
- Las actividades que permiten satisfacer las necesidades de independencia intelectual, leer la hora, el periódico, libros de su desempeño profesional o lo que acostumbraba a interesarse antes de padecer la enfermedad, recordar mentalmente lugares de la casa, los miembros de la familia, sus direcciones y fechas de cumpleaños, entre otras tareas más.

Talleres de rehabilitación: es un grupo de actividades que tiene como objetivo la enseñanza de habilidades en aquellos pacientes que nunca la han tenido o que la han perdido; además estos trabajos sirven en el enfermo mental para expresar sus emociones, elevar su autoestima, su desempeño social y la calidad de vida a partir del conocimiento y la práctica de la actividad aprendida.

Entre los talleres se encuentran: carpintería, pintura, bordados, tejidos, cerámica, dibujo y artesanía; además, existen talleres de otras especialidades de las artes como: poesía, danza, literatura, entre otros.

Es bueno señalar que las actividades en los talleres se pueden combinar, debiéndose personalizar la actividad teniendo en cuenta el deterioro cognitivo del paciente, la edad, el sexo, el nivel sociocultural y profesional, las habilidades para ejecutar las actividades que se le pretenden incorporar y la motivación que presente el paciente.

La psicoeducación es una de las herramientas que sirve al terapeuta para mejorar el desempeño global del enfermo, con un trastorno esquizofrénico, la cual resulta una aproximación terapéutica que no se identifica con único modelo teórico, y Glick lo define como la admi-

nistración sistemática de información acerca de los síntomas, etiología y tratamiento con el objetivo de mejorar el entendimiento y las conductas asociadas a la enfermedad.⁴⁶

Por otra parte, proporciona a pacientes y familiares información sobre la enfermedad desde una perspectiva multidimensional (biológica, farmacológica, psicológica, familiar y social) y entrenamiento en técnicas para afrontar los problemas que de ella se derivan; además abarca al paciente y a sus cuidadores; se puede realizar en forma individual o en grupos.

El enfoque de la psicoeducación debe incluir: ^{25-27,47-50}

- La naturaleza de la enfermedad.
- Los síntomas que caracterizan a la enfermedad.
- Los factores que hacen vulnerable al paciente, que incluye el estrés.
- Tratamiento farmacológico (importancia, beneficios, efectos colaterales).
- Tratamiento psicosocial (importancia, beneficios, alternativas).
- Derechos y alternativas de apoyo social.
- Reconocimiento precoz de síntomas y signos de descompensación.
- Reconocimiento de signos de alerta de riesgo de suicidio.

La intervención de trabajo social: el conocimiento del paciente con un trastorno esquizofrénico debe considerar el estudio del entorno que rodea a la persona, por lo que la valoración sobre las características sociales y familiares que afectan al paciente es indispensable.

El trabajador social en salud mental es el profesional cualificado para valorar, interpretar y actuar sobre estos ámbitos de influencia para que el paciente esquizofrénico, pueda mejorar o restablecer el funcionamiento social, promoviendo todos aquellos cambios y recursos necesarios para su desarrollo personal. El trabajador social, debe hacer hincapié en las siguientes áreas:^{25,51}

- Datos personales y estructura familiar.
- Historia personal y familiar.
- Dinámica familiar.
- Situación económico-laboral.
- Situación socioeducativa y formativa.
- Situación sanitaria.
- Situación de la vivienda y del entorno social.
- Situación jurídico-legal.
- Sociabilidad, motivación e intereses.

Para cada paciente se realiza un plan individualizado de rehabilitación diferente dependiendo de su enfermedad, estado, deterioro, conductas problemáticas y situación social y laboral.

No existen dudas de que la rehabilitación psicosocial, a través de las diferentes intervenciones psicosociales, es la encargada de disminuir la vulnerabilidad del paciente ante las diferentes situaciones que se le presentan en su vida diaria, y el impacto del estigma social, por lo que todas las intervenciones en forma combinada van a facilitar que aumenten en los pacientes los recursos psicológicos, para enfrentar los conflictos, problemas y tensiones interpersonales, así como la adquisición de habilidades sociales, y el logro de un mejor funcionamiento social y laboral; además, las intervenciones psicosociales favorecen el reaprendizaje sobre la percepción de las alteraciones psicopatológicas que presenta el paciente en las diferentes fases en que se encuentre el paciente.⁵²

Resumiendo lo expuesto en este capítulo, sobre las intervenciones psicosociales en el trastorno esquizofrénico, se muestra de la forma siguiente:

1. En el trastorno esquizofrénico se afectan las principales funciones psíquicas, siendo objeto de estudios en el ámbito de la neuropsicología, por múltiples investigadores.

2. El déficit cognitivo de los pacientes esquizofrénico, presenta estratos, desde un deterioro cognitivo leve, hasta uno grave; es vital conocer el grado de deterioro que tenga el paciente para que este pueda tener una evolución favorable, lo cual condiciona su adaptación al entorno y el establecimiento de relaciones interpersonales normales.
3. La disfunción cognitiva primaria se ha demostrado que corresponde con una disfunción de los lóbulos frontales.
4. El tratamiento con antipsicóticos atípicos es de elección en los pacientes esquizofrénicos, debido a que posee menos efectos secundarios; teniendo una incidencia menor sobre el deterioro cognitivo.
5. La búsqueda de endofenotipos neurocognitivos en la esquizofrenia, ha sido prioridad por numerosos investigadores; uno de los candidatos para endofenotipo neurocognitivo de esquizofrenia es la memoria de trabajo verbal, la cual tiene dos procesos, uno de almacenamiento y otro que involucra manipulación de la información.
6. La psicoterapia y la terapia ocupacional ayudan a que las personas con esquizofrenia desarrollen las capacidades necesarias para funcionar fuera del abrigo de un hospital.
7. La psicoterapia con sus diferentes modalidades, es una herramienta terapéutica fundamental en la rehabilitación psicosocial, que no solo coadyuva a mitigar la sintomatología de estos pacientes, sino que ayuda a reducir la vulnerabilidad del paciente, aumenta la adherencia al tratamiento, potencializa las funciones cognitivas.
8. La terapia ocupacional es otro eslabón imprescindible en la rehabilitación psicosocial, la cual tiene varias modalidades, destacándose la ergoterapia, ludoterapia, terapia recreativa, educación física, musicoterapia, arteterapia, picoballet, terapia de grupo, entrenamiento de las actividades de la vida diaria (A.V.D), talleres de rehabilitación, entre otras.

9. La psicoeducación es otra modalidad terapéutica, que sirve al terapeuta para mejorar el desempeño global del enfermo con un trastorno esquizofrénico.
10. . La intervención de trabajo social, el conocimiento del entorno de un paciente con un trastorno esquizofrénico, es primordial para valorar, interpretar y actuar sobre estos ámbitos de influencia que tiene el paciente.
11. . Las diferentes intervenciones psicosociales en forma combinadas, son las más eficaces, logrando mayor adherencia del tratamiento psicofarmacológico así como la adquisición de habilidades sociales, y el logro de un mejor funcionamiento en todas las esferas de la vida diaria.

Referencias bibliográficas

- [1] Bellack AS. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: is it possible? Is it necessary? *Schizophr Bull* 1992; 18: 43-50.
- [2] Huerta González M. El déficit cognitivo y su tratamiento. En: Chichilla Moreno A. *Las esquizofrenias, sus hechos y valores clínicos y terapéuticos*. Barcelona, España: Editorial Elsevier Doyma, SL; 2007.p. 547-52.
- [3] Kurzban S, Davis L, Brekke JS. Vocational, social, and cognitive rehabilitation for individuals diagnosed with schizophrenia: a review of recent research and trends. *Current Psychiatry Reports* 2010; 12(4): 345-55.
- [4] Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Neuropsicología y esquizofrenia. *Anales Sis San Navarra* 2000; 23 (Supl 1): 51-62.
- [5] Pardo V. Trastornos cognitivos en la esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Urug* 2005; 69 (1):71-83.
- [6] Orellana G, Slachevsky A, Silva JR. Modelos neurocognitivos en la esquizofrenia: Rol del córtex prefrontal. *Rev chil neuro-psiquiatr* 2006 Mar; 44(1): 39-47.

-
- [7] Bausela E. Neuropsicología y Esquizofrenia. *Rev chil neuropsicol* 2009; 4 (1): 1-5.
- [8] Lozano LM, Acosta R. Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia. *Rev fac med* 2009;17 (1): 87-94.
- [9] Dickinson D, Harvey PD. Systemic hypotheses for generalized cognitive deficits in schizophrenia: A New take on an old problem. *Schizophrenia bulletin* 2009; 35 (2):403-14.
- [10] Vyas NS, Patel NH, Puri BK. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry* 2011; 5: 3-14.
- [11] García H, Tirapu Ustárroz J, López-Goñi JJ. Valoración de la cognición social en esquizofrenia a través del test de la mirada. Implicaciones para la rehabilitación. *Avances en Psicología Latinoamericana* 2012; 30(1): 39-51.
- [12] Guerra López S, Iglesias Fuster J, Martín Reyes M, Bravo Collazo TM, Mendoza Quiñones R, Reyes Berazain A, “et al”. Redes neurales de la atención en pacientes con esquizofrenia y sus familiares no afectados de primer grado: un endofenotipo potencial. *Actas Esp Psiquiatr* 2011;39 (1):32-44.
- [13] Botero S, Muñoz CC, Ocampo MV, Escobar M, Rangel A, Quintero C, “et al”. Memoria de trabajo verbal en individuos con esquizofrenia y sus familiares de primer grado: Relación con los síntomas negativos y desorganizados. *Actas Esp Psiquiatr* 2013; 41(3):106-14.
- [14] Garrido García G, Coderch JA. ¿El deterioro cognitivo en los primeros episodios de esquizofrenia es generalizado o selectivo? *Alzheimer Real Invest Demenc* 2011; 48: 18-24.
- [15] Dawes SE, Jeste DV, Palmer BW. Cognitive profiles in persons with chronic schizophrenia. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society* 2011; 33: 929-36.
-

- [16] Soriano Peña MF. Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia: Procesos inhibitorios en memoria [Tesis Doctoral]. Granada, España: Universidad de Granada; 2008
- [17] Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004; 68: 283-97.
- [18] Gold JM, Queern C, Iannone VN, Buchanan RW. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia I: sensitivity, reliability, and validity. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1944-50.
- [19] Hurford IM, Marder SR, Keefe R, Reise S, Bilder R. A brief cognitive assessment tool for schizophrenia: Construction of a tool for clinicians. *Schizophrenia bulletin* 2011; 37 (3): 538-45.
- [20] Levy DL, Holzman PS, Matthysse S, Mendell NR. Eye tracking dysfunction and schizophrenia, a critical perspective. *Schizophr Bull* 1993; 19: 461-536.
- [21] Crawford JR, Besson JAO, Bremmer M, Ebmeier KP, Cochrane RHB, Kirkwood K. Estimation of premórbida intelligence in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 69-74.
- [22] Carlev A. Anticholinergic drugs and memory. *Br J Psychiatry* 1983; 143: 422-3.
- [23] Brenner HD, Roder V, Tschacher W. Editorial: The significance of psychotherapy in the age of neuroscience. *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32 (S1): S10-11.
- [24] Dickerson FB, Lehman AF. Evidence-based psychotherapy for schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 2006; 194 (1):3-9.
- [25] Aznar Moya JA, Balanza Martínez P, Castillo Bueno M^{AD}, Martín García Sancho JC, Martínez Tudela I, Martínez-Artero M^{AC}, “et al”. Guía práctica clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental. Murcia, España: Servicio Murciano de Salud 2009. p. 35-71.

- [26] Murphy BP, Chung YC, Park TW, McGorry PD. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: *Schizophrenia Research* 2006; 88: 5-25.
- [27] Haddad PM, Cecilia Brain C, Jan Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies. *Patient related outcome measures* 2014; 5: 43-62.
- [28] Clavijo Portieles A. Crisis, familia y psicoterapia. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p. 298-306.
- [29] Méndez Blanca O, Fallas Teme K. Estudio cualitativo: Factores individuales, familiares y profesionales que inciden en la falta de adherencia al tratamiento en la esquizofrenia [Tesis de especialista en psiquiatría]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2008
- [30] Falloon IR, Boyd JL, McGill CW, Razani J, Moss HB, Gilderman AM. Family management in the prevention of exacerbations of schizophrenia: a controlled study. *New Engl J Med* 1982; 306:1437-40.
- [31] Pharoah F, Mari J, Rathbone J, Wong W. Intervención familiar para la esquizofrenia. *La Biblioteca Cochrane Plus*. [Seriada en línea] 2006 Ago;4(3): [100 pantallas]. Disponible en: URL: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=BCP&searchExp=Esquizofrenia&lang=es>. Consultado Marzo 2, 2011
- [32] Pfammatter M, Martin Junghan U, Dieter Brenner H. Efficacy of psychological therapy in schizophrenia: Conclusions from meta-analyses. *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32 (S1): S64-80.
- [33] LecardeurL, Stip E, Giguere M, Blouin G, Rodriguez J-P, Champagne-Lavau M. Effects of cognitive remediation therapies on psychotic symptoms and cognitive complaints in patients with schizophrenia and related disorders: A randomized study. *Schizophrenia Research* 2009; 111:153-8.

- [34] Rodríguez Sosa JT, Acosta Ojeda M, Rodríguez del Rosario L. Teoría de la mente, reconocimiento facial y procesamiento emocional en la esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2011; 4 (1): 28-37.
- [35] Valverde Eizaguirre MA. Una crítica a la teoría del déficit cognitivo de la esquizofrenia. *Rev Asoc Esp Neuropsiq* 2012; 32 (115): 521-45.
- [36] Eack SM, Greenwald DP, Hogarty SS, Cooley SJ, DiBarry AL, Montrose DM, "et al". Cognitive enhancement therapy for early-course schizophrenia: effects of a two-year randomized controlled trial. *Psychiatric Services* 2009; 60(11): 1468-76.
- [37] Eack SM, Greenwald DP, Hogarty SS, Keshavan MS. One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2010; 120(1-3): 210-6.
- [38] Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW. Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Problems, Prospects, and Strategies. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25(2): 257-74.
- [39] Tarrier N, Wykes T. Is there evidence that cognitive behaviour therapy is an effective treatment for schizophrenia? A cautious or cautionary tale? *Behav Res Ther* 2004; 42(12):1377- 401.
- [40] Tai S, Turkington D. The evolution of cognitive behavior therapy for schizophrenia: Current practice and Recent Developments. *Schizophrenia Bulletin* 2009; 35 (5): 865-73.
- [41] Ruiz Sánchez JJ, Cano Sánchez JJ. Manual de psicoterapia cognitiva. 2006; [4 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.psicología-online.com/ESMUbada/libros/Manual/manual.htm>. Consultado Marzo 1, 2015.
- [42] Spaulding WD, Fleming SK, Reed D, Sullivan M, Storzbach D, Lam M. Cognitive Functioning in Schizophrenia: Implications for Psychiatric Rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin* 1999; 25(2): 275-89.

- [43] Roder V, Mueller DR, Mueser KT, Brenner HD. Integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia: Is it effective? *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32 (S1):S81-93.
- [44] Bernardo M, Grazia Surgonà MG. Esquizofrenia y medicina de familia. Implicaciones en atención primaria. *Jano extra* 2008 Oct; 1 (714): 37-44.
- [45] Gómez Martínez Ana M, Artemán Cremé I. Terapia Ocupacional. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2008.p. 1-50.
- [46] Glick ID: Effectiveness in psychiatric care III. Psychoeducation and outcome for patients with major affective disorders and their families. *British J Psychiatry* 1994; 164:104-6.
- [47] Fresán A, Apiquian R, Ulloa RE, Loyzaga C, García-Anaya M, Gutiérrez D. Ambiente familiar y psicoeducación en el primer episodio de esquizofrenia: Resultados preliminares. *Salud Mental* 2001 agost; 24 (4): 36-40.
- [48] Bäuml J, Froböse T, Kraemer S, Rentrop M, Pitschel-Walz G. Psychoeducation: A basic psychotherapeutic intervention for patients with schizophrenia and their families. *Schizophrenia Bulletin* 2006; 32 (S1): S1-9.
- [49] Gruber E, Kajevic M, Agius M, Martic-Bioc S. Group Psychotherapy for Parents of Patients with Schizophrenia. *Int J Soc Psychiatry* 2006;(52): 487.
- [50] Crespo Hervás MD. Rehabilitación y psicoeducación en la esquizofrenia. En: Chichilla Moreno A. *Las esquizofrenias, sus hechos y valores clínicos y terapéuticos*. Barcelona, España: Editorial Elsevier Doyma, SL; 2007.p. 555-60.
- [51] Hernández Wence J, Peralta Valverde J, Ruiz Sánchez M, Angulo Gallardo L, Cariño Vara C, Flores Mondragón MA. Rehabilitación laboral de las personas con esquizofrenia. *Rev Mex Med Fis Rehab* 2010; 22(4):108-12.
- [52] Florit-Robles A. La rehabilitación psicosocial de pacientes con esquizofrenia crónica. *Apuntes de Psicología* 2006; 24 (1-3): 223-44.

13

Estrategias terapéuticas en el trastorno esquizofrénico

Antes de exponer las estrategias terapéuticas, que se establecen según la sintomatología clínica del paciente, debemos señalar las posibles causas que pueden motivar la recaída de un trastorno esquizofrénico:

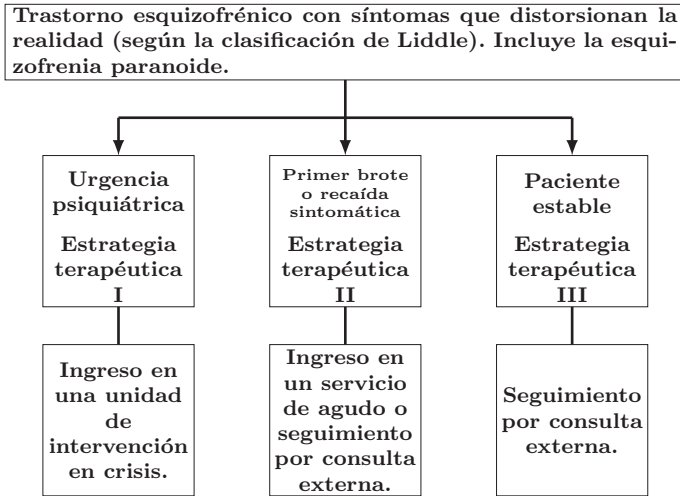
- Abandono del tratamiento con antipsicóticos (buscar efectos adversos de los fármacos y dinámica familiar disfuncional, pobre supervisión del tratamiento por parte del responsable del paciente, entre otras).
- El no seguimiento del paciente en las consultas que tiene programadas por su psiquiatría.
- Presentar inadecuación en la dosis del neuroléptico que esté tomando o que necesite un cambio de tratamiento.

- Que exista algún factor perpetuante o desencadenante (drogas, estrés, conflictos, entre otros) que motive la descompensación.
- Que exista otra enfermedad en el organismo (sistémica) que sea la que exacerbe la sintomatología del trastorno esquizofrénico.

Como objetivo del tratamiento del paciente esquizofrénico se plantea reducción de la frecuencia, gravedad y consecuencias psicosociales de los episodios y optimización de la función psicosocial entre los episodios. Para una mejor comprensión he dividido el trastorno esquizofrénico, en diferentes formas clínicas:

1. Trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad (según la clasificación de Liddle). Incluye la esquizofrenia paranoide.
2. Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas cinéticos. Incluye esquizofrenia catatónica (agitación o estupor).
3. Trastorno esquizofrénico con síntomas afectivos. Incluye todos los tipos de esquizofrenia que estén asociados a síntomas afectivos sin o con distorsión de la realidad con síntomas inespecíficos en la conducta.
4. Estrategia terapéutica del trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas inespecíficos en la conducta. Incluye todos los subtipos de esquizofrenia.
5. Estrategia terapéutica del trastorno esquizofrénico con predominio de un déficit cognitivo y de la voluntad. Incluye el trastorno esquizofrénico con predominio de un déficit cognitivo y de la voluntad.

A continuación, la conducta que debe seguirse (estrategias terapéuticas), ante las fases de presentación de las formas clínicas del trastorno esquizofrénico.



Estrategia terapéutica I (urgencia psiquiátrica) del trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad (según la clasificación de Liddle). Incluye la esquizofrenia paranoide.

Se trata de manifestaciones clínicas que distorsionan la realidad lo suficiente como para requerir atención inmediata por un especialista en psiquiatría, debido a que representa un riesgo importante para el paciente o la sociedad; las formas clínicas de presentación más frecuentes son la agitación, agresión o conducta autodestructiva.

Ingreso en una
unidad de
intervención en crisis
(UIC)

Valoración del paciente por un equipo multidisciplinario (psiquiatría, clínico, psicólogo, enfermero, trabajadora social)
Restricción del paciente, si el psiquiatría lo considera.)
Valoración por el psiquiatra cada 2 horas.
Valoración por enfermería cada 1 hora, puntualizando en la hidratación, signos vitales, además de garantizar su movilización en la cama.

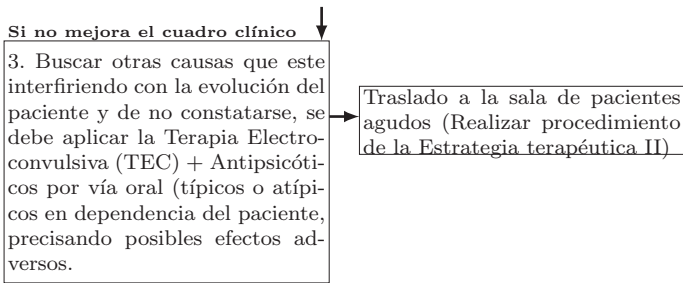
1. Monoterapia, con un antipsicótico típico o atípico según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, como el haloperidol, clorpromacina, proclorpromacina, clopíxol, olanzapina, loxapina, ziprasidona, aripiprazol por vía IM cada 4 horas o 6 horas durante 24 horas a 72 horas (vigilar efectos adversos).

Traslado a la sala de pacientes agudos (Realizar procedimiento de la estrategia terapéutica II)

Si no mejora

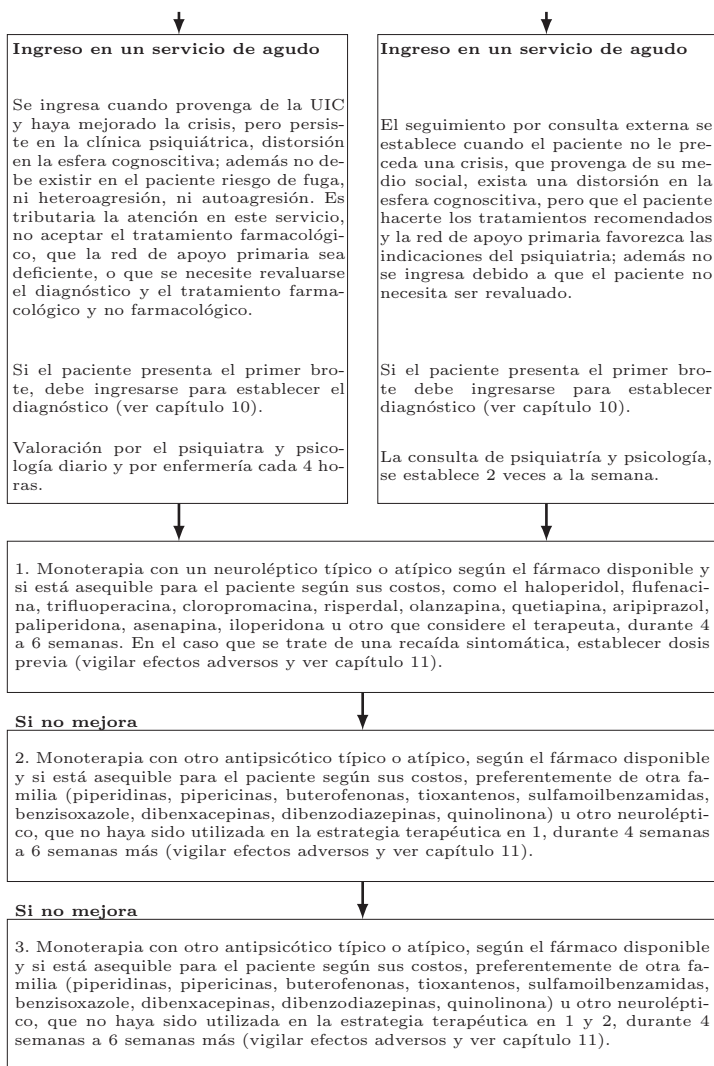
2. Monoterapia, con un antipsicótico típico o atípico no usado en 1, según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, como el haloperidol, clorpromacina, proclorpromacina, clopíxol, olanzapina, loxapina, ziprasidona, aripiprazol por vía IM cada 4 horas o 6 horas durante 24 horas a 72 horas (vigilar efectos adversos).

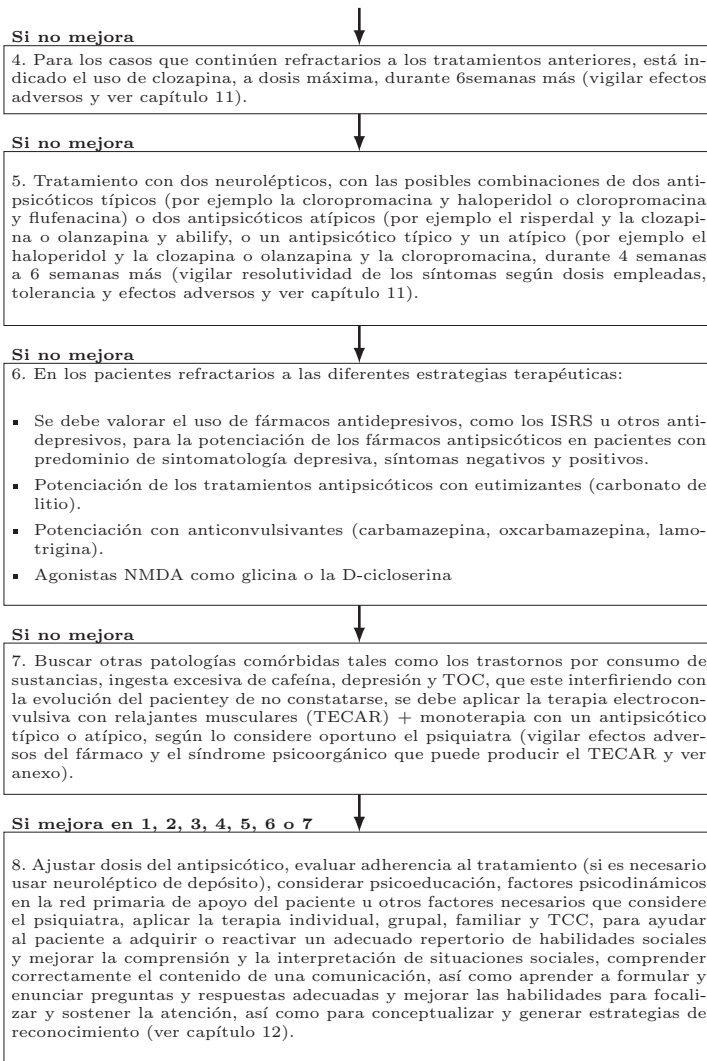
Traslado a la sala de pacientes agudos (Realizar procedimiento de la Estrategia terapéutica II)



Estrategia terapéutica II (primer brote o recaída sintomática) del trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad (según la clasificación de Liddle). Incluye la esquizofrenia paranoide

Se trata de manifestaciones clínicas que distorsionan la realidad objetiva del medio circundante, lo suficiente como para interferir en las relaciones interpersonales y en la adaptación creadora al medio social; requiere la atención psiquiátrica inmediata, para establecer su nivel de funcionamiento previo.





↓

9. Si existiera algún efecto adverso del antipsicótico, valorar cambio o estrategia farmacológica para contrarrestarlo (por ejemplo, agranulocitosis en la clozapina, hipotensión ortostática en la Cloropromacina o reacción extrapiramidal con el neuroléptico empleado y ver capítulo 11).

Estrategia terapéutica III “Paciente estable” del trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad (según la clasificación de Liddle). Incluye la esquizofrenia paranoide.

Se trata de pacientes que presentan una remisión total de las manifestaciones clínicas que distorsionan la realidad objetiva del medio circundante y presente poco deterioro neurocognitivo, por lo que va a conservar patrones de adaptación social y su relación con sus semejantes.

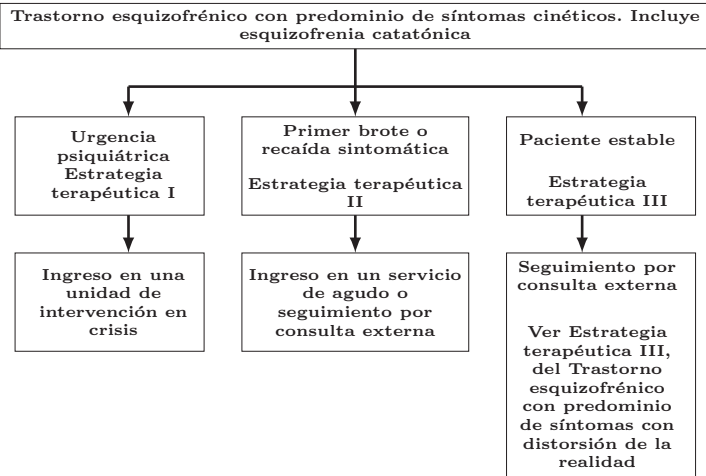
1. Establecer seguimiento en consulta externa, con una frecuencia mensual, bimensual o cada tres meses, precisando 3 pilares estratégicos fundamentales (reajuste del antipsicótico según requerimiento del paciente, potencialización en áreas neurocognitivas que presente deterioro y considerar psicoeducación, factores psicodinámicos en la red primaria y social del paciente u otros factores necesarios que considere el psiquiatra.

2. El reajuste del antipsicótico se establece teniendo en cuenta la dosis que ha posibilitado la resolutivez de los síntomas, que los efectos adversos sean pocos o no existan; además mientras el antipsicótico se acerque al ideal, podrá existir mayor adherencia por parte del enfermo de llevar el tratamiento de forma permanente.

3. La potencialización o activación de las áreas neurocognitivas que pudieran tener un funcionamiento inferior con respecto al que poseía antes de presentar este trastorno, está encaminada a establecer mediante las diferentes terapias, que incluye la cognitivo-conductual y la psicoeducación un reaprendizaje de su instrucción y desarrollo sociocultural alcanzado durante su vida (ver capítulo 12).

4. La psicoeducación se establece en dos aspectos fundamentales, el primero orientado al conocimiento por parte del paciente de su trastorno (síntomas, evolución, pronóstico, necesidad de llevar a cabo un tratamiento permanente con antipsicóticos, entre otros aspectos), de esta manera se busca la participación activa y adherencia del paciente al tratamiento y el segundo aspecto, se establece analizando los factores psicodinámicos, teniendo en cuenta las posibles causas (conflictos familiares, limitaciones socioeconómicas, hacinamiento en la vivienda, imposibilidad de incorporarse a una labor específica y puntualizar en sus relaciones sociales, entre otros elementos de análisis (ver capítulo 12).

5. Hay que tener en cuenta que este trastorno a pesar de mantener una estabilidad por determinado tiempo e incluso durante años, con una buena adherencia al antipsicótico y en su red de apoyo social, puede presentar recaída en sus manifestaciones sintomáticas, que pueden llegar a la presencia de una crisis que necesitará la aplicación de la estrategia terapéutica uno o dos según el evento clínico.



Estrategia terapéutica I (urgencia psiquiátrica) del trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas cinéticos. Incluye esquizofrenia catatónica, con tendencia a agitación

Se trata de manifestaciones clínicas caracterizada por aumento en la actividad motora y verbal del sujeto, lo suficientemente como para requerir la atención inmediata por un especialista en psiquiatría, debido a que representa un riesgo importante para el paciente o la sociedad; las forma clínica de presentación más frecuentes es la agitación psicomotora.

Ingreso en una unidad de intervención en crisis (UIC)

Valoración del paciente por un equipo multidisciplinario (psiquiatría, clínico, psicólogo, enfermero, trabajadora social)

Restricción del paciente, si el psiquiatría lo considera.)

Valoración por el especialista en medicina interna cada 2 horas, verificando el estado físico del paciente.)

Valoración por enfermería cada 1 hora, puntualizando la hidratación (pérdida de líquidos en la excitación), signos vitales, además de garantizar su movilización en la cama.)

Con tendencia a la agitación

1. Monoterapia, con un antipsicótico típico o atípico según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, como el haloperidol, clorpromacina, proclorpromacina, clopíxol, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol por vía IM cada 4 horas o 6 horas durante 24 horas a 72 horas (vigilar efectos adversos y ver capítulo 11).

Si no mejora

2. Monoterapia, con un antipsicótico típico o atípico no usado en 1, según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, como el haloperidol, clorpromacina, proclorpromacina, clopíxol, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol por vía IM cada 4 o 6 horas durante 24 a 72 horas (vigilar efectos adversos y ver capítulo 11).

Si no mejora

3. Buscar otras causas que este interfiriendo con la evolución del paciente y de no constatare, se debe aplicar la terapia electroconvulsiva (TEC) + antipsicóticos por vía oral (típicos o atípicos en dependencia del paciente, preferentemente no usado por vía intramuscular en 1 y 2, según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, precisando posibles efectos adversos (ver capítulo 11).

Si mejora 1, 2 o 3. Traslado a la sala de pacientes agudos (Realizar procedimiento de la estrategia terapéutica II)

Estrategia terapéutica I (urgencia psiquiátrica) del trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas cinéticos. Incluye esquizofrenia catatónica, con tendencia al estupor

Se trata de manifestaciones clínicas caracterizada una disminución en la actividad motora y verbal del sujeto, lo suficientemente como para requerirla atención inmediata por un especialista en psiquiatría, debido a que representa un riesgo importante para el paciente o la sociedad; la forma clínicas de presentación más frecuente es el estupor.

Ingreso en una unidad de intervención en crisis (UIC)

Valoración del paciente por un equipo multidisciplinario (psiquiatría, clínico, psicólogo, enfermero, trabajadora social)

Restricción del paciente, si el psiquiatría lo considera.)

Valoración clínica por el psiquiatra cada 2 horas.)

Valoración por el especialista en medicina interna cada 2 horas, verificando el estado físico del paciente, que incluye aquellos que presenten globo vesical, entre otras complicaciones presente en el cuadro estuporoso.)

Valoración por enfermería cada 1 hora, puntualizando la hidratación (pérdida de líquidos en la excitación o por negación a consumirlo en el estupor), signos vitales, además de garantizar su movilización en la cama.

Si no mejora

1. Monoterapia, con un antipsicótico atípico según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, como la olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, o loxapina por vía IM cada 4 horas o 6 horas durante 24 horas a 72 horas (vigilar efectos adversos y ver capítulo 11).

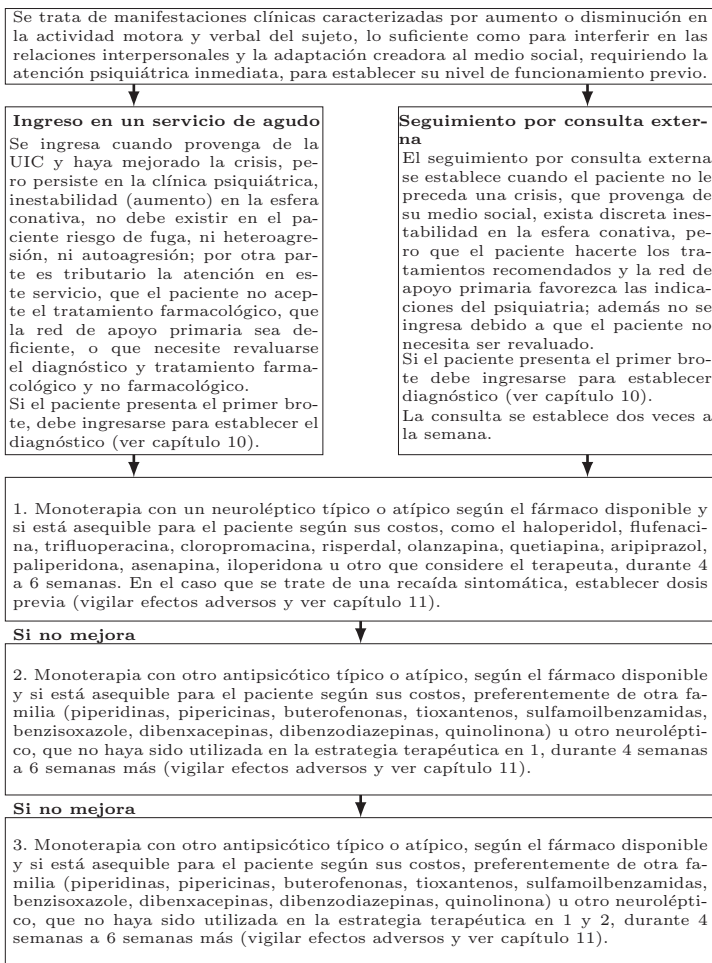
Si no mejora

2. Monoterapia, con un antipsicótico atípico no usado en 1, según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, como la olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, loxapina por vía IM cada 4 horas o 6 horas durante 24 horas a 72 horas (vigilar efectos adversos y ver capítulo 11).

Si no mejora

3. Buscar otras causas que esteinterfiriendo con la evolución del paciente y de no constatare, se debe aplicar la terapia electroconvulsiva (TEC) + antipsicóticos por vía oral, preferentemente aquellos neurolépticos con efectos desinhibidor como la trifluoperacina, trifluoperidol, sulpiride, loxapina, quetiapina, olanzapina, precisando posibles efectos adversos y ver capítulo 11.

Estrategia Terapéutica II (Primer brote o recaída sintomática) del trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas cinéticos. Incluye esquizofrenia catatónica, con tendencia a agitación.



Si no mejora

4. Para los casos que continúen refractarios a los tratamientos anteriores, está indicado el uso de clozapina, a dosis máxima, durante 6 semanas más (vigilar efectos adversos y ver capítulo 11).

Si no mejora

5. Tratamiento con dos neurolépticos, con las posibles combinaciones de dos antipsicótico típicos (por ejemplo la clorpromacina y haloperidol o clorpromacina y flufenacina) o dos antipsicóticos atípicos (por ejemplo el risperdal y la clozapina o olanzapina y aabilify, o un antipsicótico típico y un atípico (por ejemplo el haloperidol y la clozapina o olanzapina y la clorpromacina, durante 4 semanas a 6 semanas más (vigilar resolutivez de los síntomas según dosis empleadas, tolerancia y efectos adversos y ver capítulo 11).

Si no mejora

6. En los pacientes refractarios a las diferentes estrategias terapéuticas:

- Se debe valorar el uso de fármacos antidepressivos, como los ISRS u otros antidepressivos, para la potenciación de los fármacos antipsicóticos en pacientes con predominio de sintomatología depresiva, síntomas negativos y positivos.
- Potenciación de los tratamientos antipsicóticos con eutimizantes (carbonato de litio).
- Potenciación con anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbamazepina, lamotrigina).
- Agonistas NMDA como glicina o la D-cicloserina

Si no mejora

7. Buscar otras patologías comórbidas tales como los trastornos por consumo de sustancias, ingesta excesiva de caféina, depresión y TOC, que este interfiriendo con la evolución del paciente y de no constatare, se debe aplicar la terapia electroconvulsiva con relajantes musculares (TECAR) + Monoterapia con un antipsicótico típico o atípico, según lo considere oportuno el psiquiatra (vigilar efectos adversos del fármaco y el síndrome psicoorgánico que puede producir el TECAR y ver anexo).

Si no mejora

8. Ajustar dosis del antipsicótico, evaluar adherencia al tratamiento (si es necesario usar neuroléptico de depósito), considerar psicoeducación, factores psicodinámicos en la red primaria de apoyo del paciente u otros factores necesarios que considere el psiquiatra, aplicar la terapia individual, grupal, familiar y TCC, para ayudar al paciente a adquirir o reactivar un adecuado repertorio de habilidades sociales y mejorar la comprensión y la interpretación de situaciones sociales, comprender correctamente el contenido de una comunicación, así como aprender a formular y enunciar preguntas y respuestas adecuadas y mejorar las habilidades para focalizar y sostener la atención, así como para conceptualizar y generar estrategias de reconocimiento (ver capítulo 12).

9. Si existiera algún efecto adverso del antipsicótico, valorar cambio o estrategia farmacológica para contrarrestarlo (por ejemplo agranulocitosis en la clozapina, hipotensión ortostática en la Clorpromacina ó reacción extrapiramidal con el neuroléptico empleado y ver capítulo 11).

Estrategia Terapéutica II (primer brote o recaída sintomática) del trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas cinéticos. Incluye esquizofrenia catatónica, con tendencia al estupor

1. Monoterapia, con un antipsicótico típico o atípico según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, como trifluoperacina, trifluoperidol, sulpiride, carpipramina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, loxapina, quetiapina, asenapina, iloperidona durante 4 semanas a 6 semanas (vigilar efectos adversos y ver capítulo 11).

Si no mejora

2. Monoterapia, con un antipsicótico típico o atípico, no usado en 1, según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, como trifluoperacina, trifluoperidol, sulpiride, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, loxapina, quetiapina, asenapina, iloperidona durante 4 semanas a 6 semanas (vigilar efectos adversos y ver capítulo 11).

Si no mejora

3. Monoterapia, con un antipsicótico típico o atípico, no usado en 1 y 2, según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, como trifluoperacina, trifluoperidol, sulpirida, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, loxapina, quetiapina, asenapina, iloperidona durante 4 semanas a 6 semanas (vigilar efectos adversos) (ver capítulo 11).

4. Tratamiento con dos neurolépticos, con las posibles combinaciones de dos antipsicóticos típicos (por ejemplo la trifluoperacina y sulpiride) o dos antipsicóticos atípicos (por ejemplo la olanzapina y abilify, o un antipsicótico típico y un atípico (por ejemplo la trifluoperacina y la loxapina o olanzapina y el sulpiride, durante 4 semanas a 6 semanas más (vigilar resolutiveidad de los síntomas según dosis empleadas, tolerancia y efectos adversos y ver capítulo 11).

Si no mejora

5. En los pacientes refractarios a las diferentes estrategias terapéuticas:

- Se debe valorar el uso de fármacos antidepresivos, como los ISRS u otros anti-depresivos, para la potenciación de los fármacos antipsicóticos en pacientes con predominio de sintomatología depresiva, síntomas negativos y positivos.
- Potenciación de los tratamientos antipsicóticos con eutimizantes (carbonato de litio).
- Potenciación con anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbamazepina, lamotrigina).
- Agonistas NMDA como glicina o la D-cicloserina

Si no mejora

6. Buscar otras patologías comórbidas tales como los trastornos por consumo de sustancias, ingesta excesiva de cafeína, depresión y TOC, que este interfiriendo con la evolución del paciente, y de no constatarse, se debe aplicar la terapia electroconvulsiva con relajantes musculares (TECAR) + Monoterapia (con un antipsicótico típico o atípico, según lo considere oportuno el psiquiatra (vigilar efectos adversos del fármaco y el síndrome psicoorgánico que puede producir el TECAR y ver anexo).

Si mejora en 1, 2, 3, 4,5 y 6

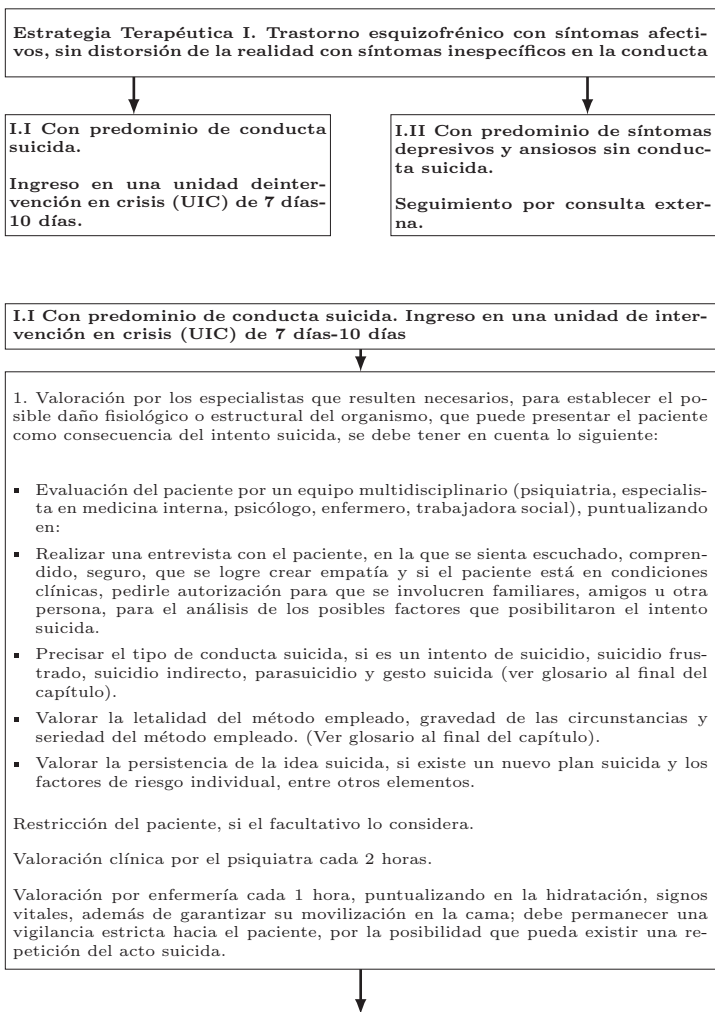
7. Ajustar dosis del antipsicótico, evaluar adherencia al tratamiento (si es necesario usar neuroléptico de depósito), considerar psicoeducación, factores psicodinámicos en la red primaria de apoyo del paciente u otros factores necesarios que considere el psiquiatra, aplicar la terapia individual, grupal, familiar y TCC, para ayudar al paciente a adquirir o reactivar un adecuado repertorio de habilidades sociales y mejorar la comprensión y la interpretación de situaciones sociales, comprender correctamente el contenido de una comunicación, así como aprender a formular y enunciar preguntas y respuestas adecuadas y mejorar las habilidades para focalizar y sostener la atención, así como para conceptualizar y generar estrategias de reconocimiento (ver capítulo 12).

Trastorno esquizofrénico con síntomas afectivos. Incluye todos los tipos de esquizofrenia que estén asociados a síntomas afectivos sin o con distorsión de la realidad con síntomas inespecíficos en la conducta

I. Síntomas afectivos sin distorsión de la realidad, y con síntomas inespecíficos en la conducta, incluye todos los subtipos del trastorno esquizofrénico con cuadro depresivo-ansioso y cuadros depresivos post psicóticos, se establece a partir de un periodo mayor de 15 días de síntomas depresivo-ansioso en el curso de los diferentes subtipos del trastorno esquizofrénico, se pueden apreciar síntomas tales como, disminución de la energía o de la actividad, o sentimientos de inseguridad, llanto fácil, anhedonia, pérdida de esperanza en el futuro, de la autoconfianza y la autoestima, irritabilidad, autolesiones, aislamiento social, disminución de la locuacidad y ansiedad objetiva y subjetiva.

II. Síntomas afectivos con distorsión de la realidad con síntomas inespecíficos en la conducta, se establece cuando aparecen síntomas afectivos, tales como la neotimias, perplejidad, disociación ideoaffectiva, ambivalencia afectiva, incontinencia afectiva y tenacidad afectiva, en la que se asocian síntomas con distorsión de la realidad y síntomas inespecíficos en la conducta.

La conducta que se debe seguir en estos pacientes, se establece siguiendo la estrategia terapéutica I, II y III del trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad.



↓

2. Una vez que haya sido valorado el paciente por las diferentes especialidades y no exista riesgo clínico-quirúrgico para su vida, se podrá establecer el tratamiento farmacológico, precisando la manifestación psicopatológica que predomine. Se recomienda establecer sedación al paciente, comenzando con diazepam, ampulas de 10 mg, difenhidramina, ampulas de 20 mg aplicar por vía intramuscular cada 6 horas-8 horas al día, durante 48 horas-72 horas.

↓

3. Una vez que el paciente pueda ingerir fármacos por vía oral, y teniendo en cuenta el método empleado del intento suicida (psicofármacos), y no presente riesgo para su vida, previo análisis del equipo multidisciplinario y no antes de las 24 horas después del intento suicida, se debe prescribir el tratamiento con antidepresivo y ansiolíticos, según el predominio de estos síntomas, recordando que los antidepresivos, fundamentalmente los tricíclicos, pueden eclosionar síntomas que distorsionan la realidad de los diferentes subtipos del trastorno esquizofrénico.

Con predominio de síntomas depresivos, se recomienda dentro de los antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina, tabletas de 25 mg, a dosis de 25 mg-75 mg al día, preferentemente en la noche debido a su efecto antidepresivo, sedativo e hipnótico, los antidepresivos de elección son los ISRS, como: fluoxetina (80 mg/día), paroxetina (50 mg/día), fluvoxamina (200 mg/día), citalopram (60 mg/día), escitalopram (40 mg/día), entre otros, por no eclosionar síntomas positivos de la esquizofrenia, se recomienda incrementar la dosis, valorando riesgo-beneficio.

- Con síntomas ansiosos asociados, se recomienda el uso de benzodiazepinas, como: diazepam (30mg/día), clordiazepóxido (40 mg/día), clobazán (40 mg/día), medazepan (30 mg/día), bromazepam (18 mg/día), clonazepam, recomendable por su efecto favorable en las psicosis refractaria con tratamiento con neurolepticos (6 mg/día), buspirona, por ser una azapirona con efecto antidepresivo (60 mg/día); no obstante, el uso de estos fármacos debe ser estrictamente controlado por el riesgo adictivo y su efecto inductor de la depresión.

↓

4. Si después de las 72 horas a 7 días de su ingreso en UIC, y si no existe riesgo de mantener la integridad física del paciente, debido al riesgo suicida que presenta, se debe valorar su traslado a un servicio de agudo, continuando el tratamiento iniciado la UIC.

↓

Ingreso en un servicio de agudo

5. Se ingresa cuando provenga de la UIC y haya mejorado el riesgo suicida, pero persiste el cuadro depresivo-ansioso, no debe existir en el paciente riesgo de fuga, ni autoagresión; por otra parte es tributario la atención en este servicio, que el paciente no acepte el tratamiento farmacológico, que la red de apoyo primaria sea deficiente, o que necesite reevaluarse el diagnóstico y tratamiento farmacológico y no farmacológico.

El tratamiento farmacológico es el mismo que tenía puesto en la UIC; debemos recordar que se trata de una depresión en paciente esquizofrénico, aunque no tenga distorsión de la realidad, se debe mantener el tratamiento con antipsicóticos, preferentemente un antipsicótico atípico, debido al bloqueo de los receptores serotoninérgico (5HT₂), que incide favorablemente en la sintomatología afectiva y limita la eclosión de síntomas del espectro esquizofrénico, si es típico que no sea muy incisivo, para evitar el aplanamiento afectivo y los síntomas negativos y cognitivos, que pueden generar estos neurolepticos; también se usa según el fármaco disponible y si está asequible para el paciente según sus costos, como trifluoperacina, trifluoperidol, sulpiride, carpipramina, olanzapina, loxapina, ziprasidona, aripiprazol, asenapina, lurasidone (vigilar efectos adversos y ver capítulo 11).

Si el paciente presenta el primer brote, debe ingresarse para establecer el diagnóstico (ver capítulo 10).

El paciente debe ser evaluado en equipo multidisciplinario (psiquiatría, especialista en medicina interna, psicólogo, enfermero, trabajadora social).

La psicoterapia que se estructura, es la de apoyo.

La consulta se establece diariamente.

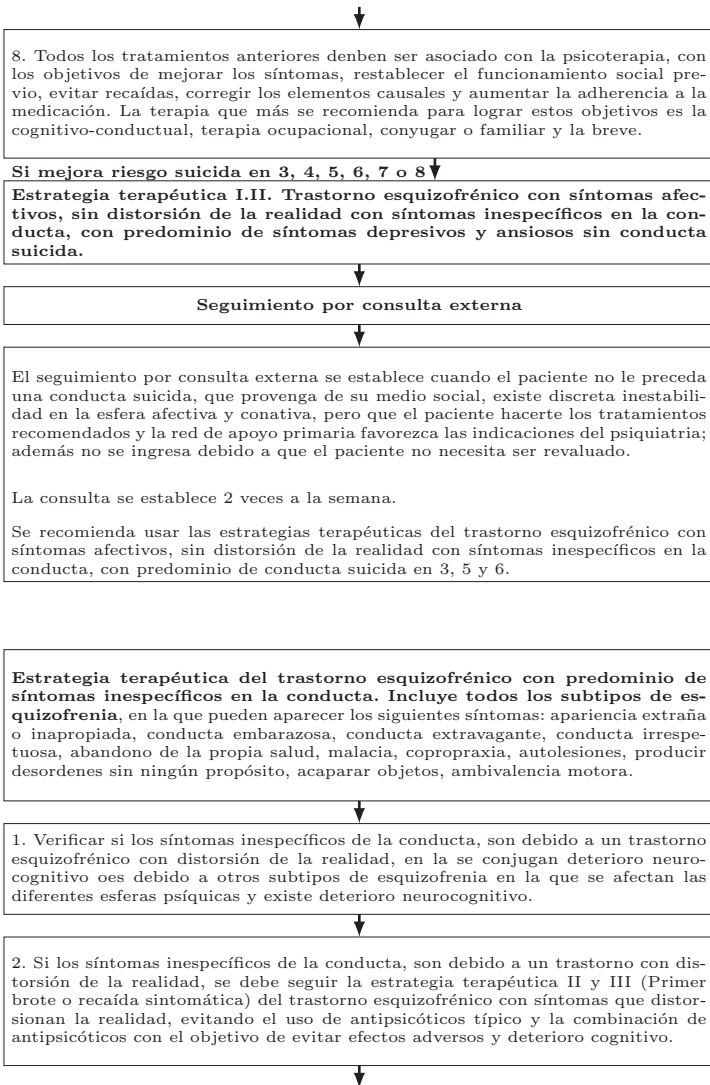
Si no mejora la depresión y ansiedad

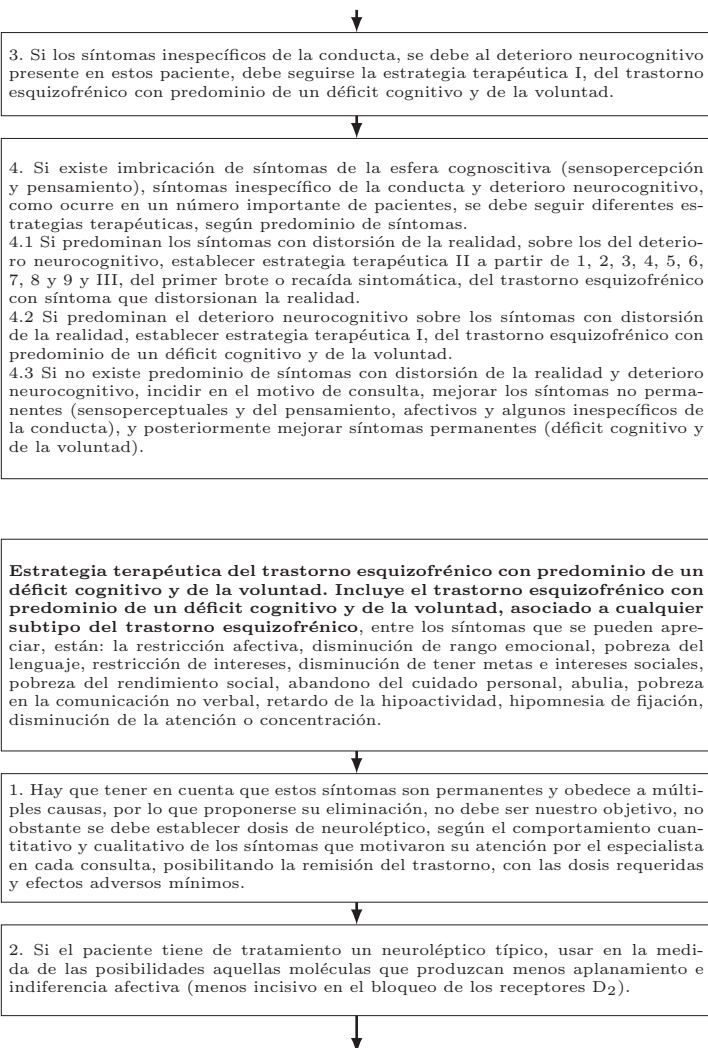
6. Si el cuadro depresivo no mejora, después de 4 semanas, se debe iniciar con otro antidepresivo no usado en 3, se recomienda dentro de los antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina, tabletas de 25 mg, a dosis de 25 mg-75 mg al día, preferentemente en la noche debido a su efecto antidepresivo, sedativo e hipnótico, los antidepresivos de elección son los ISRS, como: fluoxetina (80 mg/día), paroxetina (50 mg/día), fluvoxamina (200 mg/día), citalopram (60 mg/día), escitalopram (40 mg/día), entre otros, por no eclosionar síntomas positivos, se recomienda incrementar la dosis, valorando riesgo-beneficio.

- Si el cuadro ansioso no mejora, después de 4 semanas, se debe iniciar con otro ansiolítico no usado en 3, se recomienda el uso de benzodiazepinas, como: diazepam (30 mg/día), clordiazepóxido (40 mg/día), clobazán (40 mg/día), medazepam (30 mg/día), bromazepam (18 mg/día), clonazepam, recomendable por su efecto favorable en las psicosis refractaria con tratamiento con neurolepticos (6 mg/día), buspirona, por ser una azapirona con efecto antidepresivo (60 mg/día); no obstante, el uso de estos fármacos debe ser estrictamente controlado por el riesgo adictivo y su efecto inductor de la depresión.

- Conociendo los factores que envuelven la dinámica del paciente, se recomienda aplicar la psicoterapia conyugal, familiar y la breve, la cual se asocia a la terapia cognitivo-conductual.

7. Buscar otras causas que este interfiriendo con la evolución del paciente y de no constatare, se debe aplicar la terapia electroconvulsiva con relajantes musculares (TECAR) + monoterapia con un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina + un antipsicótico atípico, según lo considere oportuno el psiquiatra (vigilar efectos adversos del fármaco y el síndrome psicoorgánico que puede producir el TECAR).





3. En la actualidad se prefiere el uso de neurolépticos atípicos o de segunda generación debido a su efecto bloqueador de los receptores serotoninérgicos, sobre los dopaminérgicos, entre los preferidos para la mejora de este trastorno, se encuentra el seroquel, la olanzapina, loxapina, ziprasidona, clotiapina y la clozapina, por un período de 6 meses; hay que tener en cuenta que una dosis elevada de estos antipsicóticos, puede intensificar los síntomas deficitarios o permanentes.

Si no mejora

4. Monoterapia con otro antipsicótico atípico, no usado en 3 o el aripiprazol, el cual basa su mecanismo de acción, en el agonismo parcial del receptor de D2, durante seis meses más.

Si no mejora

5. Monoterapia con un antipsicótico atípico, el que establezca mejor funcionamiento social y desempeño neurocognitivo, vitaminoterapia, potencialización de las áreas neurocognitivas y la psicoeducación.

6. La psicoeducación se establecen dos aspectos fundamentales, el primero orientado al conocimiento por parte del paciente de sus pérdidas neurocognitivas, las funciones ejecutivas (capacidad de abstracción y flexibilidad mental), la memoria (verbal, espacial y facial) e intelectual (lenguaje y espacial) y el segundo aspecto, se establece un esquema terapéutico en correspondencia al nivel de instrucción y cultural del paciente, orientado a los familiares, para fomentar conocimientos nuevos y reaprendizaje en el paciente.

Estrategias terapéuticas del trastorno esquizofrénico en la que se presentan cuadros mixtos

Trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad y síntomas cinéticos en fase de excitación psicomotriz o fase estuporosa

Establecer estrategia terapéutica según predominio de los síntomas.

- Si predominan la psicopatología del trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad, establecer las diferentes estrategias terapéuticas de este trastorno.
- Si predominan los síntomas cinéticos del trastorno esquizofrénico, establecer las diferentes estrategias terapéuticas de este trastorno.

Trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad, con síntomas inespecíficos de la conducta, ya fue establecido la estrategia terapéutica con anterioridad.

Trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad con un déficit cognitivo y de la voluntad.

- Establecer primero, la estrategia terapéutica I, II y III del trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad, los cuales son síntomas transitorios, con posibilidad de remisión.
- Posteriormente se establece la estrategia terapéutica del trastorno esquizofrénico con predominio de un déficit cognitivo y de la voluntad, debido a que son síntomas permanentes.

Trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas afectivos, sin distorsión de la realidad y síntomas inespecíficos en la conducta, el trastorno esquizofrénico con predominio de síntomas inespecíficos en la conducta asociado a cualquier subtipo del trastorno esquizofrénico y trastorno esquizofrénico con predominio de un déficit cognitivo y de la voluntad, asociado a cualquier subtipo del trastorno esquizofrénico, ya fueron tratados estratégicamente con anterioridad.

Por otra parte nuestra entidad tiene un programa de rehabilitación neurocognitiva, y hemos compartir con los lectores este programa.

Programa de rehabilitación neurocognitiva del trastorno esquizofrénico en el Sanatorio San Juan de Dios



Se establece a partir de:

1. La resolutivez de los síntomas no permanentes (Alucinaciones, ideas delirantes, estupor) y los síntomas permanentes (apatía, indiferencia afectiva, déficit cognitivos).
2. Las habilidades que debe ejecutar el paciente según sus posibilidades objetivas.
3. Motivación por parte del paciente para realizar las diferentes actividades.
4. Nivel profesional y sociocultural.
5. Apoyo en la red de apoyo primaria.
6. Apoyo en su ámbito social.

Programa de Rehabilitación I, si el paciente presenta remisión total de los síntomas psicopatológicos, sin deterioro neurocognitivo, afectivo y conductual, se debe valorar la estrategia terapéutica III, del trastorno esquizofrénico con síntomas que distorsionan la realidad, posibilitando la adherencia al tratamiento.

Programa de Rehabilitación II, si el paciente presenta remisión total de los síntomas psicopatológicos, con poco deterioro neurocognitivo.

1. Personalizar programa de intervención, teniendo en cuenta profesión y desarrollo sociocultural, potencializando las pérdidas cognitivas y sus habilidades.

1.1. En cuanto a la profesión, lo he dividido en: no intelectual e intelectual.

1.2. En cuanto al desarrollo sociocultural del paciente, lo he dividido en: simple, medio y alto.

- Profesión no intelectual, se le insiste al paciente en realizar ejercicios cognitivos repetitivos de 10 a 15 veces, cuatro veces al día.

1.1. En cuanto a la profesión

En el caso de un profesional no intelectual

Ejemplo 1, en un paciente con el oficio de carpintero, se le indica el ejercicio, en el que debe repetir de 10 veces a 15 veces, en cuatro ocasiones al día, las diferentes materias primas que se utilizan para la construcción de los muebles como: los tipos de maderas, pino, cedro, majagua, caoba, caguairán, puntillas, tornillos, telas, pinturas, pegamentos y las herramientas para su trabajo, como: martillo, destornillador, lienza, cierra, garlopa, serrucho y los tipos de muebles a construir, como: Juego de sala, juego de cuarto, multimuebles, estante de cocina, puertas, ventanas, base de equipos electrodomésticos, entre otros, puntualizando también como se lleva a cabo este trabajo.

Programa de Rehabilitación II, si el paciente presenta remisión total de los síntomas psicopatológicos, con poco deterioro neurocognitivo.

En el caso de un profesional no intelectual

Ejemplo 2, en un paciente con el oficio de cocinero, se le indica el ejercicio, en que debe repetir de 10 a 15 veces, en cuatro ocasiones al día, los diferentes utensilios que se utilizan para cocinar: el tachó, mezcladora, batidora, las cazuelas, cucharones, la salten, la mesa para realizar los cortes de los alimentos y las especias que va a usar para la confección de los alimentos, ajo, cebolla y otros condimentos; además el arroz, granos, carne, pollo, pescado, huevos, azúcar, canela, leche, harina, entre otros, y se le manifiesta que describa como se confecciona las diferentes ofertas gastronómicas.

Ejemplo 3, en un paciente con el oficio de agricultor, se indica el espacio de tierras en que ejerce su labor, la cosecha que desea plantar o la que tiene plantada, las características de cada plantación (arar el terreno, las semillas, el momento que se debe sembrar, tiempo de siembra, riego, fertilización, limpieza alrededor de la plantación, recogida de los frutos, lugar de almacenamiento y clientes que recibirán la cosecha) y los utensilios para realizar el trabajo, como el arado con tractor o bueyes, guataca, lima, hacha, machete, guantes, botas, ropas, entre otros.

En el caso de un profesional intelectual

Se le insiste al paciente en realizar ejercicios repetitivos de 10 a 15 veces, cuatro veces al día.

Ejemplo 1, el paciente con la profesión de informático, se le indica realizar ejercicios para recordar de los componentes estructurales de la computadora (hardware), motherboard, disco duro, memoria ram, microprocesador, tarjeta de video, teclado, mouse, entre otras; por otra parte se explora conocimientos sobre los software con que las computadoras pueden trabajar los diferentes programas, así como se realiza un programa de computación según el trabajo que se pretende realizar, entre otras preguntas relacionadas con su profesión.

Ejemplo 2, el paciente con la profesión de médico, se le indica realizar ejercicios para recordar labor que realizaba, se le pregunta sobre conocimientos básicos de la especialidad, a un clínico se le debe insistir sobre los principales síndromes, derivando estos síndrome al diagnóstico nosológico, exámenes complementarios que se le debe realizar y la posible conducta a seguir en cada paciente; por otra parte el clínico debe poseer un estetoscopio, esfigmomanómetro, diapasón, oftalmoscopio, otoscopio, así como conocimientos de exámenes complementarios, Rx de Torax, Tomografía axial computarizada, entre otros.

Programa de Rehabilitación II, si el paciente presenta remisión total de los síntomas psicopatológicos, con poco deterioro neurocognitivo.

1.2. En cuanto al desarrollo sociocultural del paciente, lo he dividido en: simple, medio y alto.

El paciente con un nivel elemental o simple sociocultural, se le insiste en recordar objetos que sean conocidos para él, no menos de cuatro veces al día.

Ejemplo 1, el paciente debe recordar las partes de la casa y su conformación:

- Portal, lo integra sillones, o sillas con una mesa centro, plantas ornamentales, entre otros.
- Sala, lo integra juego de sala, mesa central, adornos que se encuentre en las paredes, ventilador, y otros equipos electrodomésticos que posea (Televisor, equipo de música, video), cortinas, entre otros.
- Cocina-comedor, lo integra juego comedor, vitrina, cocina, horno microhonda, estante, refrigerador, batidora, centro de mesa, mantel, utensilios de cocina (ollas, cubiertos, platos, cucharón), condimentos, diferentes alimentos, se le dice que elabore platos de comida y como preparar una mesa para servir los alimentos.
- Cuarto, lo integra juego de cuarto, lámparas de noche, closet o armario, tocador, sábanas, fundas, frazada, edredones, espejo, ventilador o aire acondicionado, entre otros.

- Cuarto de baño, el paciente debe recordar que tiene un juego de baño, cesto para la ropa sucia, toallas, jabón, cepillo y pasta dental, champú, cortina, maquina y crema de afeitar, perfumes, espejo, bañera, ducha, closet, entre otros.
- Cuarto de servicios, lavadero, closet de almacenamiento de objetos, lavadora, lugar para tender las ropas que se laven, entre otras.

Ejemplo 2, el paciente debe recordar números, dirección particular, familiares y amigos más cercanos, valor de los alimentos que compra de forma sistemática, cuentas matemáticas simples (suma, resta, multiplicación y división).

1.2. El paciente con un nivel medio sociocultural, se le insiste en recordar no menos de cuatro veces al día, objetos, personas, lugares que sean conocidos para él, recordar el país que vive, división por provincias, el municipio de su residencia, gobierno del país, el jefe de gobierno, personajes de la cultura (músicos, pintores, escultores, danzarios, escritores, actores, entre otros), recordar sustancias química (agua, sal), operaciones matemáticas más complejas, puntuando del 0 al 5, en dependencia de la elaboración de la respuesta, en la que el 0 significa que no ha respondido o la respuesta es incorrecta, además las respuestas de los pacientes se debe valorar en diferentes momentos, en una semana, al mes o el año, y así se precisa el deterioro cognitivo que tiene el paciente o el avance que presenta a partir de este entrenamiento cognitivo (tabla 13.1).

Cuadro 13.1: Clasificación de los diferentes tipos de memoria

Información que se desea comprobar	1	2	3	4	5
País de residencia					
División por provincias					
Dirección del paciente					
Tipo de gobierno					
Presidente					
Músicos					
Pintores					
Actores					
Escultores					
Escritores					
Bailarines					
Cantantes					

Cuadro 13.1: Clasificación de los diferentes tipos de memoria. (continuación)

Información que se desea comprobar	1	2	3	4	5
Directores de cine, televisión y teatro					
Formulas química (sal y agua)					
Operaciones matemáticas más complejas (suma, resta y multiplicación en una sola operación matemática)					

El 0 significa que no ha respondido o la respuesta es incorrecta.

El 1 significa que ha respondido con imprecisión, cambiando palabras.

El 2 significa que ha respondido con dudas o cambiando el desempeño de la persona referida.

El 3 significa que ha respondido correctamente.

El 4 significa que ha respondido correctamente, con las características del personaje o la descripción del país, sus límites y sus relaciones geográficas, entre otros aspectos.

El 5 significa que ha respondido muy bien, enumerando las características del personaje, fecha de nacimiento, triunfos más importantes, o en la descripción del país, sus límites y sus relaciones geográficas, sus relaciones con otros países, situación económica, principales recursos naturales, entre otros aspectos.

Más de 65 puntos es excelente su desempeño sociocultural.

Más de 56 a 65 puntos es muy bueno su desempeño sociocultural.

Más de 46 a 55 puntos es bueno su desempeño sociocultural.

Más de 31 a 45 puntos es regular su desempeño sociocultural.

Menos de 30 puntos es malo su desempeño sociocultural.

Se valora al paciente mensual, trimestral, semestral y anual; es bueno recordar que estos conocimientos que se tratan de comprobar y reforzar lo tenía incorporado el paciente previamente y que se han sido modificados en el curso del trastorno esquizofrénico.

Programa de Rehabilitación II, si el paciente presenta remisión total de los síntomas psicopatológicos, con poco deterioro neurocognitivo.

1.2. El paciente que presenta un nivel sociocultural alto, se le insiste en recordar la composición de los objetos, país de residencia, características del clima, economía, idioma, cultura, características de las personas que le rodean, lugares universales con el clima que tienen, el idioma que hablan, sus costumbres religiosas, tipo de gobierno, valorando su pensamiento político, personajes de la cultura, valorando las características artísticas, explicando género musical, modalidad danzaria, en los pintores la técnica que esta presente en sus cuadros, en la escultura sus valores y estilo, actores con sus dotes en la dramaturgias, entre otros; recordar leyes de la física, química, geometría, algebra y trabajar sobre toda la gama de potencial cultural que posea el paciente. (Ver tablas 13.2 y 13.3)

Cuadro 13.2: Comprobación y aprendizaje del nivel alto sociocultural

Información que se desea comprobar	1	2	3	4	5
País de residencia, características del clima, economía, idioma, cultura, religión y forma de gobierno, emitiendo su poder de gestión					
Países del mundo, capital, características del clima, economía, cultura, idioma, religión y forma de gobierno					
Músicos, nombre, tipo de género musical, discos, piezas musicales que lo identifican, el reconocimiento a través de premios, entre otras					
Pintores, nombre, período al que pertenece, estilo y técnica en la que se proyecta, cuadros mas famosos, museos en la que se pueden ver sus obras					
Actores, características que lo identifican, género en el que se identifica, comedia, suspenso, terror, obras mas importante en las que ha trabajado					

Cuadro 13.2: Comprobación y aprendizaje del nivel alto sociocultural (continuación)

Información que se desea comprobar	1	2	3	4	5
Escultores, obras mas importantes, período al que pertenece, que lo identifican, lugares donde se encuentran expuesta					
Escritores, nombre, país, a que modalidad literaria y sus obras mas importantes y si ha recibido algún premio					

Cuadro 13.3: Comprobación y aprendizaje del nivel alto sociocultural

Información que se desea comprobar	1	2	3	4	5
Bailarines, estilo que lo identifica, principales obras que se ha destacado, premios que ha recibido					
Directores de cine, televisión y teatro, nombre, principales obras que se ha involucrado y premios que ha recibido					
Leyes de la física, fórmulas químicas mas complejas (Sulfato, nitrito, acido sulfúrico, entre otras)					
Operaciones matemáticas mas complejas geometría, algebra, entre otras					

El 0 significa que no ha respondido o la respuesta es incorrecta.

El 1 significa que ha respondido con imprecisión e incompletamente.

El 2 significa que ha respondido cambiando el desempeño de la persona referida, mencionando dos características del personaje descrito o no conozca la religión, la capital o el tipo de gobierno.

El 3 significa que ha respondido correctamente.

El 4 significa que ha respondido correctamente, con más de cuatro características del tópico que se está analizando.

El 5 significa que ha respondido muy bien, con dominio absoluto de la temática.

Más de 50 puntos es excelente su desempeño sociocultural.

Más de 36 a 50 puntos es muy bueno su desempeño sociocultural.

Más de 25 a 36 puntos es bueno su desempeño sociocultural.

Más de 12 a 24 puntos es regular su desempeño sociocultural.

Menos de 12 puntos es malo su desempeño sociocultural.

Se valora al paciente mensual, trimestral, semestral y anual.

Como se muestra a continuación, en nuestra entidad hospitalaria se han planteado cinco criterios de mejoría de un paciente con un trastorno esquizofrénico.

1. Resolutividad de los síntomas que motivaron su atención por el psiquiatra, que exista un puntaje bajo de los síntomas en la escala de PANSS (anexo 3).
2. Concientización por parte del paciente que se trata de un trastorno que tiende a evolucionar por brotes y que sus capacidades pueden verse afectadas en algún momento de su vida.
3. Que logre reinsertarse a la sociedad y establezca relaciones interpersonales que se acerquen lo más posible a los niveles de normalidad.
4. Que sea capaz de interpretar la modificación de su funcionamiento personal y acuda de forma voluntaria a un profesional y se responsabilice con su recuperación.
5. Que se mantenga bajo cualquier contingencia, la disposición de lograr éxito.

El cuidado de las personas con enfermedades mentales graves debería haber sido objetivo central de nuestras carreras profesionales; la defensa de sus derechos debería haber sido nuestro papel como ciudadanos. En lugar de ello, nos hemos enzarzado en debates solipsísticos

sobre el cerebro frente a la mente —sobre la psicoterapia frente a los fármacos— sobre los genes frente al entorno. Tan preocupados por nuestras teorías y nosotros mismos.

Glosario del trastorno esquizofrénico con síntomas afectivos, sin distorsión de la realidad y síntomas inespecíficos en la conducta

Conducta suicida: es aquella conducta voluntaria y deliberada, mediante la cual el individuo se autolesiona con el objetivo de poner fin a su vida, independientemente de que como resultado se produzca la muerte o no. Este incluye el intento suicida y el suicidio.

Intento suicida: es el acto voluntario y deliberado, mediante el cual el individuo se autolesiona con el propósito de morir, independientemente de la letalidad del método empleado, de la seriedad real de la intención y de las causas que lo determinan.

Suicidio: es cualquier acto de autolesión, cuyo resultado es la muerte.

Suicidio frustrado: es aquel intento de suicidio que por razones fortuitas y casuales, no fue un suicidio consumado.

Suicidio indirecto: es la muerte resultante de conductas que implican un elevado riesgo para la vida sin un objetivo justificado, en individuos que aun cuando no tenían el propósito firme de poner fin a su vida sabían que las consecuencias podían ser fatales. Este es común entre adolescentes y adultos jóvenes (por ejemplo: la ruleta rusa).

Parasuicidio: es la autolesión, pero sin intenciones suicidas. Amenazas suicidas: expresiones verbales o escritas que afirman o insinúan que el individuo se va a hacer daño con el objetivo de quitarse la vida.

Gesto suicida: es una amenaza llevada a la práctica, pero con pocas probabilidades de morir. Letalidad del método empleado: es el modo o procedimiento que se utiliza para la realización del intento suicida y que está determinada por la posibilidad real de que se produzca la muerte o no con el método utilizado, abarcando desde una probabilidad letal mínima hasta una máxima.

Gravedad de las circunstancias: está determinada por las situaciones y condiciones en que se realiza el intento suicida.

Seriedad de la intención: es el grado de veracidad del deseo que conduce a cometer un intento suicida.

Métodos suaves: incluyen los métodos poco letales como la ingestión de medicamentos y otras sustancias tóxicas.

Métodos duros: incluyen métodos altamente letales como sección venosa, precipitación desde alturas, quemaduras, ahorcamiento, degollamiento y uso de armas de fuego.

Letalidad del método: define el modo o procedimiento que se utiliza para el intento suicida. De acuerdo con la letalidad el método empleado puede clasificarse en:

- **Inocuo:** es el método que usualmente no implica ningún peligro para la salud o la vida del individuo como pueden ser la ingestión de menos de 10 tabletas de sustancias medicamentosas sin propiedades tóxicas, dosis muy bajas de medicamentos tóxicos o excoriaciones superficiales de la piel que no requieren sutura.
- **Riesgo no letal:** incluye métodos que sin ser capaces de producir la muerte pueden dar lugar a síntomas de intoxicación y alteraciones en el funcionamiento del organismo tales como ingestión de mas de 10 tabletas de sustancias tóxicas, excoriaciones de la piel en regiones como la muñeca o el cuello, que interesan la piel y el tejido celular subcutáneo sin interesar vasos, pero que requieren

sutura. También se tienen en cuenta los traumatismos o contusiones de la superficie corporal, como golpearse la cabeza contra la pared y la ingestión de cantidades mínimas o muy diluidas de sustancias altamente tóxicas como pesticidas.

- **Riesgo potencialmente letal:** se incluyen aquí los métodos que no son necesariamente letales, pero capaces de producir la muerte en circunstancias agravantes como son el corte de cualquier zona que interese vasos venosos y requiera cirugía, la ingestión de sustancias tóxicas en cantidades cercanas a la dosis letal, arrojarse desde un segundo piso o frente a un vehículo en movimiento a baja velocidad en una calle de poco tráfico.
- **Riesgo letal:** cuando los métodos conllevan inevitablemente a la muerte si no hay una intervención terapéutica oportuna como disparo con armas de fuego o uso de explosivos, la ingestión de una dosis letal de cualquier sustancia tóxica, el ahorcamiento, degollamiento, corte profundo que interese vasos arteriales en los brazos, herida penetrante en tórax y abdomen, arrojarse desde un tercer piso o mayor altura o frente a un vehículo en rápido movimiento, arrojarse a un estanque río u otra corriente rápida sin saber nadar y la incineración.

Gravedad de las circunstancias: está dada por las situaciones o condiciones en que se realiza el intento suicida y se clasifica en:

- **Gravedad nula:** es cuando el intento de suicidio ocurre en circunstancias en que es difícil la consumación del suicidio porque existen factores que lo impiden como pueden ser realizar el acto en lugares públicos o en el hogar en presencia de personas que pueden impedirlo, con anuncio previo o disponibilidad inmediata de medios terapéuticos.
- **Gravedad baja:** en este caso el acto se realiza en circunstancias que solo excepcionalmente pueden llevar a la

muerte, al existir factores o elementos que pueden interferir en la consumación del suicidio como pueden ser la ausencia de personas interesadas en impedirlo, pero el intento se lleva a cabo en forma obvia y en lugares donde se dispone de medios de comunicación o de asistencia o cuando existe una comunicación inmediata a familiares o amigos.

- Gravedad moderada: es el caso en que las circunstancias favorecen la consumación del suicidio, pero existe alguna posibilidad de evitarlo como pueden ser el aviso a familiares o amigos cuando el método haya comenzado a producir sus efectos, realizarlo en lugares donde exista la posibilidad de que pueda ser descubierto, pero no se disponga de medios rápidos de comunicación o asistencia, realizarlo sin anuncio y en forma no obvia, pero en presencia de desconocidos o cuando se realiza bajo el efecto del alcohol.
- Gravedad alta: es cuando se realiza en circunstancias que inevitablemente llevan a la consumación del suicidio como en lugares con poca posibilidad de ser descubierto y donde no se disponga de medios de comunicación o asistencia inmediata.

Seriedad de la intención: es el grado de veracidad del deseo que conduce a cometer un intento suicida y se clasifica en:

- Intento suicida no serio: en este caso el individuo realiza el acto de forma impulsiva y no premeditada sin que exista realmente la intención de suicidarse y generalmente persigue la obtención de una ganancia secundaria, por lo que lo realiza en circunstancias que implican una gravead nula o baja y utiliza medios poco letales.
- Intento suicida poco serio: es cuando el individuo ha tenido alguna intención de suicidarse, pero no hay una estructuración de la idea, realizando el acto generalmente de forma impulsiva y no premeditada, pero empleando

métodos que implican riesgo para la salud o la vida por su letalidad.

- Intento suicida serio: existe la verdadera intención de suicidarse, por lo que es un acto premeditado, pero su objetivo es más el de evadir la realidad que poner fin a su vida. En este caso se emplean métodos con alta letalidad y se realiza en circunstancias que favorecen la consumación del acto, pero se comprueban atenuantes para ello. También se incluyen aquí los que realizando el acto de forma impulsiva emplean métodos letales y en circunstancias que implican gravedad moderada o alta.
- Intento suicida muy serio: en este caso el individuo tiene el firme propósito de poner fin a su vida, por lo que lo han planificado con anterioridad, buscando métodos altamente letales y realizando el acto en circunstancias que favorezcan la consumación del suicidio, pero por un hecho casual e inesperado este fue frustrado.

14

Preguntas y respuestas sobre el trastorno esquizofrénico, dirigido a pacientes y familiares

Sería muy ingrato pensar que este libro sobre el trastorno esquizofrénico solo esté dirigido a profesionales de la salud mental, cuando los que sufren el trastorno, tanto pacientes como familiares, no tengan elementos prácticos que lo ayuden a descubrir si existen riesgos de padecer el trastorno, si un cambio en su personalidad pudiera indicar algún síntoma de la enfermedad y una vez que presente ese trastorno, cómo poder manejarlo e interactuar en su medio familiar y social.

En este capítulo he querido emitir criterios sobre el trastorno esquizofrénico, que le sean útiles a la familia, especialmente a los pacientes, con un sistema de preguntas y respuestas, asequible a todos los públicos; además, no intento responder todas las preguntas que

nos inquietan, pues el objetivo de este texto no es ser totalizador. Solo pretendo que estas páginas sean un “libro abierto”, en el cual se instaure un diálogo que el lector puede enriquecer con otros criterios y experiencias personales.

¿A que llamamos esquizofrenia?

Es un trastorno mental grave con síntomas que lo identifican, como son alteraciones en la sensopercepción, pensamiento, afectividad y conducta, para darnos cuenta de que el individuo perdió su juicio normal o conducta habitual, con respecto a su modo de desempeño anterior.

¿Es la esquizofrenia una enfermedad nueva?

Esta enfermedad ha existido durante muchísimos años y en todo tipo de sociedades, pero el término “esquizofrenia” fue acuñado por el Dr. Eugen Bleuler a principios del siglo XX, aunque los científicos no se ponían de acuerdo con respecto a cuáles estados específicos debían incluirse o no en este grupo. A pesar de que la sociedad occidental no consideraba a la “locura” como un problema mental, a partir de entonces se inició un movimiento para brindar un tratamiento más humanitario y científico a los enfermos mentales. Los enfermos mentales fueron desencadenados, liberados de las prisiones y recibieron una atención más adecuada. Subsecuentemente, se identificaron varias categorías de enfermedades mentales y ya a comienzos de ese siglo la esquizofrenia había sido diferenciada de la enfermedad maniaco-depresiva.

¿Qué riesgos pudiera tener un individuo de padecer un trastorno esquizofrénico?

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más comunes y que causa más hospitalizaciones. Alrededor de 1% de la

población mundial tiene esquizofrenia. En los Estados Unidos existen aproximadamente 2,5 millones de personas con este padecimiento. Comienza comúnmente entre los 15 años y los 25 años de edad, y de manera muy rara antes de los 12 años; cuando eso ocurre la enfermedad toma una forma más crónica y se refleja en el desarrollo normal del lenguaje. Aunque afecta a hombres y mujeres por igual, en ellas los síntomas pueden aparecer más tarde.

¿Los individuos con esquizofrenia tienen un índice de mortalidad mayor?

Los índices de mortalidad en la población afectada de esquizofrenia son el doble de la población general. Este fenómeno ha sido asociado al descuido en el cuidado por parte de pacientes y familiares, las pobres condiciones de vida y enfermedades relacionadas con estilos de vida no saludables que presentan los esquizofrénicos.

¿El suicidio es más frecuente en la esquizofrenia?

La depresión es un gran peligro para las personas con esquizofrenia. Estos pacientes tienen la tendencia a sufrir depresiones severas durante el período entre un episodio psicótico y otro. Aproximadamente dos de cada diez personas con esquizofrenia tratan de suicidarse y 10% de ellas lo consiguen. De hecho, el suicidio es la causa número uno de muerte en personas jóvenes con esta enfermedad; en un pequeño número de casos sucede, porque la persona actúa bajo la influencia de delirios o alucinaciones (escuchan voces que les incitan a matarse), pero usualmente el suicidio es el resultado de la depresión asociada al paciente cuando está pensando relativamente en forma más clara y se da cuenta de su enfermedad y del curso y el pronóstico.

¿Se considera a la esquizofrenia una enfermedad costosa?

La esquizofrenia se calcula como una de las cinco primeras causas de admisión en centros especializados en psiquiatría, con una estadía promedio que oscila entre 18-42 días para pacientes agudos o subagudos; debe agregarse el tiempo de internación de pacientes crónicos o en estado de abandono familiar o social, debido a su patología. Los costos relacionados con la enfermedad se deben desglosar en directos e indirectos. Los costos directos incluyen los costos de tratamiento y servicio provistos a pacientes agudos o reagudizados y crónicos, tanto ambulatorios como internados, y los costos indirectos incluyen la pérdida de salarios, tanto del paciente como de sus familiares y cuidadores, y el costo por la incapacidad producida.

¿La esquizofrenia se hereda?

Una de las posibles causas de la esquizofrenia es la herencia o transmisión genética. Los expertos consideran que algunas personas heredan una tendencia a adquirir la esquizofrenia. De hecho, la enfermedad tiende a aparecer en miembros de una misma familia, pero solo entre parientes consanguíneos. Las personas que tienen parientes con esquizofrenia son más probables de adquirir la enfermedad. Si ambos padres biológicos sufren la enfermedad hay 40 % de posibilidades de que un hijo la adquiera, lo cual ocurre aunque el hijo sea criado por adultos que no sean sus padres ni padezcan esa enfermedad. En el caso de tener un gemelo idéntico con esquizofrenia, las posibilidades de tener la enfermedad son de casi 50 % . Riesgos:

- Población general: 1 %
- El hermano o la hermana tiene esquizofrenia: 8 %
- Uno de los padres tiene esquizofrenia: 12 %
- Gemelo tiene esquizofrenia: 14 %
- Ambos padres tienen esquizofrenia: 39 %
- Gemelo idéntico tiene esquizofrenia: 47 %

¿Las personas con esquizofrenia tienen un desbalance químico en el cerebro?

Se cree que sí, ya que sustancias químicas como dopamina, serotonina, acetilcolina y glutamato, entre otras, cuando están aumentadas o disminuidas producen síntomas en el paciente. Una hipersensibilidad a la dopamina o un exceso en su producción puede generar trastornos esquizofrénicos; la dopamina regula muchas funciones corporales normales, incluyendo movimiento, emociones, conducta y apetito; muchas de estas funciones están afectadas en las personas con esquizofrenia.

¿Qué se puede descubrir, gracias al estudio de imagen cerebral, en pacientes esquizofrénicos?

Las imágenes del cerebro obtenidas por escáner muestran diferencias en el tamaño y la forma de ciertas estructuras cerebrales de la gente con esquizofrenia, comparadas con las de las personas mentalmente sanas. Por ejemplo, en las personas afectadas hay un aumento del volumen de las cavidades cerebrales llamadas ventrículos, que están llenas de fluido, y una disminución en el tamaño del hipocampo (una parte del cerebro). Otras pruebas muestran que el cerebro de las personas con esquizofrenia tiene una actividad menor en la corteza prefrontal: parte del cerebro que controla el pensamiento, las emociones y las funciones mentales superiores.

¿La interacción madre-hijo puede generar esquizofrenia?

Es creencia general que la falta de actitudes maternas adecuadas se traduce en sicopatologías, especialmente autismo, depresión y esquizofrenia. Los devastadores efectos a largo plazo sobre el desarrollo de los niños criados en hogares no privilegiados, comparados con otros que crecen en medios con mayor estímulo, han demostrado la importancia de una interacción positiva en la relación madre-hijo.

¿Una mala crianza por parte de los padres causa esquizofrenia en sus hijos?

Los psiquiatras consideran que la familia desempeña un papel crucial en el desarrollo de la personalidad humana y los trastornos mentales, y muchos han buscado en la familia fuerzas dinámicas capaces de provocar esquizofrenia. A pesar de esta idea, no se ha demostrado que el ambiente familiar o un mal cuidado de los padres originen la esquizofrenia. No obstante, existen familias que generan tensiones emocionales en un paciente con vulnerabilidad genética, lo cual puede ser el factor desencadenante para eclosionar sintomatología esquizofrénica.

¿El estrés puede desencadenar esquizofrenia?

No tengo dudas de que la persona esquizofrénica tiene un alto grado de vulnerabilidad a padecer crisis psicóticas, determinado por muchos factores: variables genéticas, biológicas y sucesos vitales infantiles, y que situaciones de estrés serían la causa que desencadenaría las crisis. A mayor nivel de vulnerabilidad se necesita menor nivel de estrés para desarrollar una crisis psicótica y a menor nivel de vulnerabilidad se requiere un nivel de estrés mucho más fuerte.

¿Las causas ambientales pueden generar esquizofrenia?

Algunos investigadores consideran que los eventos en el ambiente de una persona pueden precipitar síntomas esquizofrénicos. Algunos estudios han demostrado que una infección como la influenza, durante el embarazo, puede originar alteraciones en los circuitos neuronales, situación que influye en la posibilidad de que el adulto joven desarrolle la enfermedad. Además, la mala nutrición durante el embarazo y las complicaciones en el parto pueden aumentar el riesgo de que un niño desarrolle la esquizofrenia.

¿Son las drogas responsables de padecer esquizofrenia?

Cuando se diagnostica la esquizofrenia es muy difícil averiguar los motivos. No podemos hablar de que el consumo de drogas esté relacionado directamente con la aparición de la enfermedad; sin embargo, lo que sí está demostrado es que el consumo de drogas aumenta las posibilidades de padecer esquizofrenia y hace que los síntomas aparezcan antes y sean más severos. Las drogas actúan como un catalizador en la eclosión de los síntomas del trastorno esquizofrénico.

¿La adicción a la nicotina es frecuente en la esquizofrenia?

La adicción a la nicotina, causada por el consumo de cigarrillos, es la adicción más común en las personas con esquizofrenia. Se conoce que el consumo de cigarrillos disminuye la efectividad de los medicamentos antipsicóticos, por lo que los pacientes esquizofrénicos fumadores requieren dosis más altas de medicamentos antipsicóticos. Dejar de fumar puede ser especialmente difícil para estas personas, ya que usualmente los síntomas de abstinencia empeoran temporalmente los síntomas de esquizofrenia.

¿Cuál es la verdadera causa del origen de la esquizofrenia?

Existe evidencia suficiente en este libro, para valorar que el trastorno esquizofrénico posee un origen multifactorial; no obstante, muchos investigadores creen que la causa de la esquizofrenia es una compleja combinación de factores genéticos y ambientales. Ciertas personas nacen con una tendencia a desarrollar la enfermedad, pero esta puede aparecer únicamente si esas personas están expuestas a tensiones o traumas inusuales.

¿Los esquizofrénicos poseen un trastorno de personalidad?

El trastorno esquizofrénico resulta una enfermedad en la que se rompe la línea vital de la vida, en un individuo que hasta ese momen-

to se consideraba supuestamente normal, por lo que su personalidad puede ser un factor de riesgo para presentar el trastorno, como es el caso de personas que son desconfiadas, retraídas o inestables afectivamente, entre otros aspectos de su personalidad.

¿Cuáles son las señales de alerta de un trastorno esquizofrénico en niños y jóvenes?

- Dificultad para diferenciar sueños y realidad.
- Ver cosas y escuchar voces que no son reales.
- Ideas y pensamientos extraños y mágicos,
- Pensamientos confusos.
- Cambios extremos de humor.
- Comportamiento extraño.
- Ideas de que “lo están persiguiendo”.
- Comportamiento más infantil de la edad que le corresponde.
- Ansiedad severa y comportamiento temeroso (o excesivamente temerario).
- Confusión de la televisión con la realidad.
- Problemas graves para hacer y retener amistades.

El comportamiento de los niños con esquizofrenia puede cambiar lentamente con el paso del tiempo. Por ejemplo, los niños que disfrutaban relacionándose con otros, pueden comenzar a ponerse tímidos y retraídos, como si vivieran en su propio mundo. A veces los jóvenes comienzan a hablar de miedos, y pueden comenzar a aferrarse a sus padres y a decir cosas que no tienen mucho sentido. Los maestros pueden ser los primeros en darse cuenta de estos problemas.

¿Qué evidencias existen en el pensamiento, el afecto y la conducta de un individuo con un posible trastorno esquizofrénico?

El individuo tiende a pasar tiempo solo, poco comunicado con las personas que lo hacía habitualmente; desbordar su imaginación; su conducta se torna diferente y agresiva; inexplicablemente tiene pérdida de interés y motivación; piensa en cosas extrañas; disminuye su rendimiento académico; ausentismo escolar; súbito interés por temas de ocultismo; se torna sumamente religioso; y abandono del cuidado y aseo personal, entre otros.

¿Qué síntomas produce la esquizofrenia?

La esquizofrenia es una enfermedad que produce pensamientos y sentimientos extraños y un comportamiento poco usual. Sus síntomas se dividen en dos grandes grupos: síntomas positivos y síntomas negativos.

Síntomas positivos:

Alucinaciones: las alucinaciones son alteraciones de la sensopercepción, que solo tienen cabida en la mente del paciente. Las alucinaciones son causadas por una alteración en el sistema nervioso central y obedecen a una enfermedad mental. Los pacientes esquizofrénicos algunas veces oyen voces (alucinaciones auditivas) que una persona sana en la misma situación no escucha, o ven cosas (alucinaciones visuales) que otras personas no perciben. El paciente habitualmente tiene dificultades para diferenciar alucinaciones de percepciones reales.

Ideas delirantes: son creencias falsas constantes y persistentes en el pensamiento del enfermo, el cual considera reales, aunque haya pruebas de lo contrario.

Lenguaje desorganizado: debido a la falta de organización en el lenguaje, el paciente habla de un tema, lo mezcla con otros,

usa vocablos nuevos que son incompresibles para los demás y divaga sobre algún tema que en ese momento expresa.

Síntomas negativos:

Falta de energía y motivación: es un síntoma negativo frecuente.

Debido a la enfermedad muchos pacientes pierden su entusiasmo normal, energía e interés por lo que les rodea, lo que implica frecuentemente que sean incapaces de cumplir con sus obligaciones o llevar una vida social normal.

Trastornos emocionales: el paciente pierde la capacidad de experimentar placer y no puede sentir emociones normales como lo hacía con anterioridad; deprimirse, faltarle autoconfianza o tener mal humor son algunos de los síntomas más frecuentes.

Retraimiento social: a menudo el paciente puede reducir al mínimo sus contactos con otras personas, incluyendo amigos y familiares. Debe evaluarse a cada paciente por separado para saber si este rechazo es expresión de un mecanismo de defensa contra la hipersensibilidad asociada a la enfermedad o si el paciente debe ser animado a tratar de romper su aislamiento social.

¿La esquizofrenia produce siempre los mismos síntomas?

La esquizofrenia tiene una gama sintomática amplia, por lo que existe una gran variedad de manifestaciones clínicas dentro del trastorno esquizofrénico, lo que provoca que a menudo se hable de grupo de las esquizofrenias y no de un único cuadro clínico.

¿Cómo se diagnostica la esquizofrenia?

Debido a que otras enfermedades pueden causar síntomas psicóticos, le toca al psiquiatra hacer el diagnóstico final, el cual se realiza sobre la base de una cuidadosa entrevista psiquiátrica con la persona afectada y su familia. Hasta este momento no existen pruebas diagnósticas para la esquizofrenia.

¿Cuál es el curso de la esquizofrenia?

Existen cuatro fases en el curso de la enfermedad:

Fase prodrómica: puede ser evidente o no para el paciente y los demás. Sus manifestaciones, que son sutiles y varían entre días y años, se caracterizan por aislamiento social y cambios en el comportamiento o en la respuesta emocional a estímulos.

Fase aguda: está marcada por severos síntomas psicóticos. Habitualmente requiere medicación u hospitalización. Cuando esta fase aparece más de una vez en el transcurso de la enfermedad se habla de fase de reagudización.

Fase de estabilización: durante esta fase los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar tensión, irritabilidad, depresión, y síntomas negativos y de deterioro cognitivo. La mayor parte de los pacientes alternan episodios agudos y estables con remisión parcial o total. Es habitual que el paciente esquizofrénico experimente síntomas residuales entre los brotes. La completa curación de la enfermedad es actualmente un resultado no esperable en su evolución.

¿Existen niveles de gravedad del paciente esquizofrénico?

Las personas con esquizofrenia no son todas iguales: varían los síntomas, la gravedad y el pronóstico. El curso de la enfermedad (evolución) puede ser con exaltaciones y remisiones, o desarrollarse de forma crónica, es decir, no estar libre de síntomas prácticamente en ningún momento. Se dice que aproximadamente 25 % de los enfermos se recupera totalmente después del primer episodio, otro 25 % mejora considerablemente y puede vivir casi de manera independiente, otro 25 % mejora ligeramente pero mantiene algunos síntomas y necesita una red de apoyo social, y 25 % no mejora y tiene una mala evolución y adaptación social, aunque en la gran mayoría de los casos se produce un deterioro, que también varía de unos a otros, que suele ser cada vez mayor después de cada crisis.

¿La esquizofrenia es frecuente en los niños?

Es una enfermedad psiquiátrica rara en los niños y muy difícil de reconocer en sus primeras etapas; el comportamiento de niños y adolescentes que padecen esquizofrenia puede ser diferente del de los adultos con esta enfermedad.

¿La negación familiar repercute en el paciente esquizofrénico?

La mayoría de los integrantes de una familia, al enterarse que tiene un ser querido con esquizofrenia, pasa por una fase de negación, lo que conlleva a que sea muy difícil para los otros miembros de la familia poder actuar con eficacia; es imprescindible entonces vencer esta etapa, ya que cualquier mejora y acciones de los pacientes pueden ver obstaculizadas cuando otro miembro familiar no acepte el diagnóstico.

¿Existen trastornos parecidos a la esquizofrenia?

Existen otros trastornos que pueden estar relacionados con la esquizofrenia, los cuales incluyen el trastorno esquizotípico de la personalidad, que es una forma más leve de esquizofrenia, y el trastorno esquizoafectivo, en el cual la esquizofrenia va acompañada de estados de ánimo inoportunos, como los “altos” (manía) o los “bajos” (depresión), entre otros.

¿La esquizofrenia altera el nivel de inteligencia?

El coeficiente de inteligencia no está relacionado con la esquizofrenia. Padecerla no hace que una persona sea más o menos inteligente; sin embargo, sí presenta síntomas como la dificultad para prestar atención y concentrarse; además, en el trastorno esquizofrénico existe déficit del funcionamiento de la memoria, que puede hacer que el rendimiento intelectual de la persona disminuya.

¿Puede la esquizofrenia volver agresivo a un enfermo?

La agresividad en pacientes de esquizofrenia es poco frecuente y en contra de lo que pueda parecer, suelen ser ellos los agredidos; sin embargo, si el enfermo no lleva un seguimiento psicológico adecuado y toma correctamente la medicación, puede reaccionar de forma violenta. Estas respuestas suelen suceder durante episodios sicóticos, ya que la mayoría de los enfermos suelen asustarse y reaccionar de forma inesperada intentando defenderse.

¿Saben los esquizofrénicos que están enfermos?

La esquizofrenia es una enfermedad compleja que se presenta de muchas maneras. Sus efectos dependen de cada persona afectada, del tipo de esquizofrenia que se sufre y de las distintas fases de la enfermedad. En todos los casos, el enfermo es consciente de los síntomas; pero lo realmente importante es saber distinguir que estos síntomas están producidos por la enfermedad y que el tratamiento sirve para disminuirlos o hacerlos desaparecer. Pese a la idea general de que el esquizofrénico no es consciente de la enfermedad, lo más habitual es que asista a su situación psicopatológica, especialmente después de un tiempo de convivir con la enfermedad.

¿Qué sentimientos y conductas invaden al paciente esquizofrénico?

Enfrentar la enfermedad de un hijo o un hermano es extremadamente difícil y genera una respuesta emocional que incluye sentimientos de culpa, miedo, enojo o tristeza: la culpa puede ir desde preguntarse si uno puede haber causado la enfermedad (o no haberla descubierto a tiempo) hasta plantearse si otros miembros de la familia pudiesen desarrollarla; el enojo por tener que sostener económicamente a alguien en forma crónica pueda suceder y es bastante común; la tristeza puede hacer sentir al paciente “anormal” o producir en él vergüenza.

¿Los individuos “normales” entienden el mundo en que se sumergen los pacientes con esquizofrenia?

Los individuos que no giran en el espiral del enfermo mental, especialmente de los esquizofrénicos, ven el mundo desde su propia perspectiva; las personas con esquizofrenia también tienen sus propias percepciones de la realidad, aunque su visión del mundo es a menudo muy diferente a la realidad que usualmente es vista y compartida por las personas que les rodean.

¿Los pacientes con esquizofrenia se sienten inseguros?

Los enfermos con esquizofrenia, al vivir en un mundo que parece confuso, cambiante y faltándole los puntos de referencia confiables que todos usamos para anclarnos a la realidad, se sienten ansiosos y confundidos. Pueden parecer distantes, aislados o preocupados, e incluso pueden quedarse sentados durante horas sin moverse, rígidos como una piedra y sin decir una sola palabra, o moverse constantemente, siempre ocupados, despiertos, vigilantes y alertas. Una persona esquizofrénica puede manifestar tipos de conductas muy diferentes en distintos momentos.

¿Se considera a la esquizofrenia una enfermedad contagiosa?

Esta creencia, que parece irracional, está muy difundida en el mundo y sirve de base para numerosos prejuicios contra las personas que tienen esta u otra enfermedad mental. El temor al contagio hace que la gente evite el contacto social con quienes tienen esquizofrenia y que se les niegue la posibilidad de vivir o trabajar cerca de otros miembros de la comunidad.

¿Los malos espíritus o la brujería son los causantes de la esquizofrenia?

Hay que recordar que en el Medioevo, el tratamiento de los pacientes psicóticos era infrahumano, acusados en muchos casos de haber cometido un pecado o poseer un espíritu maligno, entre otros tantos criterios infundados. Lo que se conoce a través del desarrollo científico de esta enfermedad en su origen se debe a factores multifactoriales, en los que se imbrican biológicos y ambientales.

¿Se considera a las personas con esquizofrenia que son retrasadas mentales?

En ocasiones se me han acercado personas que apodan a los pacientes esquizofrénicos como “bobo” o “retrasado mental”, criterios totalmente errados; primeramente, el esquizofrénico puede lucir torpe, tonto y con dificultades motoras, lo que se relaciona con el deterioro cognitivo o los efectos adversos de los neurolépticos; en cuanto al retraso mental, son personas con limitaciones intelectuales que van de un ligero hasta un retraso severo: el ligero puede tener un buen funcionamiento interpersonal y social, por lo que la esquizofrenia y el retraso mental son dos situaciones muy distintas. Esto se puede observar desde la edad en que comienza la enfermedad. El retraso mental se identifica generalmente al principio de la niñez, mientras que, en la mayoría de los casos, la esquizofrenia empieza en la adolescencia o al principio de la edad adulta, en una persona que tuvo un aprendizaje normal, hasta que comenzó a tener las manifestaciones psicóticas.

¿Cómo prevenir la aparición de la enfermedad?

Desafortunadamente en la esquizofrenia se desconoce la causa que la origina; en ella están implicados factores biológicos, psicológicos y sociales; el individuo con un alto índice de factores de riesgo (genéticos, lesiones cerebrales, personalidad premórbida, entre otros) debe estar expuesto lo menor posible a factores estresantes, consumo de

sustancias como drogas (anfetaminas, cocaína, entre otras), situaciones que puede incidir favorable o desfavorablemente en la eclosión de los síntomas del trastorno esquizofrénico.

¿Tener esquizofrenia y llevar una vida normal es posible?

Una persona con esquizofrenia debe reconocer su enfermedad, conocerla y convivir con ella. Para ello, es fundamental intentar normalizar la situación y seguir tres normas básicas para poder llevar una vida lo más normal posible:

1. Acudir regularmente al psiquiatra.
2. Tomar correctamente la medicación.
3. No tomar drogas y evitar situaciones de estrés, ya que pueden empeorar la enfermedad.

¿Cuál es el impacto que tiene la esquizofrenia sobre los cuidadores?

Los datos disponibles muestran que la mayoría de las personas con esquizofrenia viven con sus familiares. El sufrimiento de ellos y de quienes viven en contacto con los pacientes debe ser considerado en varios aspectos:

- El deterioro económico relacionado con la necesidad de mantener al paciente y la pérdida de productividad de la familia.
- Las reacciones emocionales a la enfermedad tales como culpa y temor al futuro.
- El estrés de enfrentarse a conductas anormales.
- La interrupción de rutinas familiares.
- Los problemas derivados de enfrentar el retraimiento social y conductas interpersonales extrañas.

¿Cómo puede ayudar el entorno al enfermo de esquizofrenia?

Convivir con la esquizofrenia puede ser una tarea complicada, tanto para el enfermo como para sus amigos y familiares. En esta situación, lo más importante es que todos entiendan la enfermedad e intenten dar todo el apoyo posible al enfermo y motivarle. La falta de motivación es precisamente una de las peores complicaciones a la hora de emprender el camino hacia una vida normal y el apoyo del entorno es fundamental para superarlo. A continuación mostramos algunos consejos para familiares y amigos:

- Tomar un papel activo en la enfermedad. Los afectados están convencidos de que los delirios y las alucinaciones son reales y que no precisan tratamiento.
- Asegurarse de que el paciente toma la medicación. Además de sedantes incluye fármacos para no alejarse de la realidad, superar la angustia y normalizar la conducta.
- Aprender a reconocer los síntomas previos a una crisis y, si se da el caso, contactar rápidamente con el psiquiatra. Cuanto antes se le ponga tratamiento mejor es el pronóstico.
- Comprender, al inicio del tratamiento con antipsicóticos, que el paciente necesita dormir más y reconocer los efectos secundarios por los que se debe consultar al médico.
- Hablarle con frases cortas y sencillas, evitar expresiones ambiguas y no mostrarse tenso.
- Reconocer los delirios y alucinaciones como síntomas, sin discutir si son verdaderos o falsos, ya que el paciente los percibe como reales.
- Permitir al paciente aislarse algunas veces, estimularlo demasiado puede agobiarle, aunque hay que evitar sobreprotegerlo en exceso para que no pierda capacidades.
- Ser previsor ante posibles crisis, mantener preparados nombres y dosis de los medicamentos, números de teléfono y toda la información importante.

- Ayudar al paciente a recuperarse, ayudándolo a que siga una dieta sana, descanse mucho, realice ejercicio, respire aire fresco y tenga interacción social.
- Ser el cuidador informal de un enfermo mental produce mucho estrés. Buscar apoyo emocional y comprensión en grupos de apoyo suele ser de gran ayuda. Todos los afectados por una enfermedad mental —víctimas, familiares o amigos— deberían pedir ayuda.

¿Qué hacer con un paciente esquizofrénico en crisis?

El paciente esquizofrénico, a pesar de estar en la etapa de estabilización sintomática, puede tener una descompensación y pasar a una crisis; cuando esto sucede hay algunas cosas que se pueden hacer para reducir o evitar que ocurra un desenlace fatal:

- El paciente no puede razonar con una psicosis aguda.
- Puede estar aterrado de sus propios sentimientos de pérdida de control.
- No expresar irritabilidad ni molestia.
- No usar la burla como herramienta para persuadirlo.
- Si hubiera alguien de visita en la casa, al momento de la crisis, dígame que se retire.
- Evite el contacto ocular directo y mantenido con el paciente.
- Trate de evitar el contacto físico con el paciente.
- Cuando las condiciones lo propicien siéntese y pídale al paciente que se siente también.

¿Los esquizofrénicos no vuelven a su estado de normalidad?

La esquizofrenia no presenta invariablemente una evolución desfavorable: 25 % de los pacientes remiten síntomas psicóticos totales, otro grupo tiene una remisión parcial de los síntomas con funcionamiento

adecuado en su medio social, y otro grupo no remite los síntomas y tiene marcado deterioro cognitivo, en el cual su funcionamiento social se ve comprometido. Pensar que esta enfermedad no vuelve a la normalidad o es una enfermedad incurable se traduce en desesperanza y desesperación, desidia, abandono y crispación de los familiares.

¿Qué factores inciden favorablemente en la evolución de la esquizofrenia?

Los factores que pueden incidir favorablemente en la evolución del paciente esquizofrénico son:

- No antecedentes en la familia de esquizofrenia.
- Inicio tardío de la enfermedad.
- Personalidad previa al brote normal.
- Tener una buena adaptación previa, con inicio agudo, coincidiendo con factores vitales estresantes.
- Coeficiente intelectual normal o alto.
- Niñez equilibrada.
- Inicio del cuadro psicótico en forma brusca (menos de seis meses).
- Pertenecer al sexo femenino.
- Edad de inicio de la enfermedad más tardía.
- Relaciones sociales normales en los períodos de remisión.
- Duración breve del brote psicótico.
- Pertenecer al subtipo paranoide, con predominio de síntomas positivos.
- No presentar alteraciones estructurales en la neuroimagen y tener buenos resultados en las pruebas neuropsicológicas.
- Responder bien a la medicación.
- Cumplir estrictamente la medicación y los controles.

- Mantener un ritmo de vida con cierta estabilidad de horarios laborales y de sueño, evitar el consumo de sustancias tóxicas, etcétera.

¿El esquizofrénico tiene estigma social?

Existe un estigma fuertemente asociado al diagnóstico de esquizofrenia, como conductas de agresividad y violencia, homicidio, transgresiones sexuales, robar, entre otras; de esta estigmatización se desprenden numerosas consecuencias adversas: uso de un lenguaje peyorativo, barreras para encontrar trabajo o vivienda, acceso restringido a servicios sociales, escasas posibilidades de conseguir pareja, aumento de posibilidades de un mal tratamiento e institucionalización. El estigma se encuentra profundamente enraizado en la sociedad, con grados variables según la cultura en la cual se desenvuelve el individuo. El estigma opera incluso —y eso es más grave— en los servicios de salud; a menudo de una manera sutil con actitudes de rechazo hacia los usuarios y perpetuando prácticas que favorecen la segregación, la dependencia y la falta de poder.

¿Puede el esquizofrénico encontrar trabajo e independencia económica?

En nuestra práctica profesional hemos visto, que los pacientes son discriminados laboralmente, lo que incluye dificultad para mantener y conseguir empleo, mala remuneración, falta de respeto; la falta de trabajo se asocia con angustia, desesperación, baja la autoestima y tienen tendencia al aislamiento y sentido para la vida. Es sabido que tener un empleo genera satisfacción y desarrollo personal, mejora la autoestima, autonomía económica e integración social, contribución a la vida doméstica y sensación de ser “normal”. Para mí, la tarea inmediata y mediata es hacerle ver al paciente sus potencialidades y su necesidad de insertarse a la sociedad y establecerle niveles de interacción social que se acerque a las normas de convivencia normales

y en segundo lugar es importante sensibilizar a las oficinas de empleos, o instituciones o talleres protegidos, que empleen y remuneren a estos pacientes para su incorporación laboral.

¿Tiene el paciente esquizofrénico necesidad de respeto?

Una de las aspiraciones más importante de los seres humanos es ser respetado, por lo que la sensación de ser considerado y respetado en sus actitudes, opiniones y elecciones influye favorablemente en la autoimagen del sujeto y tiene un impacto positivo en la relaciones con sus semejantes; para el trastorno esquizofrénico, a pesar de las distorsiones que tiene y el déficit cognitivo que puede presentar, no es menos cierto que ser respetado, representa muy significativo en su autovaloración personal y en sus relaciones con sus semejantes.

¿La esquizofrenia se cura?

Si entendemos la curación de la enfermedad mediante alguna técnica, fármaco o intervención, debemos decir que la esquizofrenia no tiene curación. Sin embargo, a través de los años se ha demostrado que un enfermo de esquizofrenia con un tratamiento psicológico apropiado, el correcto seguimiento y una medicación adecuada puede anular casi por completo los síntomas de la enfermedad, alcanzando una normalidad en la vida del paciente, casi como si esta hubiese sido curada.

¿Se considera al esquizofrénico un discapacitado?

Teniendo en cuenta el concepto de discapacidad, el cual considera cualquier restricción o falta de habilidad para desarrollar una actividad en la manera o dentro del rango considerado normal para un individuo en su propio mediosociocultural. En la esquizofrenia, la discapacidad puede afectar el funcionamiento social en varias áreas, por ejemplo:

- Autocuidado (higiene, vestuario y alimentación).
- Rendimiento ocupacional (trabajo remunerado, estudios, labores domésticas)
- Funcionamiento en roles familiares.
- Funcionamiento en roles sociales (participación con otros miembros de la comunidad en actividades de esparcimiento y de otro tipo).
- La discapacidad moderada a severa persistente afecta a aproximadamente 40 % de los varones, en contraste con 25 % de las mujeres que sufren la enfermedad. Existe evidencia que el grado de discapacidad social es más relevante como indicador de pronóstico que los síntomas clínicos.

¿Si una persona tiene esquizofrenia algo habrá hecho para mejorarlo?

Se conoce que la esquizofrenia obedece a múltiples factores, predominando un daño en la citoarquitectura cerebral, que implica el desequilibrio de sustancias químicas en el cerebro, con un fuerte componente genético del enfermo a partir de la descendencia de familiares de primer y segundo orden, y una vulnerabilidad para el manejo adecuado de conflictos que se le pueden presentar en su vida diaria, por lo que el paciente esquizofrénico es el resultado de factores biológicos, psicológicos y sociales, que se imbrican y no el criterio que merecen tener esquizofrenia por determinadas conductas que pueden tener en su vida.

¿Las personas con esquizofrenia deben permanecer hospitalizadas?

Mi experiencia personal y diferentes estudios en ámbitos y lugares diferentes, los cuales abarcan desde alternativas innovadoras en el hospital a programas integrales que se desarrollan en la comunidad,

que pueden resultar eficaces en el tratamiento de las personas con esquizofrenia.

¿Está relacionados la esquizofrenia y el delito?

Si tenemos en cuenta la alta prevalencia e incidencia de la esquizofrenia, y el trato sensacionalista que le han querido dar a estos pacientes, relacionándolo con actos agresivos, violentos y asesinatos, violadores, desviados sexuales y ladrones, entre otras, puedo decir que el comportamiento de los esquizofrénicos está muy distante de tales acusaciones; si bien es cierto que el enfermo puede cometer cualquiera de los delitos que se incriminan, existen enfermedades mentales, como el trastorno de personalidad antisocial, narcisista e histriónicas, pacientes con organicidad cerebral, cuadros maniformes e individuos bajo los efectos de las drogas, que tienen una incidencia mucho mayor de cometer delitos que los esquizofrénicos.

¿Los pacientes con esquizofrenia deberían vivir en la cárcel?

El lugar de los pacientes con un trastorno esquizofrénico es su hogar, debido a que el apoyo familiar le da la posibilidad de tener un seguimiento permanente, le ofrece seguridad y propicia sus relaciones interpersonales e incorporación social del paciente, por lo que las personas con esquizofrenia no deberían estar en la cárcel, pueden empeorar si se les castiga o si son confinadas sin necesidad.

¿Los esquizofrénicos no hacen nada, están siempre viviendo de la sopa boba?

Los pacientes esquizofrénicos en su evolución pueden tener dañada en mayor o menor medida las funciones cognitivas (atención, memoria, funciones ejecutivas), añadiéndosele a esto el embotamiento, pérdida de la atención, rigidez y temblores, entre otros efectos adversos que producen los antipsicóticos, provocando apatía, pérdida de intereses y

motivación, por lo que hace que estos pacientes se vuelvan improductivos, sin deseos de trabajar, ni relacionarse; estos pacientes aunque quieran tener un cambio en su dinámica familiar, no pueden hacerlo.

¿Los esquizofrénicos no pueden tomar decisiones, hay que hacerlo por ellos?

Como había explicado en otros acápite, los pacientes esquizofrénicos pasan por etapas en las que presentan marcada distorsión de la realidad, pero una vez que se normaliza los síntomas que provocó su atención por parte de la psiquiatría, y no exista en el paciente un marcado deterioro cognitivo, el paciente puede establecer relaciones interpersonales normales, asistiendo a sus conocimientos, afectividad y conducta, en interacción con el medio de forma coherente y creadora.

¿Cómo se trata la esquizofrenia?

Usualmente, la esquizofrenia se trata con medicamentos antipsicóticos, además de psicoterapia y rehabilitación. A veces es necesaria la hospitalización durante una exacerbación aguda de los síntomas. El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas durante los ataques agudos y prevenir las recaídas. Hoy en día no hay cura definitiva para la esquizofrenia.

¿Qué son los medicamentos antipsicóticos?

Los medicamentos antipsicóticos (neurolepticos) son muy efectivos para controlar los síntomas de la esquizofrenia. Estas medicinas aparecieron en los años cincuenta del siglo pasado, y han mejorado en gran medida la calidad de vida de millones de personas en el mundo. Con las medicinas antipsicóticos, muchas personas con esquizofrenia son capaces de vivir y funcionar bien en el mundo exterior. Como cada persona con esquizofrenia tiene una mezcla única de síntomas, no

existe un medicamento que produzca los mejores resultados en todas las personas.

¿Qué es lo que hacen los medicamentos antipsicóticos?

Los medicamentos antipsicóticos trabajan restableciendo el balance de las sustancias químicas en el cerebro, las cuales están en desequilibrio. Hay dos grandes clases de antipsicóticos: los típicos o tradicionales y los atípicos.

¿Cuáles son los antipsicóticos tradicionales o típicos?

Son medicamentos que ayudan a controlar o manejar los síntomas “positivos” (alucinaciones, delirios, confusión) de la esquizofrenia. Los investigadores creen que parte de este efecto puede ser explicado por la manera como actúan estos medicamentos sobre la dopamina y otras sustancias químicas del cerebro. Aunque los antipsicóticos típicos son buenos, muchas personas con esquizofrenia los descontinúan. Muchos de estos medicamentos tienen efectos secundarios desagradables, particularmente en dosis elevadas. Algunos efectos secundarios, como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, mareos (llamados efectos anticolinérgicos) y somnolencia, no son serios y generalmente desaparecen después de unas pocas semanas de tratamiento. Como estos medicamentos también bloquean los receptores del cerebro que controlan los movimientos musculares, pueden causar movimientos anormales, llamados efectos secundarios extrapiramidales. Estos medicamentos no mejoran los síntomas “negativos” de la esquizofrenia (como la depresión y el retraimiento emocional), por lo que mucha gente deja de tomarlos.

¿Cuáles son nuevos antipsicóticos o atípicos?

Los nuevos antipsicóticos son eficaces en el tratamiento de los síntomas “positivos” de la esquizofrenia, y parecen ser eficaces en el manejo de los síntomas “negativos”. Estos nuevos antipsicóticos

no parecen causar tantos problemas con el control muscular como los antipsicóticos tradicionales, debido en parte a que, además de bloquear la dopamina, también bloquean otro neuroquímico llamado serotonina. Los nuevos antipsicóticos son más selectivos: sólo trabajan sobre la parte del cerebro donde se originan los síntomas psicóticos y no en la parte donde que controla los movimientos musculares. Algunos de los agentes antipsicóticos más nuevos son la clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, asenapina, aripiprazol.

¿Qué criterios seguimos los psiquiatras para elegir uno de los nuevos antipsicóticos?

A falta de una prueba específica que nos oriente antes de probar con un medicamento, nos guiamos por nuestra propia experiencia con cada uno de ellos. Cuando un psiquiatra está muy familiarizado con un fármaco, suele emplearlo habitualmente pues esa familiaridad le da confianza. También nos guiamos por los efectos secundarios más frecuentes de cada producto. Aunque los nuevos antipsicóticos se toleran mucho mejor que los clásicos, eso no quiere decir que estén completamente libres de efectos secundarios. Algunos pueden asociarse con la aparición de síntomas que afectan a los movimientos del paciente, otros aumentan mucho el apetito y con ello el peso, en pocos casos pueden producirse reacciones de excitación que alarman a la familia y al propio paciente por considerarlas un empeoramiento de la enfermedad y a veces, aunque no suelen confesarlo por vergüenza, ciertos pacientes experimentan una disminución de su respuesta sexual. En cualquier caso, la intensidad de estos efectos secundarios queda muy lejos de las molestias que producían los viejos neurolépticos. La pericia del psiquiatra está en recetarle acada paciente el medicamento más eficaz para sus síntomas y a la vez el que le cause menos efectos secundarios.

¿Los esquizofrénicos pueden suspender los medicamentos?

La esquizofrenia es una enfermedad que normalmente dura toda la vida, como la diabetes y la hipertensión arterial. La mayoría de las personas con esquizofrenia probablemente necesitarán atención médica psiquiátrica y medicamentos por el resto de sus vidas. Los medicamentos antipsicóticos no curan la esquizofrenia, únicamente ofrecen un control o una mejoría de los síntomas. Cuando la persona con esquizofrenia deja de tomar las medicinas, es posible que tenga una recaída.

¿Cómo debe tomar los medicamentos los esquizofrénicos?

- Tomar el medicamento a la misma hora todos los días.
- Tomar líquidos en abundancia
- No dejar de tomar los medicamentos sin hablar con su médico primero.

¿Existe el antipsicótico ideal?

El medicamento ideal para una persona puede no ser la mejor alternativa para otra. A pesar de que los medicamentos antipsicóticos no curan la enfermedad, pueden reducir las alucinaciones y las ideas delirantes y ayudar a la persona con esquizofrenia a recuperar el control sobre la realidad. Las medicinas también reducen el riesgo de las recaídas y cuando éstas ocurren, las medicinas hacen que sean menos severas. El antipsicótico ideal es aquel que mejore los síntomas esquizofrénicos, que no produzca reacciones adversas, que produzca adherencia y que sea de asequible a los pacientes. Realmente no existe un antipsicótico ideal.

¿Los grupos de autoayuda suelen mejorar a los pacientes esquizofrénicos?

Los grupos de autoayuda para los familiares que tienen que lidiar con la esquizofrenia son cada vez más comunes. Aunque no son liderados por un terapeuta profesional, estos grupos son terapéuticos gracias al mutuo apoyo que se brindan los miembros. El compartir experiencias con personas que están en una situación parecida proporciona consuelo y fortaleza. Los grupos de autoayuda también pueden desempeñar otras funciones importantes, tales como solicitar que se hagan estudios de investigación y exigir que existan tratamientos adecuados en los hospitales y clínicas de su comunidad.

¿Los esquizofrénicos suelen mejorar con psicoterapia y rehabilitación?

Las personas con esquizofrenia pueden tener grandes dificultades para comunicarse con otras personas y para tareas ordinarias. Esto sucede aunque los síntomas estén bajo un relativo control. La terapia y la rehabilitación pueden ayudar a que las personas con esquizofrenia desarrollen las capacidades necesarias para funcionar fuera del abrigo de un hospital. Los programas de rehabilitación pueden ayudar a las personas con esquizofrenia a desarrollar las habilidades necesarias para llevar a cabo las actividades de la vida diaria, tales como: administración del dinero, preparación de alimentos y cuidados personales. También pueden preparar a la persona para que empiece o reanude un trabajo. La psicoterapia individual puede ayudar a las personas con esquizofrenia a diferenciar lo real de lo irreal, y la terapia de grupo puede ayudarles a aprender a llevarse bien con los demás. Los grupos de autoayuda pueden ayudar a los pacientes (y a sus familiares) a entender que otras personas comparten los mismos problemas. La terapia familiar puede ser de gran ayuda ya que los miembros de la familia a menudo tienen que cuidar a las personas esquizofrénicas, y es muy importante que comprendan la enfermedad y su tratamiento.

¿La psicoeducación al paciente esquizofrénico y a sus familiares es provechosa?

Proveer de una información actualizada y comprensible acerca de la enfermedad mental, enseñando a discriminar los síntomas, prodromicos, importancia de la medicación antipsicótica, tomar conciencia de enfermedad, aceptándola y aprendiendo a vivir con ella, es muy provechosa en la evolución de los pacientes, lo cual evita las recaídas.

¿La Educación para la Salud del paciente esquizofrénico es una herramienta terapéutica viable?

No solo la Educación para la Salud es positiva para los pacientes esquizofrénicos, sino también para el resto de los pacientes con otros trastornos mentales, por lo que esta técnica terapéutica se trabaja mediante módulos como: sexualidad, alimentación, sueño, prevención de la ansiedad, autoestima y autoimagen, y capacidades cognitivas.

¿Cómo es la vida de los esquizofrénicos después del alta?

Luego que un paciente esquizofrénico es dado de alta en el hospital es muy importante considerar su vida social en el aspecto más importante: la supervivencia en el desempeño de los roles de adultos. En general los pacientes tienen vidas totalmente normales siempre que mantengan la medicación; establezcan un modo de vida funcional en cuanto a sus hábitos de sueño, ejercicios y alimentación; disminuyan las cargas estresantes y en su funcionamiento laboral y social.

¿Cómo se pueden prevenir las recaídas?

La mejor manera de prevenir las recaídas es alentar a las personas con esquizofrenia a que sigan tomando sus medicamentos, los esquizofrénicos dejan de tomar las medicinas por varias razones:

- Presencia de efectos secundarios.

- No hallar el medicamento y la dosis apropiada para controlar los síntomas sin causar efectos secundarios (dosis óptima mínima).
- No poder tomarse el medicamento una vez al día. Es más fácil recordar tomar una medicina una sola vez al día que varias veces al día, o los pacientes prefieren recibir una inyección una vez al mes con medicamentos de larga duración (medicamentos de depósito).
- Asistir al tratamiento externo recomendado y tomar las medicinas regularmente es la mejor manera de prevenir la exacerbación de la enfermedad y las recaídas.

¿Las personas sin esquizofrenia pueden tener síntomas que se le parezcan?

Algunas veces individuos sin la enfermedad, pueden sentir, pensar o actuar de tal forma, que se asemejan al paciente esquizofrénico; a menudo no pueden pensar bien. Por ejemplo, pueden sentirse extremadamente ansiosos cuando tienen que hablar delante de un grupo de personas y mostrarse confusos, incapaces de coordinar sus pensamientos y olvidar lo que querían decir. Las personas sin esquizofrenia también a veces pueden hacer cosas extrañas.

¿Los pacientes con esquizofrenia pueden actuar de forma normal?

Muchos esquizofrénicos pueden a menudo pensar, sentir y actuar en una forma normal. A menos que se encuentre en un estado extremadamente desorganizado, una persona esquizofrénica tendrá cierto sentido de la realidad. Estar fuera de contacto con la realidad (lo cual es una manera de describir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia) no significa que el individuo está viviendo totalmente en otro mundo, sino que hay ciertos aspectos de su mundo esquizofrénico que no son compartidos por los demás y estos aspectos parecen no tener ningun-

na base real. Por lo tanto, una persona esquizofrénica puede parecer normal una buena parte del tiempo.

¿Los enfermos con esquizofrenia deben reconocer públicamente que lo son?

Cada día se le hace más difícil a un paciente esquizofrénico que rebele públicamente su padecimiento, lo cual está dado por la estigmatización que se le presenta al trastorno socialmente, por lo que resulta una actitud muy valiente por parte del paciente cuando lo hace, permitiendo a las personas que lo escuchan, conozcan sus vivencias y el camino para la recuperación, logrando así que los demás reconozcan al paciente, y logren este reconocimiento e integración social y el rechazo a la estigmatización.

¿Los pacientes esquizofrénicos necesitan algo más?

Nuestros pacientes necesitan, además, la tolerancia y la comprensión de sus familiares y cuidadores. Por ello, cumplir el tratamiento es más fácil para el paciente cuando sabe que, una vez superada la crisis, tiene una oportunidad, que existe un lugar en la sociedad para él y que no tendrá que avergonzarse por ser un enfermo.

Anexo I: Historia Clínica

Sanatorio Psiquiátrico San Juan de Dios	HISTORIA CLÍNICA	N° Historia clínica: N° Carné identidad:
--	-------------------------	---

Primer apellido:	Segundo apellido:	Nombres:
------------------	-------------------	----------

EDAD:	SEXO	COLOR DE LA PIEL	ESTADO CIVIL
	Femenino: <input type="checkbox"/>	Blanca: <input type="checkbox"/> Amarilla: <input type="checkbox"/>	Soltero(a) <input type="checkbox"/> Divorciado(a) <input type="checkbox"/> Viudo(a) <input type="checkbox"/>
Años cumplidos	Masculino: <input type="checkbox"/>	Negra: <input type="checkbox"/> Mestiza: <input type="checkbox"/>	Casado(a) <input type="checkbox"/> Acompañado(a) <input type="checkbox"/>

Escolaridad	Lugar de nacimiento (municipio/provincia)
-------------	---

Profesión u oficio:

Ocupación Actual:

DIRECCIÓN (calle, carretera, km, camino)	N°	Apto.
---	----	-------

Entre calles:	Reparto o barrio:	Teléfono:
---------------	-------------------	-----------

Localidad:	Municipio:	Provincia:
------------	------------	------------

Nombre del padre:	Vivo <input type="checkbox"/>	Nombre de la madre:	Viva <input type="checkbox"/>
	Fallecido <input type="checkbox"/>		Fallecida <input type="checkbox"/>

FAMILIAR RESPONSABLE DEL PACIENTE ANTE EL SANATORIO

Nombres y apellidos:	Parentesco:
----------------------	-------------

Dirección	N°	Apto
-----------	----	------

Entrecalles:	Reparto o barrio
--------------	------------------

LOCALIDAD	MUNICIPIO	PROVINCIA
-----------	-----------	-----------

TELÉFONOS:

El enigma continúa

PRIMERA CONSULTA				Día	Mes	Año	Médico de asistencia:
EN EL CENTRO							
Ingreso	Edad	Egreso	Estadía	Diagnóstico		Tratamientos	

Antecedentes patológicos familiares:

- Madre
 Padre
 Hermanos
 Hijos
 Otros

Antecedentes patológicos personales:

Especificar:

.....

.....

.....

Hábitos tóxicos:

- Tabaco
 Café
 Alcohol
 Drogas
 Otros

Especificar:

.....

.....

.....

Personalidad premórbida

.....

.....

.....

.....

MOTIVO DE CONSULTA:

Historia de la enfermedad actual:

.....

.....

.....

Historia escolar:

.....

.....

.....

Historia laboral:

.....

.....

.....

Historia psicosocial:

.....

.....

.....

.....

Examen Psiquiátrico

1. Funciones de integración

a) Conciencia

- Conciencia hiperlúcida Obnubilación Conciencia crepuscular Conciencia confusional Otros
- Conciencia normal Conciencia oniroide Conciencia onírica Coma

Especificar

.....

.....

.....

b) Orientación

- Orientación normal Desorientación temporal Desorientación espacial Desorientación autopsíquica Otros

El enigma continúa

Especificar

.....

.....

.....

c) Atención

- Atención normal Distractibilidad Hiperconcentración Hipervigilancia Otros

Especificar

.....

.....

.....

d) Memoria Normal

Alteraciones cuantitativas

- Amnesia de fijación o anterógrada Amnesia retroanterógrada Amnesia de evocación o retrógrada
 Hipermnesia Dismnesia

Alteraciones cualitativas

- Ilusión de la memoria Alucinación de la memoria Criptomnesias Otros

Especificar

.....

.....

.....

2. Esfera cognoscitiva

a) Sensopercepción Normal

Alteraciones cuantitativas

- Hiperestesias Aceleración de la percepción Enlentecimiento o retardo de la percepción
 Hipoestesias Anestiasias Parestesias

Alteraciones cualitativas

- Ilusiones Alucinaciones Pseudoalucinaciones Otros

Especificar

.....

.....

.....

b) Pensamiento

- Normal

Trastorno del origen

- Pensamiento místico Pensamiento autista

Trastorno del curso

- Aceleración del pensamiento Fuga de ideas Enlentecimiento del pensamiento
 Bloqueo del pensamiento Incoherencia Estereotipia del pensamiento
 Perseveración Disgregación del pensamiento Robo del pensamiento
 Prolijidad o minuciosidad Otros

Trastorno del contenido

- Idea sobrevalorada Idea delirante Idea deliroide Idea obsesiva
 Idea fija Idea fobia Otros

Especificar

3. Afectividad Normal**Alteraciones cuantitativas**

- Moria Euforia Hipomanía Manía
 Tristeza Ansiedad Hipotimia Irritabilidad

Alteraciones cualitativas

- Labilidad afectiva Tenacidad afectiva Incontinencia afectiva Neotimias
 Afecto discordante Ambivalencia Otros

Especificar

4. Conducta Normal**a) Trastorno de la acción implícita****Trastornos cuantitativos de las necesidades y deseos**

- Anorexia Bulimia Potomanía Pusilanidad
 Algofilia Gatismo Anafrodisia Hipererotismo
 Insomnio matutino Insomnio vespertino Insomnio mixto Otros

Especificar

Trastornos cualitativos de las necesidades y deseos

- Pica Malacia Coprofagia Parafilias Otros

Especificar

.....
.....

b) Trastorno de la acción implícita

Trastornos cuantitativos en la toma de decisiones y propósitos

- Hipobulia Abulia Hiperbulia

Trastornos cualitativos en la toma de decisiones y propósitos

- Compulsiones Ambivalencia motora Otros

Especificar

.....
.....
.....
.....

Trastornos cuantitativos en la etapa de la ejecución o acción explícita

- Hipocinesia Acinesia Hiper kinesia Otros

Especificar

.....
.....
.....

Trastornos cualitativos en la etapa de la ejecución o acción explícita

- Apraxia Amaneramiento Extravagancia Estereotipia
 Ritual mágico Ecopraxia Negativismo Obediencia automática
 Flexibilidad cérica Interceptación cinética Otros

Especificar

.....
.....
.....

5. Síndromes

- Síndrome alucinatorio
- Síndrome depresivo
- Síndrome de disfunción sexual
- Síndrome delirante
- Síndrome ansioso
- Síndrome de habituación a sustancias
- Síndrome oligofrénico
- Síndrome obsesivo
- Síndrome demencial
- Síndrome excitación psicomotora
- Síndrome maniaco
- Síndrome psicopático
- Síndrome estuporoso
- Síndrome hipomaniaco
- Síndrome discínético
- Síndrome de pobreza psicomotora
- Síndrome disociativo
- Otros síndromes

Especificar

6. Diagnóstico nosológico

Anexo II. Escala para la evaluación de síntomas colaterales extrapiramidales Simpson-Angus^{2,3}

1. Marcha: el paciente es observado caminando en el consultorio; su marcha, el balanceo de sus brazos y su postura general forman la base para el puntaje total de este ítem de la siguiente manera:

- 0. Normal
- 1. Disminución en el balanceo de brazos al caminar
- 2. Marcada disminución en el balanceo con evidente rigidez en los brazos
- 3. Marcha rígida con los brazos sostenidos rígidamente ante el abdomen
- 4. Marcha arrastrando los pies, con propulsión y retropulsión
- 9. No clasificable

2. Caída de los brazos: el paciente y el examinador elevan sus brazos a la altura de los hombros y los dejan caer a los lados. En un sujeto normal una palmada se escucha cuando los brazos contactan los flancos. En el paciente con síndrome de Parkinson extremo los brazos caen muy lentamente.

- 0. Normal, caída libre con sonoro ruido y rebote
- 1. Caída algo lenta con contacto menos audible y poco rebote.
- 2. Caída lenta sin rebote
- 3. Marcado enlentecimiento, ningún ruido
- 4. Los brazos caen como contra una resistencia, como a través de pegamento
- 9. No clasificable

<p>3. Rigidez de hombros: los codos del sujeto son doblados en ángulo recto y son tomados uno a la vez por el examinador, quien con una mano agarra el brazo y con la otra le da una rotación externa. El grado de resistencia desde lo normal hasta la rigidez extrema se califica así:</p> <p>0. Normal, caída libre con sonoro ruido y rebote</p> <p>1. Leve rigidez y resistencia</p> <p>2. Moderada rigidez y resistencia</p> <p>3. Marcada rigidez con dificultad en el movimiento pasivo</p> <p>4. Rigidez extrema con un hombro casi inmóvil</p> <p>9. No clasificable</p>
<p>4. Rigidez del codo: los brazos se doblan por el codo en ángulo recto y uno a la vez son extendidos y flexionados pasivamente, observando y palpando simultáneamente el bíceps. Se evalúa la resistencia al procedimiento. (La presencia de rueda dentada es anotada por separado).</p> <p>El puntaje es de 0-4 igual que en la prueba de rigidez de hombros</p> <p>9. No clasificable</p>
<p>5. Fijación de posición o rigidez de la muñeca: la muñeca es sostenida con una mano del examinador y con la otra se sostiene los dedos, realizando flexión-extensión y desviación cubital y radial.</p> <p>La resistencia a este procedimiento se evalúa como en los puntos 3 y 4.</p> <p>9. No clasificable</p>
<p>6. Movimientos pendulares de las piernas: el paciente se sienta con las piernas descolgando y balanceándose libremente. El tobillo es agarrado por el examinador y subido hasta que la rodilla está extendida parcialmente. Luego se deja caer. La resistencia a la caída y la dificultad para balancearse son la base del puntaje.</p> <p>0. Las piernas se balancean libremente</p> <p>1. Leve disminución del balanceo de las piernas</p> <p>2. Resistencia moderada al balanceo</p> <p>3. Marcada resistencia a la caída y balanceo amortiguado</p> <p>4. Ausencia completa de balanceo</p> <p>9. No clasificable</p>
<p>7. Caída de la cabeza: se levanta suavemente la cabeza del paciente acostado sobre una mesa acolchada y luego se suelta súbitamente. En el sujeto normal la cabeza caerá sobre la mesa. El movimiento está retardado en desórdenes del sistema extrapiramidal y en un parkinsonismo extremo está ausente: Los músculos del cuello son rígidos y la cabeza no alcanza la mesa. El puntaje es el siguiente:</p> <p>0. La cabeza cae completamente y golpea la mesa</p> <p>1. Leve enlentecimiento de la caída evidenciado por la ausencia del golpe al tocar la mesa</p>

<p>2. Moderado enlentecimiento en la caída</p> <p>3. La cabeza cae rígida y lentamente</p> <p>4. La cabeza no alcanza la mesa de examen</p> <p>9. No clasificable</p>
<p>8. Signo de la glabella: se le dice al sujeto que abra bien los ojos y que no parpadee. La región glabellar es golpeada ligera-mente con una velocidad constante y rápida. Se anota el número de veces que el paciente parpadea:</p> <p>0. 0-5 parpadeos</p> <p>1. 6-10 parpadeos</p> <p>2. 11-15 parpadeos</p> <p>3. 16-20 parpadeos</p> <p>4. 21 y más</p> <p>9. No clasificable</p>
<p>9. Temblor: el paciente es observado caminando en una habitación y luego re-examinado para este ítem:</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Leve temblor en los dedos, evidente a la vista y tacto</p> <p>2. Temblor de la mano y el brazo ocurriendo espasmódicamente</p> <p>3. Temblor persistente de una o más extremidades</p> <p>4. Temblor del cuerpo entero</p> <p>9. No clasificable</p>
<p>10. Salivación: el paciente es observado mientras habla y luego se le pide que abra la boca y que eleve su lengua. El puntaje se da como sigue:</p> <p>0. Normal</p> <p>1. Salivación excesiva que se acumula hasta el punto que se forman lagos si la boca se abre y la lengua se sube</p> <p>2. Salivación excesiva que podría ocasionalmente dificultar el habla</p> <p>3. Habla difícil a causa de la excesiva salivación</p> <p>4. Franco escurrimiento de saliva</p> <p>9. No clasificable</p>

El puntaje global de la escala resulta de la suma de los puntajes de todos los ítems dividido entre 10. Simpson y Angus consideraron dentro del rango normal un puntaje menor de 0,3.

Anexo III. Escala de síndromes positivos y negativos, PANSS³⁻⁹

Cuadro 1: Escala de síndromes positivos y negativos, PANSS3

Síndrome positivo (PANSS-P)							
1. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
3. Alucinaciones	1	2	3	4	5	6	7
4. Excitación	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
6. Susplicacia/prejuicio	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
Síndromes negativos (PANN-N)							
1. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
2. Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
4. Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
3. Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7
5. Dificultad del pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6. Ausencia de espontaneidad y fluidez verbal	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Psicopatología general (PANSS-G)							
1. Preocupación somáticas	1	2	3	4	5	6	7
2. Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7

Cuadro 1: Escala de síndromes positivos y negativos, PANSS3. (continuación)

Psicopatología general (PANSS-G)							
3. Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
4. Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7
5. Manierismo y postura	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7. Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
9. Contenidos inusuales pensamientos	1	2	3	4	5	6	7
10. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
11. Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
12. Ausencia juicio e "introspección"	1	2	3	4	5	6	7
13. Trastorno de la volición	1	2	3	4	5	6	7
14. Control deficiente de impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15. Preocupación	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social	1	2	3	4	5	6	7
Psicopatología general (PANSS-G)	Puntuación						
Síndrome positivo (PANSS-P)							
Síndrome Negativo (PANSS-N)							
Psicopatología general (PANSS-G)							
PANSS-C							
Puntuación total escala							

Valoración de la severidad del síntoma

1= ausente

2= mínimo

3= ligero

4= moderado

5= moderado severo

6= severo

7= externo

Cuadro 2: Tabla de conversaciones de las puntuaciones directas brutas de escala PANSS en percentiles

Percentil	PANSS-P	PANSS-N	PANSS-G	PANSS-C
95	38	43	61	19
90	35	41	56	17
85	34	38	55	14
80	33	36	53	12
75	31	35	52	10
70	30	34	50	8
65	29	32	48	7
60	28	29	47	6
55	27	27	46	4
50	26	25	45	1
45	25	24	44	-2
40	24	23	42	-4
35	23	21	41	-6
30	22	20	40	-8
25	21	19	38	-10
20	20	17	36	-12
15	17	13	34	-14
10	14	11	32	-17
5	12	9	28	-24

Cuadro 3: Significado atribuido a los percentiles

Percentil	Rango
> de 94	Muy alto
75-94	Alto
26-74	Medio
6-52	Bajo
< de 6	Muy bajo

Anexo IV. Protocolo para la aplicación de la terapia electroconvulsiva

Antecedentes históricos: a finales de la década de 1920, Ladislaus Joseph von Meduna (1896-1964), de origen búlgaro, observó la diferencia en el tejido glial, engrosado en los epilépticos y reducido en los pacientes con un trastorno esquizofrénico, basándose en estos hallazgos, no confirmados, planteó la tesis inexacta que la epilepsia y la esquizofrenia eran incompatibles, por lo que estableció que un estímulo que provoque una convulsión debe curar la esquizofrenia. En 1933, para realizar este proceder primero se usó el alcanfor, que muy pronto fue sustituido por el metrazol.^{10,11}

En 1932 el italiano Ugo Cerletti (1877-1963) observó en autopsias de pacientes muertos de epilepsia, un endurecimiento del asta de ammon y pensó que este endurecimiento podría ser provocado por el uso de sustancias que estimulaban la producción de convulsiones, por lo que decide usar la estimulación eléctrica; posteriormente, en 1935, Cerletti colabora con Bini,¹ observando el nivel de tolerancia que tenían los cerdos a la corriente eléctrica, al provocársele un estado estuporoso antes de ser sacrificados. Con esta investigación establece la dosis de electricidad que no resultara peligrosa a las personas que fueran sometidas a ese tratamiento y el día 15 de abril de 1938 Cerletti y Bini aplicaron el primer electroshock a un paciente esquizofrénico. En la actualidad ha quedado demostrado a través de investigaciones que

la técnica de los italianos provoca modificación de los neurotransmisores cerebrales a corto plazo,¹³ e incremento del factor neurotrópico (BDNF).^{10,11,14}

Este tipo de tratamiento biológico se sitúa como tratamiento de segunda elección en los trastornos esquizofrénicos y tiene su mayor efectividad, en los que presentan una evolución menor a los 2 años, que cursa con síntomas que distorsionan la realidad y cinéticos de presentación aguda y en aquellos que se combinen síntomas afectivos, no así en los que predominan síntomas negativos o síntomas de conducta inespecíficos.^{15,16}

La Terapia Electroconvulsiva (TEC) es un procedimiento terapéutico no farmacológico, cuya indicación en nuestro centro asistencial Sanatorio San Juan de Dios, se establece con la aprobación previamente de la dirección médica.

La decisión del TEC se basa en los criterios descritos en las estrategias terapéuticas (ver capítulo 13).

Indicaciones

- En los síndromes depresivos, que se constate clínicamente tristeza profunda, inhibición psíquica y motora, riesgo suicida e ideas delirantes, antecedentes patológicos familiares y personales en lo que se asocien riesgo suicida y pacientes que en su historia evolutiva tengan buena respuesta con el empleo de esta técnica; además se indica el TEC en episodios depresivos graves con o sin síntomas psicóticos, cuando existe inhibición intensa, con poca respuesta a los antidepresivos después de 6-8 semanas, en los pacientes que esté contraindicado los antidepresivos y en la depresión de la embarazada.^{14,17,18}
- En los trastornos psicóticos se sitúa como tratamiento de segunda elección en los trastornos esquizofrénicos y tiene su mayor efectividad, en los que presentan una evolución menor a los 2 años, que cursa con síntomas que distorsionan la realidad y cinéticos (fase de agitación o estuporosa) de presentación agu-

da y en aquellos que se combinen síntomas afectivos, no así en los que predominan síntomas negativos o síntomas de conducta inespecíficos; por otra parte en la práctica clínica he comprobado que los pacientes con una evolución crónica y una remisión parcial de los síntomas (delirios crónicos) no responden bien a la terapia electroconvulsiva.^{14,18-21} Además, se indica el TEC en pacientes con otros trastornos psicóticos que tenga gran desorden conductual, con poca respuesta a los neurolépticos después de 6-8 semanas, que sea imposible administrarle por vía oral los antipsicóticos y por la presencia de efectos adversos graves, como el síndrome neuroléptico maligno.¹⁴

- En los trastornos bipolares se indica el TEC, cuando el tratamiento farmacológico no establece la mejoría clínica después de 6-8 semanas aplicado; además se aplica el TEC, cuando el tratamiento está claramente contraindicada y en el embarazo.^{14,18,22}

Contraindicaciones

Por suerte para los psiquiatras las contraindicaciones del TEC son en su mayoría relativas, entre las enfermedades limitantes se encuentran, los tumores cerebrales, malformaciones arteriovenosas, el hematoma subdural, la ulcera gastroduodenal, aneurisma de la aorta, alteraciones cardiovasculares, como el infarto del miocardio; además el glaucoma, en el desprendimiento de retina, las infecciones sistémicas, la edad, el embarazo, los accidentes vasculares encefálicos y la vulnerabilidad en el sistema osteomioarticular que puedan propiciar fracturas óseas, constituyen un argumento para no aplicarlo.^{14,15,23,24}

Efectos secundarios

Las complicaciones que pueden presentarse con esta técnica, pueden deberse a la conjunción de diversos factores somáticos del paciente, la anestesia general y los fallos de monitorización; entre las más frecuentes aparecen, la apnea prolongada, la convulsión prolongada, cua-

dros confusionales que se presentan con más frecuencia con la técnica bilateral y se restablece 45 minutos post TEC, trastornos mnémicos¹⁸ y traumatismos óseos (aplastamientos vertebrales, fracturas de fémur o húmero, mordeduras de labios y partición de dientes, entre otras), dolor post convulsivo; cuando se aplica la forma clásica fundamentalmente, las complicaciones cardiovasculares resultan raras; por otra parte el registro de muerte con el TEC es excepcional, según datos de nuestra entidad hospitalaria, en la cual se aplicó la forma clásica durante más de 50 años, no se ha reportado mortalidad por aplicación del TEC.¹⁰

Indicaciones del TEC en poblaciones especiales

Paciente infantojuvenil: no existen criterios que establezcan su uso.

Paciente anciano: se establece teniendo en cuenta una evaluación cuidadosa de la comorbilidad y posibles contraindicaciones; por otra parte, los psicofármacos generan efectos adversos en los diferentes sistemas de nuestro organismo, que se incrementan con la edad. Es bueno recordar que en pacientes con edad avanzada puede generarse con más frecuencia trastornos mnémicos y cuadros confusionales, por lo que se debe mantener una vigilancia estricta con el objetivo de valorar los efectos adversos, disminuyendo su frecuencia semanal o suspendiéndolo.

Paciente embarazada: es una técnica que no implica riesgo en los tres trimestres, siendo beneficioso su uso, debido a los efectos adversos que pueden generar los psicofármacos.

Paciente con patologías orgánicas asociadas: debe valorarse de forma personalizada cada paciente, considerando el riesgo-beneficio de su aplicación.

Procedimiento del TEC

1. La indicación del TEC en nuestro centro asistencial Sanatorio San Juan de Dios se establece con la aprobación previa de la dirección médica.
2. Confección de una historia clínica detallada (ver capítulo de criterios clínicos y respuesta anterior del paciente ante la aplicación de TEC), profundizándose en las patologías clínicas asociadas, por lo que el examen del especialista en medicina interna es de vital importancia, para esto el clínico se apoya en exámenes de laboratorio clínico entre los que se encuentran:
 - Hemograma con diferencial.
 - Eritrosedimentación.
 - Glicemia.
 - TGP y TGO.
 - Creatinina, urea y ácido úrico.
 - Colesterol y triglicéridos.
 - Orina y heces fecales.
 - Electrocardiograma.
 - Rayos X de tórax.
 - Existen otros exámenes complementarios que se le indicarían al paciente si fuera necesario, como el electroencefalograma, tomografía axial computarizada, ultrasonido diagnóstico, entre otros.
3. El paciente debe estar en ayuna por un tiempo mayor a 8 horas y no haber ingeridos líquidos 4 horas antes de la aplicación del TEC.
4. El paciente debe evacuar la orina y las heces fecales, retirársele la prótesis dental si la tiene y estar libre de objetos metálicos.

5. Comprobar si el equipo de TEC, el carro de reanimación cardiovascular, el oxígeno y aspirador, funcionan adecuadamente.
6. Para aplicar el TEC, se coloca al paciente en una posición decúbito supino, con los brazos rectos alineados con el tronco, las piernas rectas, no deben cruzarse, la cabeza en hipertensión y una almohada bajo la región lumbosacra; además se colocan los electrodos en la región temporal y el protector dental, quedando libre la lengua y los labios, existiendo una abertura en la región bucal que posibilite la entrada de oxígeno.
7. Se suministra la descarga eléctrica al paciente, de 110 volt, generalmente entre 70 W y 160 W, con un tiempo de aplicación de 0,1 segundos a 0,5 segundos, con el fin de provocarle una convulsión tónica-clónica, posteriormente se aplica oxígeno y se le coloca de lado para evitar aspiraciones bronquiales. A continuación se explica las generalidades de la anestesia para terapia electroconvulsiva:

Durante la TEC (terapia electroconvulsiva), el estímulo eléctrico produce una convulsión de tipo grand mal, que consiste en una fase tónica que dura de 10 segundos a 15 segundos, seguida de 30 segundos a 50 segundos de una fase clónica.

Cuando la efectividad de la terapia electroconvulsiva fue demostrada en el tratamiento de algunas enfermedades psiquiátricas. El inicial revuelo y entusiasmo fue detenido por la aparición de notables y frecuentes complicaciones asociadas a las convulsiones no controladas, debidas en gran parte, a la no utilización de fármacos para atenuar los efectos de estas en otros sistemas; las fracturas de huesos largos, contusiones, eventos cardiovasculares, broncoaspiración y obstrucción de las vías respiratorias así como crisis de hipertensión endocraneana, eran algunas de las más frecuentes.

Con el desarrollo de la anestesiología como especialidad médica y de los avances en la síntesis de nuevos fármacos con mejores perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos, se logró que la TEC constituyera una elección deseada y menos mórbida para el tratamiento de

las enfermedades psiquiátricas que lo requirieran. Actualmente la tasa de mortalidad asociada a los actos anestésicos para TEC es de 1 por cada 10 000 tratamientos con anestesia.²⁵

Las metas anestésicas durante este procedimiento terapéutico son básicamente:

- Proporcionar inconsciencia, amnesia y una rápida y tranquila recuperación de la consciencia.
- Prevención de lesiones debidas a las convulsiones tónico-clónicas.
- Control de la respuesta hemodinámica.

La anestesia para TEC constituye un procedimiento bajo anestesia general fuera del quirófano, por lo cual el local y las condiciones estructurales deben ser los requeridos para garantizar la seguridad de los pacientes y del personal sanitario, logrando los estándares mínimos que establecen las guías de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) y las de la Sociedad Latinoamericana y Caribeña de Anestesiólogos (CLASA), garantizándose: fuente de oxígeno y un flujo de 15 L/min como mínimo, fuente auxiliar de oxígeno, aspiración o vacío, condiciones de monitorización mínimas como: pulsioximetría, presión arterial no invasiva y EKG continuo. Debe existir siempre el equipo necesario para la realización de maniobras de reanimación, así como los equipos e implementos necesarios para el control de las vías respiratorias y apoyo a la ventilación.

Siempre es necesaria la evaluación preanestésica, que permitirá esclarecer las condiciones concurrentes y su implicación el proceder, el consumo de diferentes fármacos con acción en el sistema nervioso central y antecedentes patológicos relacionados con eventos anteriores durante este mismo proceder o durante alguna anestesia general. Esta evaluación permite trazar un plan que su objetivo es elevar la seguridad y eficacia del tratamiento, previendo las necesidades de cuidados específicos y las posibles alteraciones a las que hay que anticiparse. Generalmente el ambiente en el que desarrollan estas actividades es

diferente al medio natural del anesthesiólogo: el quirófano, por lo que el personal profesional de la salud competente en cuidados de anestesiología que brindará el servicio debe familiarizarse previamente con el local y la tecnología disponible. Lo recomendable es que en estos procedimientos este siempre presente un anesthesiólogo, en caso de que sea imposible al menos deberá existir un personal capacitado y aprobado por las autoridades competentes para brindar los cuidados de anestesiología y reanimación requeridos. Esto está sujeto a las condiciones y disposiciones legales de cada uno de los escenarios.

La conducción anestésica se basa en los procedimientos para producir anestesia general de corta duración, generalmente lograda a través de la administración de un anestésico hipnótico endovenoso.

La premedicación no es recomendada pues altera el umbral convulsivo y puede demorar la emergencia de la anestesia. Previa monitorización y correcta ubicación del paciente, con vía venosa canulada y segura se procede a la preoxigenación en los casos que lo acepten, luego se administra el anestésico hipnótico, los barbitúricos de acción rápida, en primera opción: metohexital 1-1,5 mg/kg como gold standard y tiopental 1,5 mg/kg-2,5 mg/kg son generalmente los más utilizados; otras elecciones son el propofol 1 mg/kg-1,5 mg/kg con buen perfil aunque reduce el tiempo de la convulsión y eleva aún más el umbral para la descarga, el etomidato no deprime la función cardiovascular pero aumenta la incidencia de mioclonías y facilita la hiperestimulación cardiovascular, el midazolán demora mucho el despertar y el comienzo de su efecto es más retardado que el de los anteriores hipnóticos, la ketamina no es recomendable. Hiperventilar inicialmente puede ayudar a lograr más rápidamente el efecto convulsivante de la descarga. La administración de una dosis baja de un bloqueante neuromuscular de acción rápida garantiza el control de la respuesta muscular y controla los efectos mecánicos de la convulsión, la succinilcolina (0,5 mg/kg-0,75 mg/kg) y en algunos casos hasta 1 mg/kg), es la primera elección, cuando esta esté contraindicada el mivacurio o cisatracurio parecen ser alternativas adecuadas. También se asocian otros fármacos con diversos fines: para la prevención de

las náuseas y vómitos luego de la anestesia, el ondansetrón es muy útil en aquellos con historia de esta complicación postanestésica. La respuesta cardiovascular a la estimulación vagal inicial se contrarresta con la administración de un anticolinérgico previamente, atropina o glucopirrolato son opciones adecuadas, este último produce menos taquicardia. La estimulación simpática subsecuente se contrarresta con betabloqueantes como esmolol o labetalol, hidralazina y otros antihipertensivos se pueden utilizar, los anticálcicos no se recomiendan pues modifican la respuesta convulsiva. Durante el efecto de la hipnosis se apoyará la ventilación con mascarilla facial y bolsa autoinflable conectada a una fuente de oxígeno a través de una cánula de Guedel u otro dispositivo supraglótico adecuado, algunos psiquiatras inflan un manguito de presión en uno de los brazos antes de ser administrado el bloqueante neuromuscular para así evaluar la calidad y duración de las convulsiones, se colocará un dispositivo bucal para evitar el trauma de la lengua y carrillos (el dispositivo supraglótico funciona como tal) y la vía endovenosa permanecerá canulada hasta tanto esté completamente recuperado el paciente.²⁵⁻²⁸

La administración de los anestésicos, las maniobras de control de las vías respiratorias así como el apoyo de la ventilación deben ser realizados por un personal profesional capacitado en los cuidados de anestesiología, idealmente un médico anestesiólogo. El dolor asociado a este proceder aparece luego de recuperado el paciente, pueden ser administrados previamente antiinflamatorios no esteroideos: en primera opción el ketorolaco endovenoso, si no se dispone o hay alguna contraindicación otras opciones son el paracetamol oral, diclofenaco intramuscular o dipirona.

La presencia de un profesional capacitado para el cuidado anestésico, la selección correcta de los pacientes, la evaluación pre anestésica y la optimización de las condiciones estructurales del local destinado para la realización de este procedimiento son factores que inequívocamente elevan el nivel de seguridad de la anestesia para la terapia electroconvulsiva.

Frecuencia y cantidad de tratamientos

En cuanto a la frecuencia y cantidad de tratamientos lo más frecuente es aplicarlos en días alternos a razón de tres semanales, pero cuando la gravedad del caso lo requiera puede emplearse diariamente o más de uno al día (tres o cuatro) y continuar de la manera habitual en lo adelante, la cantidad de sesiones depende de la enfermedad y la evolución del paciente siendo necesario tres o cuatro más, después que el paciente mejora, por lo que habitualmente se aplica entre ocho y diez, aunque en algunos casos es necesario entre quince y treinta para evitar la recaída.¹⁴

Valoración post TEC

- Valoración por el internista los signos vitales hasta que sean estables.
- Mantener los cuidados de enfermería hasta que el paciente este consciente y tenga validismo.
- Tener preparado las medidas de contención si el paciente se agita, para evitar caídas o golpes.
- Valorar por el facultativo los posibles efectos adversos del TEC, como la cefalea, el dolor muscular, nauseas, entre otras.

Criterios de egreso del área de observación, después de la aplicación del TEC

- El paciente debe estar consciente y responder a un interrogatorio sencillo.
- Los signos vitales deben estar estables.

TEC de mantenimiento

El objetivo del TEC de mantenimiento es mantener la remisión psicopatológica del paciente, que presente recaídas en un período menor de 6 meses, a pesar de recibir tratamientos farmacológicos permanentes; antes de establecer este tratamiento debe realizarse todos los procedimientos que están establecidos para la aplicación del TEC, evaluando previamente la esfera cognitiva, para evitar empeoramiento neurocognitivo.

Indicaciones del TEC de mantenimiento

- Pacientes con una respuesta favorable al TEC.
- Pacientes que administrarle psicofármacos, constituye un riesgo para su salud, en este grupo de riesgo se incluyen las embarazadas.
- Pacientes que no toleran los tratamientos farmacológicos.
- Se establece de forma ambulatoria, con una periodicidad de una semana, quincenal, mensual, según el paciente.

Fallo en la producción de la convulsión tónico-clónicas, al recibir un TEC

1. Cuando no existe la producción de la convulsión tónica-clónica, se debe aumentar la intensidad de la corriente en 25 %, hasta tres reestimulaciones, con un intervalo de 20 segundos-30 segundos.
2. Cuando la crisis convulsiva tiene una duración de menos 25 segundos, se debe reestimar con una intensidad mayor, con un intervalo de 60 segundos a 90 segundos, si continúa baja la respuesta del paciente ante las sucesivas estimulaciones, valorar medicación anticonvulsiva o benzodiacepina, que este tomando

el paciente; además el paciente está hiperventilado y posea un adecuado equilibrio ácido-básico.

3. Cuando la convulsión tónica-clónica se prolongó por un periodo superior a los 180 segundos, esta situación no indica mejoría clínica del paciente, si agravamiento de los efectos adversos; además, se debe proceder al uso de diazepam endovenoso o rectal, igual que se usa en las convulsiones, se oxigena y mantiene una adecuada ventilación, monitorización cardiovascular y revaluación facultativa, con el objetivo de valorar riesgo-beneficio.

Medicación asociada

Benzodiazepinas: se debe evitar su uso durante la aplicación del TEC, debido a que aumenta el umbral convulsivo.

Antidepresivos tricíclicos: a pesar de su efecto negativo sobre el sistema cardiovascular y la posibilidad de producir convulsiones, no ha sido reportado ningún efecto con la aplicación del TEC.

ISRS: pueden ser utilizados durante la aplicación del TEC, con buena seguridad.

Litio: aunque no está contraindicado su uso en el tratamiento con TEC, se debe tener cuidado, debido a que disminuye el umbral convulsivo.

Anticonvulsivantes: se debe disminuir la dosis o suprimir los anti-convulsivantes, debido a que aumenta el umbral convulsivo.

Antipsicóticos: se debe tener precaución con las fenotiacinas alifáticas, como la clorpromacina, levomepromacina, promacina y un antipsicótico atípico, como la clozapina, debido a la disminución del umbral convulsivo. En los diabéticos, se debe determinar cifras de glicemia antes o después del tratamiento, con el objetivo de ajustar dosis de insulina o hipoglicemiantes orales.

Teofilina, esteroides y lidocaína: pueden disminuir el umbral convulsivo.

Beta-bloqueadores, tienden a disminuir el tiempo de convulsión, por lo que su uso debe evitarse.

Aspectos éticos y legales de la TEC

Cumple con los cuatro principios básicos de la ética médica:

1. Es útil en numerosos trastornos psiquiátricos (principio de beneficencia)
2. Tiene un perfil favorable riesgo beneficio (principio de no maleficencia e indicaciones son más precisas)
3. Existe amplia disponibilidad de esta modalidad de tratamiento (principio de justicia)
4. Respeta el principio de autonomía a través del proceso de consentimiento informado.

Cuadro 4: Formato de registro

Nombre:	
Historia clínica No.:	
Diagnóstico psiquiátrico:	
Diagnóstico clínico:	
Exámenes de laboratorios:	
Medicación recibida:	
Indicación del TEC:	
Sesión número:	
Signos vitales antes del TEC (frecuencia cardiaca y respiratoria, tensión arterial):	

Cuadro 4: Formato de registro. (continuación)

Signos vitales después del TEC (frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial):	
Duración de la convulsión:	
Tiempo de recuperación:	
Observaciones:	

Anexo V. Consentimiento informado de la familia para la aplicación de la TEC en el Sanatorio San Juan de Dios.

Se le explica a los familiares que los tratamientos con TEC se introducen en la medicina desde la tercera década del siglo anterior, siendo una técnica rápida en su intervención, precisa y pocas complicaciones, consistente en la producción de una convulsión a partir de un estímulo eléctrico y se ha mantenido vigente hasta nuestros días.

En la actualidad está demostrado la alta eficacia de este tratamiento en múltiples trastornos como:

Se le explica a los familiares que los tratamientos con TEC se introducen en la medicina desde la tercera década del siglo anterior, siendo una técnica rápida en su intervención, precisa y pocas complicaciones, consistente en la producción de una convulsión a partir de un estímulo eléctrico y se ha mantenido vigente hasta nuestros días.

En la actualidad está demostrado la alta eficacia de este tratamiento en múltiples trastornos como:

- Cuadros maniacos que no responden al tratamiento psicofarmacológico.
- La esquizofrenia (sobre todo en casos de poco tiempo de evolución).

- Depresiones psicóticas en que exista riesgo de suicidio.
- Retraso mental con descompensaciones psicóticas.
- Psicosis orgánicas.
- Cuadro de agitación psicomotora (sobre todo cuando se pone en riesgo la integridad física del paciente o de quienes le rodean).

Antes de aplicar este tratamiento el médico debe entrevistarse con los familiares con el fin de informarles de la decisión, aclararles las dudas y disipar sus temores en relación al tratamiento, al paciente se le realiza una historia detallada de sus antecedentes patológicos y posibles enfermedades actuales, se complementa con un cuidadoso examen físico y exámenes de laboratorio que incluyen orina, hemograma, electrocardiograma y rayos X de tórax si se considera necesario; además existe un equipo multidisciplinario, para tratar cualquier complicación inmediata o mediata que pueda ocurrir con la aplicación del TEC.

A pesar de que las complicaciones son mínimas, pudieran existir traumatismos, fracturas de huesos, dientes y las mordeduras de labios y lengua para lo cual se toman las medidas antes mencionadas. Los infartos del miocardio y las fibrilaciones auriculares resultan raros y el riesgo de muerte es mínimo.

Los trastornos de la memoria, la orientación y el deterioro intelectual son frecuentes, pero pasajeros, desapareciendo a los pocos días de aplicar el tratamiento.

- [4] Peralta V, Cuesta, MJ. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; 53: 31-40.
- [5] Peralta V, Cuesta MJ, de León J. Positive and negative symptoms/syndromes in schizophrenia: reliability and validity of different diagnostic systems. *Psychol Med* 1995; 25(1):43-50.
- [6] Peralta Martín V, Cuesta Zorita MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANNS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1994; 22: 171-7.
- [7] Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. The positive and negative symptom scale (PANSS). Rating manual. *Soc Behav Sci Documents*. 1986;17: 28-9.
- [8] Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
- [9] Kay SR, Fiszbein A, Vital-Herne M, Silva L: Positive and Negative Syndrome Scale-Spanish adaptation. *J Nervous Mental Diseases* 1990; 178: 510-7.
- [10] Taylor S. Electroconvulsive therapy: A review of history, patient selection, technique, and medication management. *Southern Medical Journal* 2007 May; 100 (5): 494-8.
- [11] Lalucat L, Anglés J, Aznar A, Bussé D, Carbonero M, Casañas R, "et al". *Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente*. Barcelona, España: Editorial. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. p. 33-40.
- [12] Cerletti U. L'electroshock. *Rivista di Psichiatria* 1940; 64: 209-310.
- [13] Ito M, Hatta K, Usui C, Arai H. Urine catecholamine levels are not influenced by electroconvulsive therapy in depression or schizophrenia over the long term. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2012; 66:602-10.

- [14] Enns MW, Reiss JP, Chan P. Electroconvulsive Therapy. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2010; 55 (6): 1-8.
- [15] Salvat. Rojo R, Vallejo J. *Terapia electroconvulsiva*. Barcelona, España: Editorial Masson-Salvat; 1994. p. 121-66.
- [16] Tharyan P, Adams CE. *Terapia electroconvulsiva para la esquizofrenia*. La Biblioteca Cochrane Plus. [Seriada en línea] 2005 Feb; 3(4): [50 pantallas]. Disponible en: URL: <http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=BCP&searchExp=Esquizofrenia&lang=es> Consultado Marzo 2, 2011
- [17] West ED. Electric convulsive therapy in depression: a double blind controlled trial. *Br Med J* 1981; 282:355-7.
- [18] Sienaert P. What we have learned about electroconvulsive therapy and its relevance for the practising psychiatrist. *Can J Psychiatry* 2011; 56(1):5-12.
- [19] Janakiramaiah N, Channabasavanna SM, Murthy NS. ECT/ chlorpromazine combination versus chlorpromazine alone in acutely schizophrenic patients. *Acta Psychiatr Scand* 1982; 66:464-70.
- [20] Rohland BM, Carroll BT, Jacoby RG. ECT in the treatment of the catatonic syndrome. *J Affect Disord* 1993; 29: 255-61.
- [21] Matsumoto T, Matsumoto K, Kobayashi T, Kato S. Electroconvulsive therapy can improve psychotic symptoms in anti-NMDA-receptor encephalitis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2012; 66: 242-3.
- [22] Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 169-76.
- [23] González Menéndez R. "La terapia electroconvulsiva en la apreciación del enfermo". *Rev Hosp Psíqu de la Habana* 1975; 16: 197-205.
- [24] Castro López-Ginard H. *Psiquiatría, Tomo II*. La Habana, Cuba: Editorial Pueblo y Educación; 1988. p. 59-64.

- [25] Tecoult E, Nathan N. Morbidity in electroconvulsive therapy. *European Journal of Anaesthesiology* 2001; 18: 514-8.
- [26] Gilbertson LI. Conscious sedation. *Int Anesthesiol Clin* 1999; 37:1-129.
- [27] Folk JW, Kellner CH, Beale MD. Anesthesia for electroconvulsive therapy: A Review *Journal of ECT* 2000; 16: 157-70.
- [28] Ding Z, White PF. Anesthesia for electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* 2002; 94:1351- 64.

Listado de Acrónimos

ADN Ácido Desoxirribonucleico

ASA Sociedad Americana de Anestesiología

BOLD Blood Oxygen Level Depend

CLASA Sociedad Latinoamericana y Caribeña de Anestesiólogos

EEGC Electroencefalograma Cuantitativo

MEG Magnetoencefalografía

PE Potenciales Evocados

PET Tomografía de Emisión de Positrones

RMf Resonancia Magnética Funcional

RMN Resonancia Magnética Nuclear Anatómica

SNC Sistema Nervioso Central

SPECT Tomografía de Emisión Fotónica Simple

TAC Tomografía Axial Computarizada

TEC Terapia Electroconvulsiva

El Autor

Dr. Douglas Calvo de la Paz (La Habana, 1968).

Graduado como médico en el año 1993. Especialista de primer grado en Psiquiatría (1998). Profesor e investigador y Aspirante a Phd. Presenta diplomados en la Universidad de Loyola en Chicago, Estados Unidos, en *Planificación de proyectos, Visión, misión, prioridades y estrategias* y *Liderazgo* (2012). Fue vicedirector docente y de investigaciones del Centro Nacional de Salud Mental (CENSAM) y presidente de su Consejo Científico. También fue ex director médico del Sanatorio San Juan de Dios, y ex miembro de la Sociedad Cubana de Psiquiatría y de la Sociedad Cubana y Latinoamericana de Neuropsicofarmacología. Conferencista y profesor. Ha publicado *El secreto del iris; Psicofarmacología. Actualidad y necesidad; Pensamientos al Pie de los Andes e Implicaciones médico legal de los Trastornos Mentales*. Actualmente trabaja como médico psiquiatra en la República de Ecuador.

Otros títulos de la colección Salud y Bienestar



Correlación entre la Medicina de Laboratorio y las Ciencias Básicas y Clínicas

Julio César Sempértegui Vega, Sandra Patricia Ochoa Zamora, Poleth Estefania Sempértegui Alvarado y Mateo Esteban Zea Cabrera

Patología Estructural Básica

Yolanda Vanegas Cobeña, Nancy Vanegas Cobeña y Leonardo Morales Vanegas

Medicina Ancestral

Julio César Morquecho Salto

Otros títulos de la colección Ciencias, Ingenierías y
Medio Ambiente



Análisis de Funciones Especiales

Carlos Fernando Méndez Martínez

Topografía aplicada a las Ciencias Agrícolas

Carlos Eloy Balmaseda Espinosa

Bioestadística

Froilán Segundo Méndez Vélez, Milton Bolívar Romo Toledo y
Gabriela Alejandra Ortega Castro

***Desafiando a la Ciudad Letrada. Formas antagonistas de
urbanismo en América Latina***

Antonio di Campi

Otros títulos de la colección Ciencias Sociales y
Humanidades



Violencia Intrafamiliar.

Beneficios de un Proyecto Social

Vanessa Quito Calle, Mónica Tamayo Piedra y Olga Neira Cárdenas

Hitos de la Constitución ecuatoriana

Colectivo de autores

Terapia de Pareja.

Del enamoramiento a la Psicoterapia

Juan Pablo Mazón, Claudia Fuentes, Lesly Morales, Erika Peña y Omar Peralta

Este libro se terminó de imprimir en los talleres de
Imprenta de la Editorial Universitaria Católica
de Cuenca (EDÚNICA), el 17 de julio de
2018, con un tiraje de 300 ejemplares,
previa revisión, aceptación y
aprobación de la Dirección de
Investigación, Posgrados,
Vinculación con la Sociedad
y Publicaciones de la
Universidad Católica
de Cuenca,
emitida el 3
de junio
de
2018.



Cuenca - Ecuador

