

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

CARRERA DE FARMACIA

**“ANÁLISIS DE LA RELEVANCIA DE ESTUDIOS
FARMACOGENÉTICOS EN PERSONAS CON
ESQUIZOFRENIA QUE HAN SIDO TRATADAS CON
MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS EN EL PERÍODO DEL
2005 AL 2020”**

NATHALIE GUADAMUZ ROMÁN

LEXI CHAVES SILES

SAN JOSÉ, COSTA RICA, NOVIEMBRE, 2020

Agradecimientos

A **Dios**, por darme el Don de la vida, y permitirme llegar hasta aquí, darme sólo bendiciones y cosas lindas, y enseñarme todos los días con amor.

A **mis Padres**, por ser mi mayor pilar de vida, por darme los estudios y todo lo que tengo, por apoyarme y ser pacientes para que yo pudiera cumplir mis sueños y ayudarme a ser lo que soy hoy, por siempre estar a mi lado, por enseñarme lo que es amar y ser una verdadera familia, porque mi título será gracias a ustedes, es de ustedes también.

A mi tutora **Lexi**, por ser una excelente guía en mi proceso de tesis, ser una excelente profesional, profesora y ser humano. Por siempre estar atenta en lo que los estudiantes necesitáramos y sobre todo por enseñarnos a ser mejores profesionales y personas cada día de aquí en adelante, gracias por apoyarme y aceptarme cómo su tesista.

A **mi familia de Limón**, por siempre apoyarme, pero en especial a mi **Tía Olga** por ser mi segunda mamá, por ser un excelente ejemplo de vida y ser humano, por su carisma y sus enseñanzas de lucha para alcanzar los sueños. A mi **Tía Carla**, por su sonrisa y su positivismo y por ser un ejemplo de perseverancia ya que después de años decidió amarse ella misma y correr por sus sueños. A mi **Tío Armando**, por ser un apoyo, compañero de locuras y enseñarme a ser una buena trabajadora y enseñarme que si no se lucha no se llega a ser grande.

A **mi familia de Guanacaste**, por brindarme su apoyo y creer en mí, pero especialmente, a **mi Abuela Juanita**, por decirle a todas las personas que se topa en la calle lo orgullosa que está de su nieta y que su nieta es una Farmacéutica.

A **mis mejores amigas**, por ser mi apoyo incondicional después de 13 años juntas, por estar en las buenas, las malas y las peores, por siempre darme apoyo cuando no podía más y por comprender en cada momento que no las podía ver por cuestiones de universidad, que sean millones de años más juntas, para seguir cumpliendo sueños y viajes hasta ser unas hermosas viejitas.

A **mi novio**, por siempre estar a mi lado, por ser mi mejor amigo durante 10 años, por consolarme cuando quería tirar la toalla, por llorar conmigo cuando lo necesité, por ser mi hombro cuando lloré, por recogerme para que nada me pasara, por consolarme en cada torta universitaria que pasaba, por ser mi confidente y mi amor, por aguantar mi estrés, chichas y por

comprenderme hasta la fecha cuando no podía verlo por la universidad, por eso y millones de cosas más GRACIAS!.

A **mi segunda familia**, mi suegra por ser la más linda que Dios me pudo poner, por ser una excelente profesional y querer ser como ella, por siempre decir las palabras exactas que se necesitan escuchar y sobre todo, por hacerme sentir parte de su familia. A **Lois** por ser mi colega favorita y amar a Harry cómo yo, por siempre seguir siendo una linda familia, y que sepa que siempre voy a estar para ella y para Ethan. A **Cito**, por siempre decir las palabras correctas, y molestarme y hacerme reír, gracias por esos sobrinos postizos lindos y por darme siempre buenas vibras.

A **mis bbys**, por ser mis 5 elementos, al igual que ellos que son diferentes para cada prioridad de vida, así son ellas, gracias por estar siempre para mí, hasta que las arrugas nos lo permitan. En especial a mi **Thais** por estar últimamente para mí, tanto mundanamente, cómo espiritual, por traerme a tierra cuando lo necesito, por compartir la lealtad conmigo y demostrármela.

A mi **Farma Girls** por ser las mejores amigas que me dejó la universidad, porque, aunque terminaron primero que yo, nunca dejaron de apoyarme y hasta el momento me demostraron lo que es ser una amiga de verdad y colega. En especial a **Yaqui**, por ser mi mejor amiga de la universidad, por nunca soltarme su mano, y decirme siempre que yo podía lograrlo por amarme incondicionalmente y ser mi regalo de Dios. A **Lizzy**, porque nunca dejará de ser mi inquilina más linda, mi hermana, amiga y colega, mi guanacasteca, a la distancia siempre seremos amigas por siempre, porque la sangre jala.

A mis amigos de la Universidad, verdaderos de la universidad, a los que les importé, porque todos siempre fueron una buenas personas y compañeros conmigo, por ser unos futuros colegas. A mi alma negra **Angie**, por llorar juntas y reír juntas también, enseñarme a comer papa Johns y por ser lo más sincera y valerle todo, por ser incondicional en esta recta final y ser una de las amigas que me llevo en mi corazón ojalá podamos seguir siendo amigas hasta arrugarnos. A **Dylan** mi sireno, por ser uno de mis complementos, apoyarme, siempre hacerme sonreír y sobre todo ser el más sincero, estar para mí siempre en especial en esta recta final. A **Moni**, por ser una buena amiga y ayudarme a soportar industrial, a **Glenda**, por ser una amiga sincera y buena persona, por ganarme una linda colega. A **Tati**, por ser una excelente persona y sobre todo amiga, por siempre apoyarme y decirnos una y otra vez que a las personas buenas Dios siempre

las escucha, por ser atenta, leal y loca, que lindo que lo lográramos juntas, me la llevo en mi corazón.

A mis compañeros de la Clorito, tanto farmacéuticos cómo técnicos, por ser buenas personas conmigo, y enseñarme cada día algo lindo y bueno para mi crecimiento profesional y personal.

Mi dedicatoria especial va para mi **Ángel en el cielo**, mi abuela, que nunca dejó de creer en mí, siempre supo que lo iba a lograr sólo era cuestión de tiempo y paciencia, siempre fue mi amor más bonito, que después de irse me enseñó que tenía que vivir en el aquí y en el ahora y que, aunque ya no estuviera presencialmente siempre iba a estar espiritualmente conmigo y a mi perrita **Coqueta** por haber estado conmigo por 16 años y enseñarme el verdadero amor perruno e incondicional.

Pensamiento

Mira que te mando que te esfuerces y seas valiente; no temas ni desmayes, porque tu Dios estará contigo en dondequiera que vayas.

Josué 1:9

Es bueno amar muchas cosas, porque ahí radica la fuerza, y el que ama mucho realiza mucho y puede lograr mucho, y lo que se hace con amor está bien hecho.

Vincent Van Gogh

No sé nada con certeza, pero ver las estrellas me hace soñar.

Vincent Van Gogh

Tabla de contenido

Contenido de Figuras	10
Contenido de Tablas.....	12
Abreviaturas	13
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	14
Planteamiento del problema	14
Objetivos	16
Objetivo General.....	16
Objetivos Específicos	17
Justificación.....	17
Antecedentes	19
Históricos.....	19
Internacionales.....	19
Nacionales	20
Proyecciones.....	22
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	23
Sistema Nervioso.....	24
Desarrollo embrionario del Sistema Nervioso.....	24
Descripción del Sistema Nervioso.....	25
Subsistemas del Sistema Nervioso	26
Sistema Nervioso Central	26

Encéfalo.....	26
Partes del encéfalo.....	27
Cerebro	27
Cerebelo.....	27
Tronco del encéfalo	27
Sistema Límbico	28
Médula Espinal.....	29
Sistema Nervioso Periférico	29
Neurona	30
Neurogénesis	31
Neurogénesis en la esquizofrenia	32
Esquizofrenia.....	32
Historia de la esquizofrenia	32
Descripción de la patología	34
Tipos de Esquizofrenia	34
Esquizofrenia Tipo I	35
Esquizofrenia Tipo II.....	35
Estructuras anatómicas afectadas en un esquizofrénico.....	36
La amígdala y el hipocampo	36
Tálamo	36
Cerebelo	37
Cuerpo estriado	37
Sustancia Nigra (LN)	38
Área Tegmental Ventral (VTA).....	38
Fisiopatología de la Esquizofrenia	38

Neurotransmisores y neuromoduladores que influyen en la esquizofrenia	40
Dopamina (DA)	41
Serotonina 5-HT.....	42
Glutamato.....	43
Acido gamma-aminobutírico (GABA)	43
Fases de un paciente con esquizofrenia.....	44
Síntomas positivos y negativos.....	45
Síntomas positivos	45
Síntomas negativos	46
Tratamiento para la esquizofrenia	48
Psicofarmacología	48
Historia de los antipsicóticos.....	49
Mecanismo general de los antipsicóticos	49
Reacciones adversas según el receptor de los antipsicóticos	49
Antipsicóticos de primera generación o típicos.....	50
Clorpromazina.....	50
Levomepromazina.....	51
Haloperidol	51
Sulpirida.....	52
Reacciones adversas de los antipsicóticos típicos	53
Efectos extrapiramidales (SEP).	53
Parkinsonismo	53
Distonía	53
Acatisia (inquietud motora).....	54
Consecuencias de tratamientos típicos a largo plazo.....	54

Farmacocinética de los antipsicóticos típicos.....	55
Farmacodinamia de los antipsicóticos típicos	55
Antipsicóticos Segunda generación o atípicos	59
Clozapina	59
Olanzapina (OLZ)	60
Risperidona	60
Ziprasidona	61
Reacciones adversas de los antipsicóticos atípicos	63
La obesidad.	63
Resistencia a la insulina.	63
Hiperprolactinemia.	64
Prolactina.....	64
Efectos de hiperprolactinemia en mujeres.....	65
Consecuencias de los tratamientos atípicos a largo plazo	66
Esquema de tratamiento para la esquizofrenia	68
Paciente con crisis.....	68
Mantenimiento del tratamiento.....	69
Esquizofrenia refractaria.....	69
Epidemiología y Estadísticas de la esquizofrenia	71
Farmacogenética.....	72
Conceptos de la farmacogenética	73
El Gen.	73
Cromosomas.	73
Fenotipo.	74
Polimorfismo Genético.	74

	10
Biomarcadores genéticos.....	75
Integración clínica de la farmacogenética	75
Ventajas y desventajas de la farmacogenética.....	76
Ventajas.....	76
Desventajas.....	77
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	78
Enfoque de la investigación.....	78
Diseño de la Investigación.....	78
Fuentes de Investigación	79
Unidades de análisis	87
Instrumento.....	89
Proceso de recolección y análisis de datos	90
Criterios de inclusión y exclusión	91
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	92
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES.....	128
RECOMENDACIONES	131
ANEXOS.....	132
BIBLIOGRAFÍA.....	141

Contenido de Figuras

Figura 1 Ampliación microscópica de la placa neural y sección transversal de notocorda y mesodermo	24
Figura 2 Sistema nervioso	25
Figura 3 Estructuras corticales y subcorticales que componen el sistema límbico.....	28
Figura 4. Neurona típica con las sinapsis que recibe. De izquierda a derecha: axodendrítica, axosomática, axoaxónica proximal y axoaxónica distal.	31

Figura 5. Neurotransmisores y sus receptores.....	40
Figura 6. Vías dopaminérgicas en el sistema nervioso central.	41
Figura 7. Síntomas positivos y negativos.....	45
Figura 8. Síntomas de los esquizofrénicos según CIE-10 Y DSM-IV.....	47
Figura 9. Estructura química de la Clorpromazina.	50
Figura 10. Estructura química de Levomepromazina.	51
Figura 11. Estructura química de Haloperidol.	52
Figura 12. Estructura química de Sulpirida.....	52
Figura 13. Reacciones adversas de los antipsicóticos típicos.	54
Figura 14. Características farmacológicas de los Antipsicóticos Típicos.....	56
Figura 15. Características farmacológicas de los Antipsicóticos Típicos, Parte II.	57
Figura 16. Estructura química de la clozapina.	59
Figura 17. Estructura química de la olanzapina.	60
Figura 18. Estructura química de Risperidona.	61
Figura 19. Estructura química de Ziprazidona.	61
Figura 20. Efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos.....	65
Figura 21. Características farmacológicas de los Antipsicóticos Atípicos.	66
Figura 22. Gen.....	73
Figura 23. Fármacos Recomendados por RANZCP.	93
Figura 24. Régimen posológico de los agentes antipsicóticos orales habituales.	94
Figura 25. Antipsicóticos inyectables de acción prolongada.	94
Figura 26. Efectos secundarios inducidos por el tratamiento en pacientes con esquizofrenia y sus evaluaciones.	95
Figura 27. Tratamiento a largo plazo de antipsicóticos vía oral.	100
Figura 28. Descripción del Haloperidol y sus reacciones adversas.	109
Figura 29. Descripción del Clozapina y sus reacciones adversas.	109
Figura 30. Descripción de la Risperidona y sus reacciones adversas.	110
Figura 31. Reacciones adversas provocadas por los antipsicóticos en los pacientes hospitalizados.....	111
Figura 32. Efectos secundarios atípicos.....	115
Figura 33. Efectos secundarios típicos.....	116

Figura 34. CYPs en el metabolismo de los antipsicóticos más utilizados.	117
Figura 35. Fenotipo para los polimorfismos de CYP2D6.	119
Figura 36. Lista de genes asociados con el uso de antipsicóticos y la aparición de efectos extrapiramidales, aumento de peso y agranulocitosis.	121

Contenido de Tablas

Tabla 1. Reacciones adversas según el receptor de los antipsicóticos.	49
Tabla 2. Intervalo posológico de Antipsicóticos típicos del manual de bolsillo de psiquiatría clínica.	53
Tabla 3. Intervalo posológico de Antipsicóticos atípicos del manual de bolsillo de psiquiatría clínica.	62
Tabla 4. Afinidad de los receptores de los Antipsicóticos atípicos.	62
Tabla 5. Fármacos I de los pacientes con Crisis.	68
Tabla 6. Fármacos II de los pacientes con Crisis.	68
Tabla 7. Datos personales de los Psiquiatras.	90
Tabla 8. Estudios de tratamientos con antipsicóticos.	112
Tabla 9. Fenotipos predictivos.	118

Abreviaturas

RAM: reacciones adversas a medicamentos

AP: antipsicóticos

APG: antipsicóticos de primera generación

SD: disfunciones sexuales

LN: Sustancia Nigra

VTA: Área Tegmental Ventral

LOM: lista oficial de medicamentos de la CCSS

EA: efectos adversos

SGA: agentes antipsicóticos de segunda generación

SEP: síntomas extrapiramidales

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Los trastornos psicóticos son un grupo de trastornos mentales graves, en esta investigación se pretende estudiar uno de ellos, la esquizofrenia, sin embargo, en los trastornos psicóticos se incluyen, también, los trastornos delirantes, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno psicótico inducido por sustancias o por medicamentos, o el trastorno psicótico debido a otra afección médica. Todos ellos se definen por una «pérdida de contacto con la realidad» que se manifiesta por alteraciones en alguno de los siguientes grupos de síntomas: delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, comportamiento motor muy desorganizado o anómalo y síntomas negativos (American Psychiatric Association, 2013).

Kahn, (2010) nos explica en su artículo que la esquizofrenia es una enfermedad progresiva, con muchos episodios psicóticos. Se han realizado estudios de imágenes cerebrales y estas han demostrado de manera constante anomalías cerebrales en pacientes con esquizofrenia, los médicos creen que esos cambios se confinan a la disminución de los volúmenes de materia gris y al agrandamiento de los ventrículos lateral y tercero. Hoy, se ha considerado que la esquizofrenia es el resultado de anomalías en el desarrollo neurológico, y los cambios cerebrales son estáticos. Sin embargo, muchos científicos creen que la esquizofrenia es un trastorno progresivo o degenerativo, no de desarrollo.

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de síntomas positivos (delirios, alucinaciones), negativos, cognitivos (afectación de la memoria de trabajo, empobrecimiento del lenguaje y de otras funciones ejecutivas o menor velocidad de procesamiento) y afectivos, relacionado a esos síntomas mencionados, se divide de igual manera su tratamiento farmacológico. Se usan antipsicóticos en las fases agudas, pero también durante el mantenimiento de la enfermedad para reducir el riesgo de recaídas y el curso deteriorante con el que suele asociarse este trastorno (Kahn, 2010).

El uso de fármacos antipsicóticos lleva un difícil equilibrio entre el beneficio del alivio de los síntomas psicóticos y el riesgo de padecer algunos efectos adversos preocupantes. La disfunción sexual es muy común entre los pacientes que toman fármacos antipsicóticos, pero esta área ha sido relativamente descuidada hasta la fecha. Se cree que los antipsicóticos de primera generación (APG) o los típicos los cuales actúan a través del bloqueo dopaminérgico D2 neuro receptor y se dividen en “baja potencia” y “alta potencia”, no para indicar su eficacia clínica, sino más bien para indicar su potencia en la unión a esta dopamina D2 neuro receptor. Los de alta potencia, antipsicóticos de primera generación son más propensos a estar asociados con efectos secundarios extrapiramidales, pero esto es básicamente cierto de medicamentos que se unen fuertemente a los receptores dopaminérgicos y menos para aquellos que se unen débilmente a los receptores dopaminérgicos, como la clorpromazina (Shivnaveen y Asim, 2012).

La prevalencia de disfunciones sexuales (SD) es altamente prevalente en pacientes con trastornos psiquiátricos en comparación con la población general, especialmente en pacientes tratados con fármacos psicotrópicos. En estos pacientes su disfunción sexual puede estar relacionada con su actividad sexual premórbida, el trastorno psiquiátrico en sí, a los trastornos mentales comórbidos, a enfermedades físicas o medicaciones concomitantes y en particular a su medicación por antipsicóticos (Bakay,2015).

Bakay (2015) explica que estos fármacos muchas veces mejoran el trastorno psiquiátrico, pero la SD debido a las drogas psicotrópicas tiende a persistir a lo largo del tratamiento, se ha informado que el 30 - 60% de los pacientes con esquizofrenia que utilizan la medicación antipsicótica padece de estos efectos secundarios. Finalmente, la progresión en estos cambios cerebrales frontales pareció ser atenuada por el tratamiento con antipsicóticos atípicos, pero no por los típicos. Así, los cambios cerebrales no solo son progresivos en la esquizofrenia, sino que son clínicamente relevantes ya que están relacionados con el resultado y pueden ser revertidos por algunos de los antipsicóticos atípicos (Kahn, R, 2010).

Los efectos adversos son un motivo muy común de abandono del tratamiento explica Farré et al., (2012), por ello, la farmacogenética viene a derribar esas consecuencias explicando que la selección de un antipsicótico se debe realizar valorando su perfil. Tomando en cuenta para estos pacientes la posibilidad de aparición de síntomas extrapiramidales, de síntomas metabólicos, la disfunción sexual, el síndrome deficitario o la agranulocitosis. Farré también

relata que, en los inicios de la década de los noventa, el estudio de los factores genéticos que influyen en la respuesta al tratamiento con antipsicóticos ha ido en aumento, ya que estos estudios pretenden identificar las variaciones del ADN que tienen relación con la respuesta a los fármacos.

La medicina tiende, cada vez más, hacia la personalización de los tratamientos. Siendo el principal objetivo de la farmacogenética, según Cristina Avendaño, presidenta de la Sociedad Española de Farmacología Clínica, centrarse en las individualidades y “administrar el fármaco más eficaz para cada paciente concreto, con el menor riesgo de efectos adversos y desde el primer momento; de ahí se deriva que tenga una aplicación clínica directa” (Gaceta médica.2019). Existen numerosas investigaciones sobre este tema, se trata de estudios complejos y a menudo no debemos olvidar que existen factores no genéticos, como las características de la enfermedad y los factores ambientales y sociales, que también influyen en la respuesta y en los efectos adversos del tratamiento.

Con la evidencia señalando la existencia de un vínculo entre la enfermedad progresiva y los resultados del paciente, cada vez es más claro que se debe hacer todo lo posible para prevenir las recaídas psicóticas y que el uso de medicamentos con un efecto máximo debe estar garantizado. Lo cual nos lleva a plantear la siguiente pregunta, ¿Cómo la farmacogenética se relaciona con distintos marcadores genéticos y con los fármacos antipsicóticos utilizados como primera línea en la esquizofrenia, con el fin de reducir efectos secundarios y modificar la adherencia terapéutica en las personas que sufren de esta enfermedad para lograr una mejor calidad de vida y una mayor estabilización físico-mental?

Objetivos

Objetivo General

- ✓ Analizar la farmacogenética y su relación con distintos marcadores genéticos con la respuesta al tratamiento de los fármacos antipsicóticos utilizados como primera línea, con el fin de ser utilizados para la identificación de efectos adversos y como modificadores en la adherencia terapéutica, en las personas que sufren de esta enfermedad para una mejor calidad de vida.

Objetivos Específicos

- ✓ Distinguir los fármacos antipsicóticos utilizados como primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia en situaciones de crisis o en pacientes crónicos y sus efectos secundarios.
- ✓ Demostrar cómo los estudios farmacogenéticos identifican aquellos marcadores que actúan como predictores de los tratamientos que producirán menos efectos secundarios para la reducción de algunos efectos secundarios.
- ✓ Justificar como la farmacogenética podrá modificar la adherencia terapéutica para una mayor prolongación en la estabilidad físico-mental del paciente.

Justificación

De acuerdo con Alanen (2003) la esquizofrenia, una enfermedad mental grave que se manifiesta en la adolescencia o al comienzo de la edad adulta. “Se caracteriza por la desorganización parcial de las funciones de la personalidad, regresión en el desarrollo, tendencia al abandono de los contactos interpersonales y el repliegue en un mundo interno subjetivo de ideas, frecuentemente caracterizadas por alucinaciones o delirios” (p.109).

Esta enfermedad puede comenzar inesperadamente, o progresivamente, los síntomas pueden ir mejorando o ser de carácter crónico, experimentando los pacientes períodos de mejoría donde sólo presentan síntomas menores y períodos de decadencia cuando los síntomas se agravan. Se dice que la esquizofrenia es diferente en comparación a otras enfermedades mentales por el hecho de que no genera demencia ni trastornos de memoria, de orientación o de tipo intelectual como se observan en las enfermedades de origen orgánico (Alanen, 2003).

Bellver y Martínez (2020) citando a Kahn et al., (2014) afirma que el más importante de los trastornos psicóticos es la esquizofrenia, síndrome complejo con una importante base genética que presenta un curso crónico y variable. Esta enfermedad aparece en edades tempranas, como lo es la adolescencia o al principio de la edad adulta. Su prevalencia a lo largo de la vida se acerca al 1 %, en los varones esta enfermedad es más pronunciada y el inicio de los síntomas suele situarse entre los 15 y los 30 años, asimismo, un inicio más temprano de los síntomas se asocia habitualmente a una mayor carga genética, a una peor evolución y un mayor deterioro global.

Para el tratamiento de la esquizofrenia se utilizan los fármacos conocidos como «antipsicóticos», un grupo amplio de fármacos, capaces de actuar tanto en los síntomas positivos

como en los negativos. Se utilizan en los episodios iniciales y en el tratamiento continuado del paciente (Bellver y Martínez, 2020). Estos fármacos no se escapan de los efectos adversos que toda droga tiene, es por eso que en esta investigación se quiere hablar más a fondo de este importante problema, gracias a este problema el de los efectos secundarios, empieza a surgir la farmacogenética.

En los últimos 30 años se han introducido en el mercado nuevos fármacos antipsicóticos (AP) lo que ha significado un cambio en el tratamiento de los trastornos psicóticos. Es por eso, que, paralelamente, los estudios de eficacia y la farmacogenética están indagando más en la seguridad y tolerabilidad de estos fármacos, puesto que ya no se considera que los efectos secundarios sean iguales para todos ellos ni tampoco inevitables, apareciendo cada vez más estudios acerca de sus efectos secundarios a corto y largo plazo (Abadal y Usall, 2013).

La farmacogenética al permitirnos estudiar las bases genéticas y las variaciones individuales de cada paciente con respecto a su respuesta al tratamiento ayudara a minimizar esos efectos secundarios no deseados aumentando la adherencia terapéutica de estos pacientes. A lo largo de los años se ha visto que el problema al administrar los fármacos recae en lo siguiente: Todavía tenemos un conocimiento limitado de la etiopatogenia de las enfermedades. Es decir, desconocemos la mayoría de las causas moleculares reales de las enfermedades (Benito, 2019).

La clasificación de las enfermedades está basada principalmente en síntomas y signos, y no en causas moleculares. A veces se agrupan bajo un mismo nombre patologías que tienen una base molecular muy diferente. Por ejemplo, hace unos años solo se reconocía un tipo de cáncer de pulmón, hoy en día, gracias a los avances moleculares, sabemos que hay muchos subtipos diferentes. Cada subtipo debe tratarse de una forma específica, porque las dianas moleculares son diferentes (Benito, 2019).

De esa misma manera la farmacogenética impacta en las enfermedades psicóticas, especialmente en la esquizofrenia ya que la mayoría de los fármacos utilizados presentan una ventana terapéutica muy estrecha por eso la detección de la dosis óptima es una tarea difícil, suelen pasar meses, incluso años, hasta que se logra un tratamiento correcto para el paciente. La farmacogenética viene a dar un claro objetivo, poder identificar aquellos marcadores capaces de predecir qué tratamiento produciría menos efectos secundarios y una mayor respuesta clínica (Gesteiral, Barros, Martín, Pérez, Cortés, Baiget, Carracedo, 2010).

De esta forma, la farmacogenética ayudaría a aumentar el éxito del tratamiento al reducir el tiempo de estabilización y la tasa de abandono, colaborando, en última instancia, a mejorar el pronóstico del paciente esquizofrénico (Gesteiral,2010). En España 250000 personas al año son hospitalizadas por RAM (reacciones adversas a medicamentos), lo que provoca 40 muertes diarias. Por lo tanto, acertar con el tratamiento y la dosis es muy importante (Benito, 2019).

Antecedentes

Históricos

Ceruelo y García (2007) indican en su libro “Terapéutica en APS” los inicios de los fármacos antipsicóticos o neurolépticos. Hasta mediados de la década de los cincuenta no se disponía de fármacos activos para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas graves. En 1952, la aparición de las fenotiazinas en el tratamiento de las psicosis graves, como la esquizofrenia, revolucionó el campo de la terapéutica e inauguró la era de la psicofarmacología (p.637).

Los autores Gejman y Sanders del artículo “La etiología de la esquizofrenia” el cual fue publicado en el 2012, explican que las investigaciones realizadas en los últimos años iniciaron una nueva era de conocimiento de los factores de riesgo de la esquizofrenia y que los métodos de estudio del genoma han revolucionado el campo del mapeado genético. Donde concluyen que programas de resecuenciación del genoma completo consentirán un estudio más profundo de la genética molecular de la enfermedad, siendo un desafío importante de la psiquiatría genética, la traducción de las asociaciones estadísticas detectadas en estudios de genoma completo en una mejor comprensión fisiopatológica de la esquizofrenia (p.227).

Internacionales

Dieguez, (2006) en su trabajo de graduación “Creación artística y enfermedad mental” menciona que, al encontrar una vía de intervención terapéutica a través del lenguaje y los procesos de creación plástica, capaz de aportar significación y beneficio al paciente, dentro del marco de actuación del centro. Donde se considera la creación artística una actividad que integra varias dimensiones de pacientes con enfermedad mental: emocional, cognitiva, comportamental y trascendental; facilitando imágenes nuevas, que pasen a formar parte de su imaginación, y se conviertan en productoras de nuevos espacios de subjetividad, por lo que su inclusión en las actividades habituales de los pacientes resulta necesaria (p.31).

Almoguera en su trabajo de graduación del 2011 “Utilidad de la farmacogenética para predecir la eficacia y seguridad de la risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia” evaluó la capacidad de variantes genéticas potencialmente implicadas en el mecanismo de acción de risperidona en la predicción de la respuesta. En el estudio aparecieron efectos adversos a este fármaco en 127 pacientes con un episodio agudo de esquizofrenia. Encontrando una incidencia significativamente mayor del genotipo ATA/ATA en mujeres esquizofrénicas, siendo el alelo ATA el haplotipo formado por los SNPs localizados en las posiciones -1082, -819 y -592 del promotor del gen IL-10. Este genotipo confirió a las mujeres un riesgo de 4 a 6 veces mayor de desarrollar esquizofrenia que las heterocigotas o no portadoras de este alelo (pp. 29, 180).

Según Courchoud y Calvo (2012) en su artículo “Biomarcadores y práctica clínica” manifiestan la definición de biomarcador, como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, etc., capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica publicada por National Institutes Health (NIH). Analizando el papel de la proteína C reactiva (PCR) como marcador de isquemia intestinal afirma esas características y concluyen que el uso de un mismo biomarcador en contextos clínicos diferentes enfatiza su importancia práctica y su magnífica oportunidad de explorar mecanismos fisiopatológicos complejos de un modo sencillo, poco invasivo y sin riesgo para el paciente (pp. 5, 7).

En el material didáctico “Farmacogenética” creado por Benito en el 2019 se explica el significado de la farmacogenética, la cual hoy en día es uno de los pilares de la medicina personalizada, ya que supone tratar a cada paciente de forma individualizada y a medida. La farmacogenética no es algo nuevo, ya hacia 1900 Sir William Osler reconoció que existía una variabilidad intrínseca de cada individuo, de manera que cada uno reacciona de forma diferente ante una enfermedad y ante un tratamiento y que existían variables como el sexo, la raza, el peso, etc. que influyen en la respuesta a los medicamentos, y que por tanto acarrear problemas de salud (p.1).

Nacionales

En la revista cúpula se publicó un artículo llamado “Perfil epidemiológico de pacientes con esquizofrenia atendidos en el Hospital Nacional Psiquiátrico, Costa Rica, durante los años 2014 al 2017”, donde el Doctor Díaz en el 2018 pretende describir el perfil epidemiológico de la

persona con Esquizofrenia, la prevalencia de la enfermedad y generar información que sirva como base a estudios posteriores que se toman como guía para diseñar planes de acción en Esquizofrenia en Costa Rica. Donde pudo tener un grupo de estudio, con un total 5.400 pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia (EQZ), considerando el porcentaje de pacientes egresado, durante el período 2014-2016 con un 32%, mientras que anualmente el rango fue de 30 a 35%, correspondiendo un 56% al género masculino, la edad mínima fue de 10 años y la máxima de 95 años, predominando un rango de edad de 26 a 35 años con enfermedades mentales, con un 23,7% Trastorno Psicótico agudo, mientras la EQZ Paranoide significa el 22,2%. El doctor Díaz al terminar dicha investigación llega a la conclusión de que el perfil epidemiológico de un paciente hospitalizado por EQZ es el de un varón, con una edad media de 37,6 años, soltero, con nivel educativo medio, que vive en el entorno familiar, inactivo por su enfermedad, quien además presenta algún grado de asociación con el uso de sustancias psicoactivas en especial tabaco alcohol y cannabis (p. 36).

Arrieta, Alvarado, Baudrit, Salazar,(2012) en su publicación “Pharmacogenetics: toward the individualization of pharmacologic therapy in Costa Rica” presentan las bases biológicas y la utilidad clínica de la Farmacogenética, así como detalles de las iniciativas para el desarrollo de esta disciplina en Costa Rica, además, explican el papel que juegan las variantes genéticas en la correcta determinación del medicamento idóneo y su dosificación personalizada, así como los éxitos de marcadores como el HLA-B*57:01 en la prevención de reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con abacavir, mostrando que este es un avance ineludible, el cual puede generar beneficios en términos de salud, pero potencialmente también económicos para un país que decida aplicarlos (pp. 207, 214).

Ramírez en el 2016, en su trabajo de graduación “Revisión bibliográfica sobre el manejo farmacológico del primer episodio psicótico en esquizofrenia”. Afirma que su objetivo general es analizar cómo se da el manejo farmacológico, del primer episodio psicótico en esquizofrenia en pacientes con EQZ, donde los expertos si están de acuerdo con la conclusión de que no existe una diferencia importante entre antipsicóticos atípicos y típicos, sólo existe una falta de evidencia donde sugiera que clase farmacológica es mejor, sin embargo, tal decisión se daría tomando en cuenta el perfil de efectos secundarios y factores variables de cada paciente (pp. 11, 55).

Proyecciones

- Se pretende evidenciar aquellos fármacos antipsicóticos utilizados como primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia y sus efectos secundarios.
- Se pretende obtener los estudios farmacogenéticos que identifican aquellos marcadores que actúan como predictores de los tratamientos que producirán menos efectos secundarios. para la reducción de algunos efectos secundarios.
- Se procura justificar como la farmacogenética podrá modificar la adherencia terapéutica para una mayor prolongación en la estabilidad físico-mental del paciente.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Antes de dar inicio con los temas centrales de la investigación se debe explicar el concepto de Farmacología clínica, la cuál es una especialidad médica que valora los efectos positivos y negativos de los seres humanos, incluyendo la inversión económica de las intervenciones terapéuticas, la eficacia, seguridad, efectividad y eficiencia de cada fármaco. Académicamente se define a la Farmacología Clínica como una disciplina médica que, sobre una base científica, combina la experiencia farmacológica y la experiencia clínica con el objetivo fundamental de mejorar la eficacia y la seguridad en el manejo de los medicamentos (Peña, 2018).

En el año 1970, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y algunos especialistas recomendaban el desarrollo de la especialidad como una disciplina integrada en los sistemas de salud, y explicaba que habían funciones importantes como “mejorar el cuidado de los pacientes promoviendo un uso más efectivo y seguro de los medicamentos, incrementar el conocimiento a través de la investigación, transmitir este conocimiento a través de la enseñanza y promover servicios tales como información sobre medicamentos, análisis de fármacos, monitorización del abuso de fármacos y asesoría en el diseño de estudios”(Organización Mundial de la Salud [OMS],2014, p.1).

La doctora Avendaño llama a la prudencia de la farmacología clínica en relación con la farmacogenética explicando que, su aprovechamiento clínico depende de que el resultado sirva para modificar la selección del fármaco, mejorando la eficacia y seguridad del tratamiento en el paciente fijado. Por esa razón, se debe integrar el resultado farmacogenético con todos los factores farmacológicos y clínicos que intervienen en la terapia individual de un tratamiento, ha explicado la doctora (Gaceta médica [GM],2019, p.1).

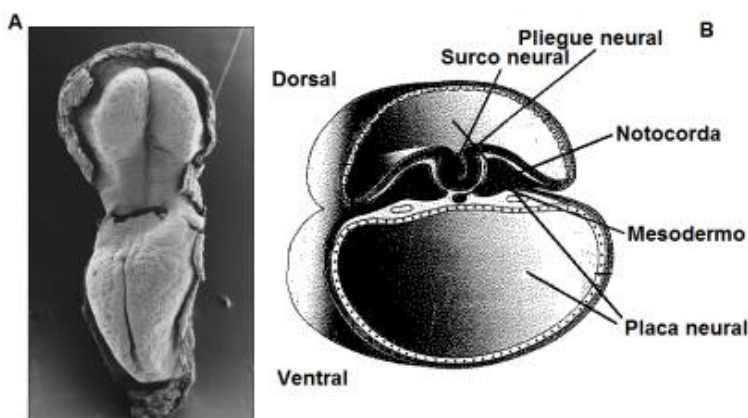
Sistema Nervioso

Desarrollo embrionario del Sistema Nervioso

Cuando el embrión tiene aproximadamente dos semanas el sistema nervioso empieza a formarse. La primera estructura que muestra cambios en el décimo séptimo día de desarrollo es el ectodermo, seguidamente se produce la emergencia de la placa neural o neuroectodermo a partir del ectodermo, por inducción neural de la notocorda y del mesodermo (figura 2). La inducción es el mecanismo por el que un tejido o estructura, se ve forzado a sufrir cambios como consecuencia de la acción de otros u otro tejido o estructuras, en este caso, el ectodermo sufre inducción por la notocorda y el mesodermo (Rohlf, 2013).

Mientras el feto va creciendo, en el decimoctavo día de desarrollo los extremos laterales de la placa neural se elevan lo cual forma los pliegues neurales, creando la porción media al surco neural conforme avanzan los días los pliegues neurales se fusionan progresivamente formando los primeros vestigios del tubo neural, el cual se compone de células madre que darán lugar tanto a futuras células nerviosas, neuronas, como a células gliales. Las cuáles son células multifuncionales de apoyo a la función y estructura neuronal (Rohlf, 2013).

Figura 1 Ampliación microscópica de la placa neural y sección transversal de notocorda y mesodermo



Nota: Development of the nervous system in humans. Overview of the prenatal stage
until 2013

El sistema nervioso central deriva del tubo neural (Kiernan y Rajakumar, 2013). Esta fusión comienza en la zona cervical, continúa hacia las regiones cefálica y caudal y da lugar a la

convergencia de la cresta de cada uno de ellos, donde terminará en la formación de la denominada cresta neural, que se sitúa en la zona dorsal del tubo neural siendo esta una estructura clave en el desarrollo del sistema nervioso de los vertebrados. Cuando finaliza la formación de la cresta neural células de muchos tipos como óseas, neuronales o de cartílago, migrarán activamente, desde esta zona hacia el mesodermo adyacente.

Para que exista una excelente formación del tubo neural es necesario que el neuro poro craneal como el caudal, los cuales se localizan en los respectivos extremos superior o anterior e inferior o posterior del embrión, se cierren, esto ocurre en el embrión aproximadamente en el vigésimo quinto y vigésimo sétimo día de su desarrollo (Sadler, 2009). Tanto el cierre del tubo neural como la formación de la cresta neural son uno de los requisitos fisiológicos necesarios para que la migración celular descrita anteriormente pueda suceder (Rohlf, 2013).

Descripción del Sistema Nervioso

Este sistema es el encargado de permitir la entrada y salida de la información, por medio de impulsos nerviosos, gracias a las células (neuronas) y a sus uniones una de otra (sinapsis). Se debe pensar en el cerebro como en una computadora central que controla todas las funciones del cuerpo. El resto del sistema nervioso viene a ser una red o entramado que envía mensajes en ambos sentidos entre el cerebro y distintas partes del cuerpo (Gutiérrez, 2015).

Figura 2 Sistema nervioso



Clasificación del sistema nervioso			
División anatómica			
Sistema nervioso central	Encéfalo	Cerebro	<ul style="list-style-type: none"> • Hemisferio derecho • Hemisferio izquierdo
		Diencéfalo	<ul style="list-style-type: none"> • Cuerpo caloso • Tálamo • Hipotálamo
		Cerebelo	<ul style="list-style-type: none"> • Hemisferio derecho • Hemisferio izquierdo
		Tronco encefálico	<ul style="list-style-type: none"> • Protuberancia • Mesencéfalo • Bulbo raquídeo
	Médula espinal	<ul style="list-style-type: none"> • Sustancia gris • Sustancia blanca 	
Sistema nervioso periférico	<ul style="list-style-type: none"> • Nervios que emergen del encéfalo: pares craneales • Nervios que emergen de la médula espinal: nervios espinales 		
División funcional			
Sistema nervioso voluntario	Actividades conscientes		
Sistema nervioso autónomo	Sistema nervioso simpático	Nervios torácicos y lumbares	
	Sistema nervioso parasimpático	Nervios craneales y sacros	

Nota: Técnicas básicas de enfermería.

Subsistemas del Sistema Nervioso

El sistema nervioso está diseñado para detectar cambios en el medio interno y externo, evaluar la información y responder mediante cambios en músculos o glándulas. El sistema nervioso se divide en dos grandes subsistemas: El sistema nervioso central, el cual es conocido por sus siglas (SNC) el cual se compone del encéfalo y la médula espinal y El sistema nervioso periférico con sus respectivas siglas (SNP), donde se encuentran todos los tejidos nerviosos situados fuera del sistema nervioso central (Tortosa, s. f.).

Sistema Nervioso Central

Encéfalo

Es la parte del sistema nervioso central que se encuentra en el cráneo e involucra el cerebro, el cerebelo y el tronco del encéfalo. La médula espinal es la parte del sistema nervioso central situado en el interior del canal vertebral y se conecta con el encéfalo a través del agujero occipital del cráneo. El encéfalo y la médula espinal, es decir, el SNC son los encargados de recibir,

integrar y ordenar la información sensorial. Otra de las características importantes del SNC es ser la fuente de nuestros pensamientos, emociones y recuerdos, al integrar la información gracias a las funciones motoras que viajan por nervios del SNP, para elaborar una respuesta adecuada (Tortosa, s. f.).

Partes del encéfalo

Cerebro

De acuerdo con el autor Tortosa (s.f.), el cerebro:

Forma la mayor parte del encéfalo y se apoya en el diencefalo y el tronco del encéfalo. Consta de la corteza cerebral (capa superficial de sustancia gris), la sustancia blanca (subyacente a la corteza cerebral) y los núcleos estriados (situados en la profundidad de la sustancia blanca). El cerebro es la “cuna de la inteligencia”, que permite a los seres humanos leer, escribir, hablar, realizar cálculos, componer música, recordar el pasado, planear el futuro e imaginar lo que no ha existido (p.6).

Cerebelo

El cerebelo se sitúa detrás del tronco cerebral (quedando entre ellos el acueducto de Silvio y el IV ventrículo) y es el responsable de controlar el movimiento, entre sus características está su estructura interna constituida por circuitos neuronales que permiten retardar el paso del impulso nervioso antes de llegar a su objetivo final, es decir que ayuda al ser humano a tener ritmo y permitirle una amortiguación del movimiento, en otras palabras, evita que nos movamos como robots. Las personas gracias al cerebelo y sus circuitos son capaces de enlazar un movimiento con otro, crear un movimiento continuo y armónico (García, 2011).

Tronco del encéfalo

García (2011) explica que el Tronco Cerebral se encuentra más abajo del Tálamo, esta estructura une la médula espinal al encéfalo y recorre todas las vías aferentes (entrada de información sensorial) y eferentes (salida de información motora). Entre sus funciones las que más destacan son: ejercer un control automático del tono muscular y ser la base anatómica de la formación reticular. Esta formación Reticular es una red de neuronas las cuales se agrupan en un centenar de núcleos con algunos límites definidos, la red de neuronas está ubicada en la zona

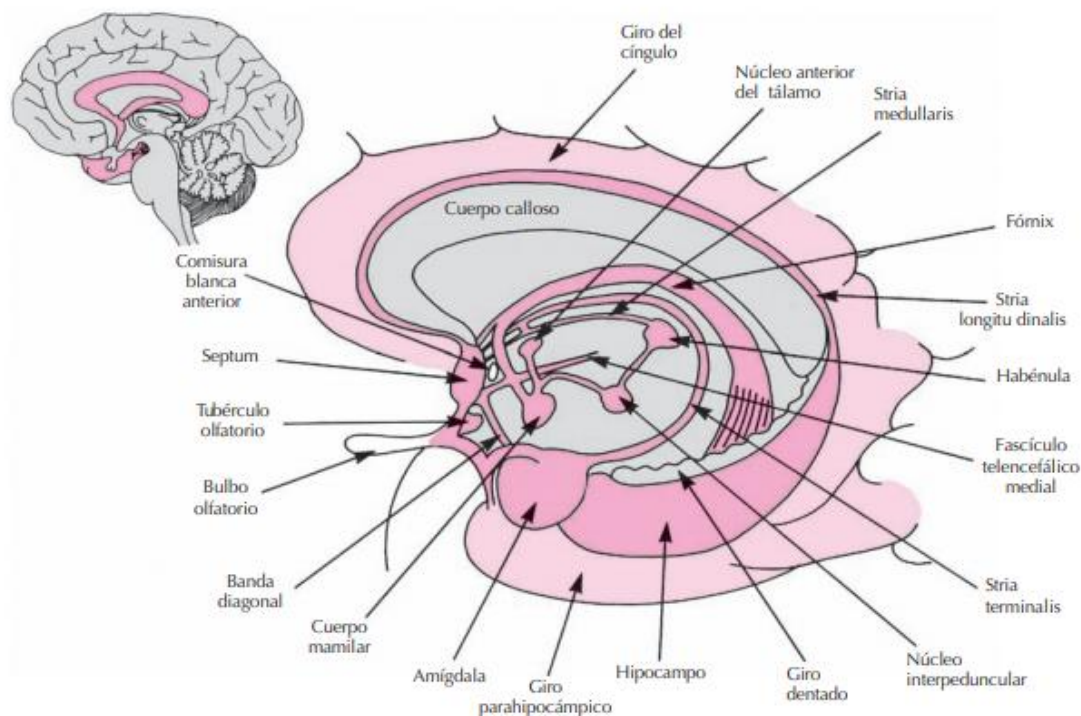
central del tronco del encéfalo y es la responsable de varias funciones como, por ejemplo: que el ser humano despierte cada día y el control de la atención.

En el tronco cerebral se pueden encontrar dos áreas asociadas al control automático del tono muscular: una de esas zonas es intrínsecamente excitadora, es decir, que tiende siempre a enviar impulsos excitadores a la musculatura, la otra zona es mucho más pequeña (en la parte inferior) y lo que hace es inhibir el tono muscular. Estas zonas actúan bajo las órdenes directas de estructuras encefálicas jerárquicamente superiores al tronco cerebral implicadas también en el control del movimiento (como los ganglios basales). Por esa razón cuando existe un daño encefálico en los ganglios basales o en sus vías extrapiramidales, el resultado es que el tronco cerebral, no sometido a regulación por esas estructuras jerárquicamente superiores, queda libre para enviar impulsos excitadores sin control (García, 2011).

Sistema Límbico

En su artículo Encéfalo: anatomía y función, García (2011) explica que adentro del encéfalo existe un conjunto de estructuras anatómicas a nivel funcional, que trabajan unidas para por lo que se conoce cómo Sistema Límbico. Esas Estructuras son el Bulbo olfatorio, el Hipotálamo, el Hipocampo, la Amígdala y la Circunvolución del cuerpo caloso. Este Sistema Límbico es el encargado de controlar la conducta primitiva de tipo emocional y motivacional básica: como comer, beber, la actividad sexual, la ansiedad y la agresión.

Figura 3 Estructuras corticales y subcorticales que componen el sistema límbico.



Nota: Fisiología Humana 3ª Edición.

Médula Espinal

Mergler y Valciukas (2010) exponen en su enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo, que dentro del canal vertebral se encuentra la médula espinal, la cual es una estructura de color blanco que se divide en cuatro regiones: cervical, torácica, lumbar y sacro-coccígea. Existen dos zonas de la médula espinal que se reconocen con mayor facilidad, la sustancia gris que contiene los cuerpos celulares de las neuronas y la sustancia blanca que contiene los axones mielinizados. La sustancia gris también presenta varias regiones: como la ventral, que contiene células nerviosas con la función de regular la parte motora; la región media de la médula espinal dorsal se asocia a funciones autónomas que además recibe información sensitiva de los nervios raquídeos.

Sistema Nervioso Periférico

Este sistema está constituido por las neuronas situadas fuera del sistema nervioso central, la palabra periférico describe la distribución anatómica de este sistema. Al respecto Mergler, *et al.*, (2010) menciona que: “Los nervios que se originan en el encéfalo se denominan nervios craneales, y los que se originan en la médula espinal, nervios raquídeos o espinales. Los ganglios

son pequeños acúmulos de tejido nervioso situados en el SNP” (p.7). Estos ganglios son las estructuras que contienen cuerpos neuronales y se asocian a nervios craneales o a nervios espinales. Asimismo, los nervios descritos, anteriormente, son haces de fibras nerviosas periféricas que forman vías de información centrípeta, es decir, desde los receptores sensoriales hasta el SNC y vías centrífugas desde el SNC a los órganos efectores (Mergler *et al.*, 2010).

Neurona

La neurona presenta morfológicamente 4 regiones: el cuerpo celular, que es llamado soma o pericarion, las dendritas, el axón, los terminales axónicos o sinápticos (Ver la figura), donde cada parte descrita tiene una función distinta. Ellas a nivel general son las responsables de generar señales eléctricas, además de señales humorales algunas veces (Tresguerres, Cardinali, Loysaga, 2005). El cuerpo celular constituye el centro metabólico de la neurona y domina tres orgánulos esenciales:

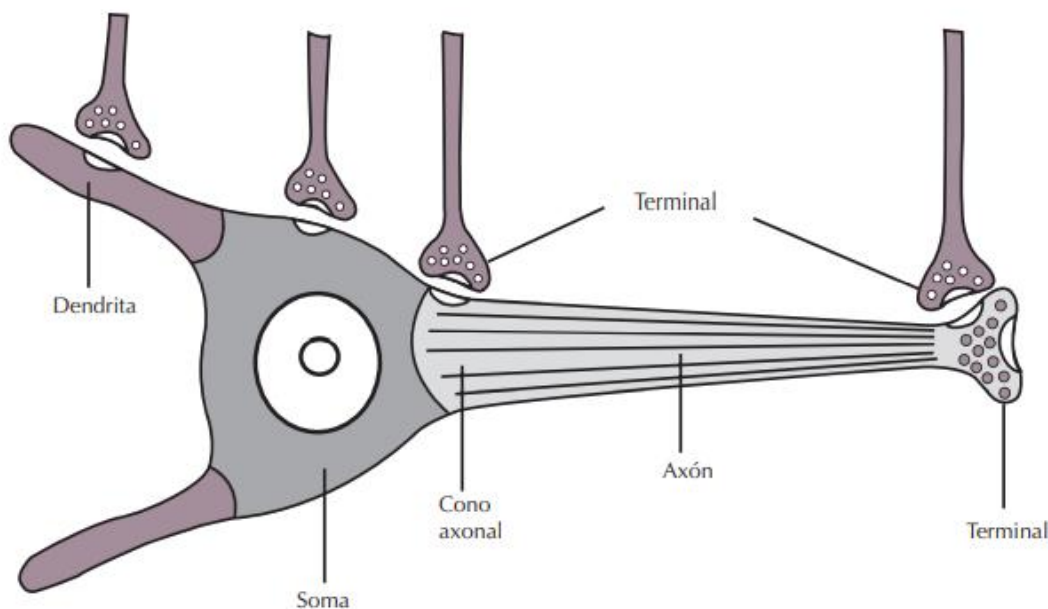
- ✓ Núcleo celular, que, en las neuronas, a diferencia de otras células, es de gran tamaño
- ✓ Retículo endoplásmico, donde se sintetizan las proteínas de membrana y secretorias
- ✓ Aparato de Golgi, donde se realiza el procesado de los componentes de membrana y secretorios (Tresguerres, 2005).

Las Dendritas son las encargadas del papel principal de la neurona, la parte receptora. **El axón** es la parte de la neurona, tubular que alcanza distancias considerables actuando como la unidad conductiva de la neurona, hay algunos axones que son gruesos por lo que están rodeados por una vaina aislante llamada **la mielina**. Esta mielina es creada por las células de Schwann en la parte periférica y en la parte del SNC por la oligodendroglia. La vaina de mielina es fundamental porque ayuda con la conducción a una velocidad alta, la conducción puede verse interrumpida en los nervios periféricos, a intervalos regulares, por los nodos de Ranvier (Tresguerres, 2005).

Tresguerres (2005) menciona, que **los terminales axónicos o sinápticos** componen los elementos de transmisión de la neurona y que a través de ellos la neurona es capaz de contactar y transmitir la información a la zona receptiva de otra neurona, o de una célula efectora (por ejemplo, muscular) esta zona de contacto se llama **sinapsis**. Tresguerres (2005) también explica

que “Cuando se trata de una neurona, la zona postsináptica se ubica comúnmente en las dendritas y, menos frecuentemente, en el cuerpo neuronal o en las porciones iniciales o finales del axón”. En cerebro adulto hay en promedio unos 1015 contactos sinápticos y unas 10 000 terminaciones sinápticas por neurona. Sin embargo, con el número de procesos originados en el cuerpo neuronal, las neuronas se catalogan en tres grupos: unipolares, bipolares, multipolares (Tresguerres,2005).

Figura 4. Neurona típica con las sinapsis que recibe. De izquierda a derecha: axodendrítica, axosomática, axoaxónica proximal y axoaxónica distal.



Nota: Fisiología Humana 3ª Edición.

Neurogénesis

La neurogénesis es el nacimiento de nuevas neuronas, un proceso por el cual se generan nuevas neuronas a partir de células madre y células progenitoras. Para señalar células en división se utiliza el método de incorporar una molécula marcadora en el ADN, su síntesis está generalmente limitada a la mitosis, por esa razón se utiliza para indicar neurogénesis. Valdeolivas (2016) expone en su trabajo de graduación que en “los primeros estudios de neurogénesis utilizaban timidina³H, lo que permitía el trazado radiográfico de células que habían nacido en el momento de la inyección”.

En los años 90s fue creado otro análogo de timidina (nucleótido), la BrdU (bromodesoxiuridina), donde la molécula podía ser detectada mediante técnicas de inmunohistoquímica, esto resultó ser un gran avance porque los inmuno marcadores ya que podían permitir la identificación del lugar exacto donde las células se encontraban en división, también señalizando otros marcadores, como el marcador neuronal NeuN que son proteínas específicas de neuronas o el marcador glial GFAP (glial fibrillary acidic protein) (Valdeolivas,2016).

Neurogénesis en la esquizofrenia

El trastorno de la esquizofrenia se asocia a la disminución de la neurogénesis adulta mediante la alteración de la proliferación. También al deterioro cognitivo que surge en las etapas tardías de la esquizofrenia puede verse relacionado con la reducción en la neurogénesis adulta. Existen varios genes candidatos que juegan un papel importante tanto en la neurogénesis adulta como en la esquizofrenia. Hay una vía de señalización que se ve alterada en la esquizofrenia, neuregulina (Nrg1)-ERBB, normalmente, promueve el mantenimiento de las células de la glía radial y su migración al córtex cerebral (Valdeolivas,2016).

El otro gen importante significativamente asociado con la esquizofrenia y la neurogénesis adulta es el gen DISC1 (disrupted-in schizophrenia 1), que se ve alterado en la esquizofrenia. Al realizar estudios con ratas, que tuvieran alteraciones en este gen, mostraron posiciones anormales y afectación de la morfogénesis de las nuevas neuronas, sugiriendo estas investigaciones que hay una fuerte conexión entre la expresión de genes del desarrollo con los mecanismos alterados de la neurogénesis y la esquizofrenia (Horgusluoglu,2016).

Esquizofrenia

Historia de la esquizofrenia

Para definir los principios de la esquizofrenia como una enfermedad se llevaron a cabo estudios de años, esta enfermedad fue una fuerte intriga para numerosos médicos, psicólogos, filósofos, sacerdotes y artistas a través del tiempo. En el año 1400 a.C. en el Ayur-Veda de la antigua india describieron un estado que podría parecerse a la actual esquizofrenia, sin embargo, ellos recomendaban "meditación" y "técnicas de encantamiento" para tratar la enfermedad. En la Edad Antigua y hasta el siglo XIX, no existen cambios en el estudio de la enfermedad (Zoch, 2012).

En el año 1856, Morel fue un contemporáneo de Krepelin, es el que introduce el término de demencia precoz, para que pudieran describir a un adolescente con características brillantes y con actividad y que al tiempo se volviera aislado, apático y callado. Hasta 1868, se inicia con el término catatonía para elegir a un paciente con un cuadro clínico donde predominaba la tensión motora (muscular) y que tenía dos fases: una estuporosa o inhibida (estupor catatónico) y otra excitada (agitación catatónica). Es el mismo año Sander habla de la paranoia para describir a un grupo de personas en las que presentaban sentimientos de ser perjudicados, maltratados, perseguidos o humillados (Zoch, 2012).

Zoch, (2012) también menciona en su artículo a Hecker, el cuál introduce en 1870 la palabra hebefrenia para describir un cuadro de inicio en la adolescencia, donde se presenta la característica de sentir una perturbación mental y que lleva al deterioro del individuo. Dieciséis años después en 1896, Krepelin maneja el término de demencia precoz nuevamente estableciendo una descripción de esta condición mental la cuál tiene vigencia en la actualidad. Krepelin habla del inicio temprano de la enfermedad, su evolución hacia el deterioro y su oposición a la psicosis manícodepresiva explicando que esa teoría no existe e identifica tres subgrupos: paranoide, catatónica y hebefrénica (Zoch, 2012).

En 1911, aparece otro de los científicos importantes para esta enfermedad, Bleuler, él añade el término esquizofrenia para sustituir al de demencia precoz, porque él afirma que el término es erróneo, ya que la enfermedad no siempre lleva al deterioro, asimismo aceptando Krepelin que un 13% se recuperaban. Para Bleuler la esquizofrenia era la enfermedad de cuatro "A": autismo, ambivalencia, asociaciones laxas y efecto incongruente (Zoch, 2012).

Kasanin en 1933 introduce el término esquizoafectivo para designar un grupo de esquizofrenias en las que además del trastorno formal de pensamiento, presentan alteraciones afectivas importantes tanto en el sentido de la manía como en el de la depresión. Langfeldt en 1939 realiza una división de dos términos, proceso esquizofrénico: que significa para él inicio temprano, una gran desorganización mental y deterioro y la reacción esquizofrénica: la cuál 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 (Zoch, 2012).

En 1949, Polatín menciona la palabra pseudoneurótica, que describe un tipo de esquizofrenia donde el trastorno del pensamiento no era sobresaliente, pero los sujetos presentaban síntomas ansiosos que podían hacer pensar a los expertos en una neurosis de ansiedad, pero no evolucionaba igual que la neurosis. Finalmente, en 1952 en la primera edición del "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders de la Asociación Psiquiátrica Americana clasifican a la esquizofrenia como "reacciones esquizofrénicas" y se incluyen los tipos: simple, tipo hebefrénico, catatónico, paranoide, agudo indiferenciado, crónico indiferenciado, tipo esquizo-afectivo, tipo infantil y tipo residual (Zoch, 2012).

Descripción de la patología

Abeleira (2012) indica que la palabra Esquizofrenia en griego viene de estas dos palabras Esquizo: del griego σχίζειν (schizein), que significa “escindir” y Frenia: del griego φρήν (phren), que significa “mente”, entonces literalmente, esquizofrenia tiene el significado “mente escindida”. Es decir que la mente está escindida, teniendo como respuesta al significado de escindida como la realidad de la mente. “El sujeto está en un mundo diferente al nuestro, no tiene un apego fuerte a la realidad y vive acorde a lo que experimenta” (p.158). Es imposible hacer una clasificación estable o exacta, ya que el sujeto experimenta alteraciones de la realidad con diferentes temas.

Carlson (2006), en el libro Fisiología de la conducta, relata que los síntomas principales de la esquizofrenia son en todas partes los mismos y que los clínicos han elaborado criterios que permiten hacer un diagnóstico fiable de este trastorno en personas de muy diversas culturas (Flaum y Andreasen; 1990). Eugen Bleuler (1911/1950), fue el hombre que empezó a utilizar este término refiriéndose a una ruptura con la realidad, producida por la desorganización de las diversas funciones de la mente, de pensamientos y sentimientos, es decir que todas esas funciones ya no van acorde a la neurología normal.

Tipos de Esquizofrenia

Existen numerosos manuales de salud, los cuales poseen diferentes características del trastorno. La primera clasificación de los diversos tipos de esquizofrenia que hay, se encuentra en el DSM-IV y se mencionan a continuación: (Abeleira, 2012)

Paranoide: Los sujetos presentan bastantes de ideas delirantes y/o alucinaciones auditivas. Conocido como el “eterno desconfiado” ya que es el paciente que piensa que todo el mundo quiere hacerle daño.

Catatónica: Estos pacientes presentan mucha sintomatología negativa (catalepsia, negativismo, mutismo) u otros como ecolalia o ecopraxia.

Desorganizada: En ellos prevalecen conductas caóticas y una afectividad plana, no saben cómo actuar de forma apropiada en el mundo que les rodea.

Indiferenciada: Este tipo de esquizofrenia es conocida como “Cajón de sastre”, siendo aquellas esquizofrenias que no entran en ninguna de las tres categorías mencionadas anteriormente.

Residual: Son los pacientes que presentan una ausencia de sintomatología de las descritas anteriormente, o su aparición es de forma ligera.

El DSM IV en su eje de trastornos de personalidad, tiene un tipo de personalidades que se relacionan un poco con el trastorno de la esquizofrenia y que a la vez se le llama grupo A, donde se incluye el trastorno **paranoide, esquizotípico y esquizoide**. Teniendo en común el patrón de trastornos con conductas excéntricas; el esquizotípico es el clásico “inadaptado social” que quiere estar en el mundo y el esquizoide es el inadaptado que no está interesado en integrarse. Abeleira (2012) en su artículo también expone la clasificación procedente de la neuropsicología que resume de la manera más general los tipos de esquizofrenia que se conocen:

Esquizofrenia Tipo I

En la esquizofrenia de tipo I existe una abundancia de síntomas positivos (aquellos en los que hay más actividad del sujeto). Explicándose sintomatológicamente como, por ejemplo: los delirios y las alucinaciones. Afirmándose que su causa se debe a una hiperactividad dopaminérgica en regiones subcorticales, que son las causantes de dicha sintomatología (Abeleira ,2012).

Esquizofrenia Tipo II

Se le conoce como la sintomatología contraria a la anterior, es decir que aquí hay sintomatología negativa, este tipo de esquizofrenia abarca aplanamiento afectivo, poca actividad, anhedonia, etc... En otras palabras, son síntomas más “tranquilos” y su causa se crea por un

descenso de la actividad dopaminérgica en regiones prefrontales, las cuales son las encargadas de la regulación del paciente en función del entorno en el que esté. De igual importancia es tomar en cuenta en este tipo de esquizofrenia el mayor tamaño ventricular, el menor tamaño cerebral y el hemisferio izquierdo las cuales son partes del encéfalo (Abeleira ,2012).

Estructuras anatómicas afectadas en un esquizofrénico.

La amígdala y el hipocampo

La amígdala y el hipocampo son estructuras que pertenecen al sistema límbico, el cual es responsable del progreso de las emociones y las motivaciones de cada individuo, ellos están relacionados con la memoria y establecen cuales recuerdos a largo plazo y en qué parte del hemisferio cerebral se almacenan La amígdala por otra parte registra y analiza los estímulos recibidos por el tálamo desde el exterior, también es uno de los órganos más importantes para el aprendizaje, ya que decide las reacciones del sujeto sean positivas o negativas que ingresan al cerebro a través de cualquier estímulo (De la Cuesta, 2016).

“Este órgano es crucial en el contexto de aprendizaje porque bloquea varios aspectos de aprendizaje si hay emociones amenazantes” (De la Cuesta, 2016, p.10). Para un paciente (SZ) su amígdala se ve comprometida, según Rasetti et al., (2009) la disminución de la reactividad de la amígdala hace que estos pacientes tengan un déficit en el reclutamiento y la regulación de las áreas límbicas implicadas en la respuesta a estímulos salientes, específicamente, relacionados con el miedo, un deterioro cognitivo, además de una disminución del volumen del núcleo lateral de la amígdala y una reducción media en el número total de neuronas de 15,9-16,2 (izquierda-derecha) en el mismo núcleo.

Tálamo

Los autores explican que ha habido algunos estudios in vivo que utilizan imágenes de resonancia magnética, los cuales han demostrado menores volúmenes talámicos en pacientes esquizofrénicos, deformaciones de la forma, lo que los lleva a tener cambios en las regiones talámicas que están más densamente conectadas a las partes del cerebro que responsables de la función ejecutiva y la integración sensorial (Cronenwett, Csernansky,2010).

Se dice que el tálamo es la puerta de entrada a la corteza cerebral y, por consiguiente, a la conciencia y tiene forma de almendra. Su excepción es el olfato (olor), ya que se proyecta primero hacia la amígdala, todos los impulsos sensoriales externos restantes se proyectan primero

en el tálamo. Bergmann (2010) explica que el Tálamo “Se encuentra, además, interconectado con la corteza prefrontal, los ganglios basales, la corteza somatosensorial, las áreas de asociación, la corteza auditiva, la corteza visual, el córtex motor, el cerebelo, el tronco del encéfalo y con estructuras del sistema límbico”, en general es un centro de retransmisión ascendente y descendente de la información.

Cerebelo

Los pacientes con esquizofrenia presentan muchos cambios en el cerebelo como una atrofia del vermis, una disfunción cerebelosa llamada "dismetría cognitiva" [91], donde los estudios realizados demuestran una disfunción de los circuitos cerebelosos prefronto-talámicos. Corral, Ure, Wainwright (2015) mencionan que Andreasen et al establecieron este concepto como "dificultad para priorizar, procesar, coordinar y responder a la información", si se habla de los síntomas cognitivos de los pacientes con SZ. Muchos investigadores también exponen una disminución de la densidad lineal en las células de Purkinje y una disminución específica en su tamaño (reducción del 8,3%) asociada con la disminución de la entrada de excitación de las células granulares (Corral, 2015).

Lecuona (2010) explica que **las Células de Purkinje** reciben sinapsis excitadoras e inhibitorias para poder integrar las respuestas apropiadas, siendo las únicas células de la corteza cerebelosa que envían información al exterior y siempre es un impulso inhibitorio utilizan GABA. Por otra parte, han realizado además estudios post mortem los cuales evidenciaron la disminución de las señales GABA en el cerebelo de pacientes con este trastorno y una expresión disminuida de la subunidad 2C del receptor de NMDA que de igual manera induce a la disfunción del receptor de NMDA (Corral, 2015).

Cuerpo estriado

La desregulación del estriado por dopamina (DA) se cree que es afectado de manera secundaria, es decir a una vía común final. Según Corral (2015) en su artículo la desregulación de la función de la dopamina que fue revelada por el uso de anfetamina inicia al comienzo de la enfermedad y en pacientes nunca expuestos previamente a medicamentos neurolépticos; Esta desregulación se observó en pacientes que experimentaron un episodio de exacerbación de la enfermedad, pero no en pacientes estudiados durante una fase de remisión. Etiológicamente la desregulación aún no está clara, pero gracias a las evidencias está relacionado con alteraciones en

otras áreas conectadas funcionalmente y a los neurotransmisores, como en la corteza frontal, el glutamato, GABA y la neurotransmisión 5HT (Corral,2015).

Sustancia Nigra (LN)

Esta sustancia se localiza en el mesencéfalo y es responsable de producir dopamina y neuronas dopaminérgicas al cuerpo estriado. En otro estudio post mortem que realizaron unos científicos explica Corral (2015), examinaron la cito arquitectura de las neuronas DA en la sustancia nigra en pacientes con esquizofrenia en y encontraron una reducción de la densidad de astrocitos en comparación a personas sanas, además observaron un aumento significativo del área y la longitud de la sección transversal nuclear y el aumento del volumen nucleolar en las neuronas DA en estos sujetos. Al realizar algunos estudios de imagen demostraron que la SZ se asocia a un aumento de la actividad presináptica de las neuronas DA nigral que se proyectan en el cuerpo estriado (Corral, 2015).

Área Tegmental Ventral (VTA)

Es otro núcleo de dopamina, del cerebro medio, Corral (2015) menciona que el número de neuronas DA en el Área Tegmental Ventral disminuye en los pacientes con SZ y las células restantes se ven más pequeñas y distróficas. Al realizar estudios de resonancia magnética sensible a la neuro melanina, se encontró que la intensidad de la señal VTA en pacientes con SZ la cuál disminuyó en comparación con los sujetos sanos, de igual manera lograron ver la relación VTA / LN que fue más baja en estos pacientes.

Al utilizar la Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos descubrieron que no había ninguna relación con síntomas negativos, por lo tanto, la respuesta de la escala fue más hacia la señal en el VTA con los síntomas positivos, en pacientes con SZ. En otro estudio pacientes con esquizofrenia obtuvieron medidas del cerebro medio más pequeñas que los sujetos sanos relacionando el tamaño del cerebro medio con los síntomas positivos. Además, estudiaron que la hiperactividad neuronal de los pacientes puede modular mapas sinápticos que dan como resultado una poda axonal deficiente, lo que los conduce a redes reiteradas que pueden indicar una disminución de la eficiencia en la transmisión de información (Corral, 2015).

Fisiopatología de la Esquizofrenia

Los investigadores (Corral,2015) en su artículo explican que la esquizofrenia (SZ) es un síndrome de desconexión cerebral, la cual involucra interacciones anormales entre redes extensas,

causando algunas alteraciones en la cognición, el estado de ánimo, la realidad, las relaciones interpersonales, las habilidades sociales y las funciones en el lugar de trabajo. Ellos y otros expertos creen que tanto los mecanismos genéticos y los no genéticos son los responsables de afectar el desarrollo del cerebro.

Aunque existe una investigación intensiva desde hace cien años, las causas exactas de la esquizofrenia (SZ) no son concretas. El síndrome puede iniciar entre 12 y 30 años, se asocia con riesgo genético multifactorial, donde se ven incluidos algunos genes con los cromosomas más importantes como el 1, 6, 8, 10, 13, 16, 17 y 22 (Corral *et al*, 2015). Cada paciente que presenta un tipo de esquizofrenia distinto presenta una fisiopatología diferente, esto dependerá del gen o de la parte cerebral que fue afectada en cada paciente, siendo esta característica un problema más para obtener la causa exacta.

En esta investigación se tomará más en cuenta la fisiopatología, según el síntoma positivo o negativo que presente cada sujeto, siendo esta la más dominante entre los psiquiatras y los investigadores del área de salud. Según Corral *et al* (2015) la SZ podría estar caracterizada por:

Un desequilibrio entre los sistemas dopaminérgicos (DA) subcorticales y corticales: las proyecciones DA mesolímbicas subcorticales son hiperactivas a través de la hiperestimulación de los receptores D2 que causan síntomas positivos, mientras que las proyecciones DA mesocorticales a la corteza prefrontal PFC son hipoactivas, lo que da lugar a la hipostimulación de los receptores D1, deterioro cognitivo y síntomas negativos. La deficiencia en la función mesocortical DA causaría la desinhibición de la actividad mesolímbica DA (p.2).

Este desequilibrio de la misma forma puede verse aumentado o disminuido por otros factores o receptores como los antagonistas de 5-HT_{2a} los cuales tienen la capacidad de aumentar la liberación de DA en la corteza prefrontal, por una acción directa en los receptores 5-HT_{2a} en las terminales nerviosas dopaminérgicas, estos receptores (5-HT_{2a}) también pueden prevenir el efecto de la disminución de la actividad glutaminérgica prefrontal que inhibe la activación por estallido de las neuronas DA del área del tegmento ventral (VTA) y probablemente este sea uno de los mecanismos por los cuales los antagonistas de 5-HT_{2a} disminuyen los síntomas negativos (Corral *et al.*, 2015).

Neurotransmisores y neuromoduladores que influyen en la esquizofrenia.

Los neurotransmisores son sustancias químicas liberadas por una neurona, cada neurona tiene nombres distintos y esto depende del neurotransmisor que libera, por ejemplo: Acetilcolina que sus siglas son Ach y el nombre es colinérgicas o adrenalina y se llaman adrenérgicas. Nuestro cerebro para controlar cada conducta del ser humano utiliza hasta 100 neurotransmisores, a pesar de ser tantos solo se conocen 50 sustancias que actúan como transmisores, ellos están presentes en las neuronas presinápticas y en este lugar las enzimas necesarias realizan la síntesis (Herrera, 2017).

Al existir una respuesta a una despolarización presináptica el neurotransmisor es liberado de manera dependiente del Ca^{2+} y en la membrana de la célula postsináptica debe haber receptores específicos para ella. Los neurotransmisores conocidos tienen diferentes funciones y categorías, es decir, transmisores periféricos como la acetilcolina y la norepinefrina, los neurotransmisores clásicos como los aminoácidos o las sustancias derivadas de ellos y aminas biógenas. Los que funcionan principalmente en el sistema nervioso central como el Glutamato, un neurotransmisor excitatorio y los transmisores inhibitorios como GABA y glicina (Tresguerres et al., 2005).

Los nucleótidos, como el ATP y sus correspondientes nucleósidos, que no tienen grupos fosfato, también funcionan como neurotransmisores. Por otra parte, tenemos también a los neurotransmisores formados por los neuropéptidos, que incluyen moléculas como la vasopresina, las oxitocinas, las gastrinas y las endorfinas. Sin embargo, en la investigación se habla de los más importantes y los que influyen en los pacientes con esquizofrenia (Tresguerres *et al.*, 2005).

Figura 5. Neurotransmisores y sus receptores.

Tipo de transmisión	Neurotransmisores	Receptor
Colinérgica	Acetilcolina	mAChR, nAChR
Aminérgica	Dopamina	D ₁ , D ₂
Norepinefrina (noradrenalina)	Epinefrina (adrenalina)	α_1 , α_2 , β_1 , β_2
Serotonina	5HT ₁ , 5HT ₂	
Histamina		H ₁ , H ₂ , H
Aminoacidérgica	Glutámico	Kainato, NMDA Quisqualato
	GABA	GABA _A , GABA _B
	Glicina	

Fuente: Fisiología Humana 3ª Edición.

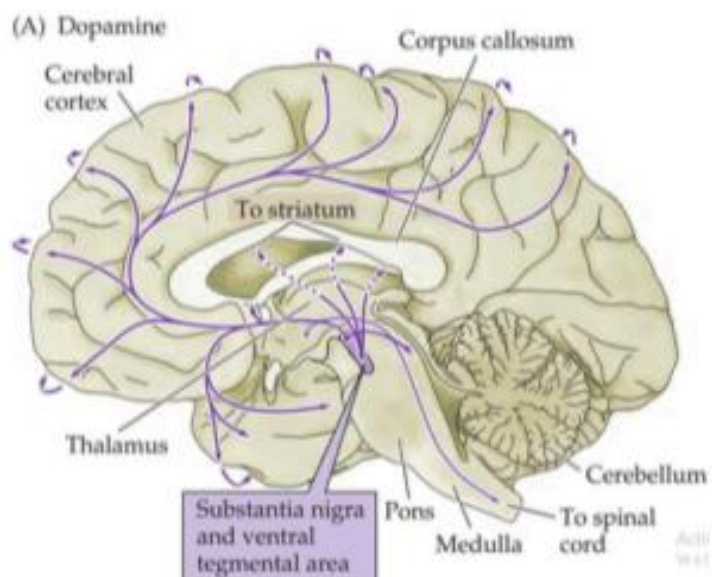
Dopamina (DA)

Este neurotransmisor influye en las neuronas de la vía mesolímbica del cerebro, la dopamina tiene una importante influencia en pacientes con esquizofrenia según los estudios científicos, estos estudios han demostrado que algunas drogas psicotrópicas, como la cocaína y las anfetaminas, provocan la liberación de DA y además exacerban síntomas psicóticos de este síndrome. La hipótesis “dopaminérgica de la esquizofrenia” plantea que el exceso de los receptores dopaminérgicos D2 activados son la causa de los síntomas positivos de la esquizofrenia (Ramírez, Velazco, Pérez, 2019).

Según Vázquez (2020) menciona que las vías dopaminérgicas, pueden explicar los efectos terapéuticos y secundarios de los neurolepticos. Las neuronas de las rutas dopaminérgicas tienen axones que corren todo el trayecto de la vía. El soma produce dopamina, la cual es transmitida a través de los axones que se proyectan hasta los distintos destinos sinápticos.

“Estas vías son cuatro: Nigroestriatal (va desde la sustancia negra a los ganglios basales, controla los movimientos). Mesolímbica (va desde el área segmentaria ventral del mesencéfalo al núcleo accumbens, está implicada en los delirios, alucinaciones y en la euforia de las drogas de abuso). Mesocortical (va desde el área tegmental a la corteza límbica, desempeña un papel en los síntomas cognitivos y negativos de la SZ). Vía dopaminérgica infundibular (va desde el hipotálamo a la glándula pituitaria anterior, controla la secreción de prolactina)”.

Figura 6. Vías dopaminérgicas en el sistema nervioso central.



Nota: Tesis para obtener el título de licenciada en biomedicina

Serotonina 5-HT

Graf (2001) menciona que la función de la serotonina consiste en “inhibir la liberación de dopamina mediante la hiperpolarización de los somas dopaminérgicos en la sustancia nigra, con lo que bloquea la liberación dopaminérgica en el estriado y corteza”. Este neurotransmisor es uno de los importantes en esta enfermedad ya que presenta una gran interacción con la serotonina (5-HT), gracias a los estudios realizados en los humanos los expertos encontraron una alta correlación entre la concentración de catabolitos de dopamina y 5-HT en LCR (Graf,2001).

A este neurotransmisor se le atribuye la “hipótesis serotoninérgica de la esquizofrenia”, la cual explica las alteraciones en la función del 5-HT durante el desarrollo del SNC; sucede una activación de la corteza prefrontal por medio de un receptor 5-HT_{2A} alterado, o una segunda teoría es una existencia de una interacción alterada entre DA y 5-HT. Los síntomas negativos de la esquizofrenia se han relacionado con una reducción en la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal. Por lo que los pacientes con esquizofrenia utilizan antagonistas serotoninérgicos para facilitar la liberación prefrontal de dopamina, lo que disminuye los síntomas negativos (Ramírez,2019).

Glutamato

El sistema nervioso central presenta un neurotransmisor, quizás el más importante llamado ácido glutámico (Glu) el cual interactúa con dos tipos de receptores, que se clasifican como: metabotrópicos y ionotrópicos. Flores, Chaparro, Escoto (2012) exponen que “Los receptores ionotrópicos se dividen de acuerdo a la afinidad de sus agonistas específicos en: N-metil-d-aspartato (NMDA), ácido -amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazol (AMPA) y ácido kaínico (KA) los receptores NMDA son estructuras macromoleculares que se forman por combinaciones de diferentes subunidades: NMDAR1 (NR1), NMDAR2 (NR2) y (NR3)”.

Los expertos sugieren que la disfunción glutamatérgica es un factor que ayuda a la patogénesis de la esquizofrenia, y que administrar a sujetos sanos, fenciclidina o ketamina (antagonistas del complejo receptor de N-metil-D-aspartato-glutamato (NMDA) asimila los síntomas y los problemas que presentan los pacientes con esquizofrenia. Por esa razón los expertos propusieron la “hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia”, donde se plantea que al ser usados los antagonistas del NMD, pueden empeorar la aparición de síntomas positivos, negativos y las alteraciones cognoscitivas en estos pacientes (Ramírez,2019). Ramírez (2019) también explica esta hipótesis de la siguiente manera:

“El incremento de neurotransmisión glutamatérgica en la corteza cingulada anterior en la esquizofrenia es consistente con la hipótesis de la disminución de la función del receptor NMDA. Esta hipótesis postula que un mecanismo a través del cual se incrementa la liberación de glutamato (Glu) puede producir la disfunción de receptores de NMDA en interneuronas GABAérgicas, lo que conduce a una desinhibición de neuronas piramidales glutamatérgicas y a la liberación de Glu”.

Además, Graf (2001) presenta en su artículo niveles de glutamato en el LCR menores al rango normal en pacientes con esquizofrenia; afirmando una relación inversa entre esa concentración de glutamato en el LCR con la presencia de síntomas positivos, al mismo tiempo hallaron niveles menores de glutamato y aspartato en el tejido cortical. Por otro lado, en la corteza del cíngulo en los pacientes con esquizofrenia se ha encontrado un incremento de los axones glutamatérgicos.

Acido gamma-aminobutírico (GABA)

Ramírez 2019 menciona en su artículo que

“La disminución en la actividad del GABA aumenta la actividad de la dopamina. Las evidencias más directas de una disfunción GABAérgica es la disminución del RNAm responsable de la síntesis de la enzima glutamato descarboxilasa (GAD) en la corteza cerebral de los pacientes con esquizofrenia una disminución en la inmunorreactividad para la enzima glutamato descarboxilasa 1 (GAT-1) en la corteza prefrontal encontraron una modificación en el RNAm del receptor GABAA posterior a la administración de fenilciclidina. Además, se ha encontrado un aumento en el número de receptores GABAA y una disminución en la liberación de GABA en sinaptosomas en respuesta a los agonistas glutamatérgicos. Por otro lado, se ha encontrado una disminución en la recaptura al GABA en la amígdala, el hipocampo y corteza temporal” (p.83).

Fases de un paciente con esquizofrenia

Esta enfermedad, es de tipo crónico, pero se puede caracterizar por tres fases que se fusionan unas con otras sin que existan unos límites claros y absolutos entre ellas (Vargas, 2013):

Fase aguda (o crisis): Presencia de síntomas psicóticos graves, como delirios y/o alucinaciones, y un pensamiento gravemente desorganizado. Generalmente, no son capaces de cuidar de sí mismos de forma apropiada. Síntomas negativos también son más intensos.

Fase de estabilización (o postcrisis): Se reduce la intensidad de los síntomas psicóticos agudos. Su duración puede ser de 6 meses o más, tras el inicio de un episodio agudo.

Fase estable (o de mantenimiento): Los síntomas son relativamente estables y, en el caso de que los haya, casi siempre son menos graves que en la fase aguda. Algunos pueden estar asintomáticos; otros pueden presentar síntomas no psicóticos, como tensión, ansiedad, depresión o insomnio. Cuando persisten los síntomas negativos y/o positivos, a menudo están presentes en formas no psicóticas (por ejemplo, circunstancialidad en vez de relajación, ilusiones en vez de alucinaciones, ideas sobrevaloradas en vez de delirios).

Antes de que un paciente, que se encuentra en la fase estable, presente una recidiva, habitualmente se produce un periodo prodrómico en el que puede haber síntomas disfóricos no psicóticos, formas atenuadas de síntomas positivos o conductas idiosincrásicas. Este periodo prodrómico dura generalmente entre varios días y unas semanas, pero en ocasiones puede

persistir durante varios meses. Es importante tener en cuenta que la remisión completa (es decir, el restablecimiento de la función previa a la aparición del trastorno) no es frecuente en esta enfermedad (Vargas, 2013).

Síntomas positivos y negativos

En la siguiente tabla se evidencia la división de los síntomas tanto positivos como negativos.

Figura 7. Síntomas positivos y negativos

Síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia
SÍNTOMAS ESQUIZOFRÉNICOS
<i>Positivos</i>
Alucinaciones Alteraciones del pensamiento Delirios <i>Persecución</i> <i>Grandeza</i> <i>Control</i>
<i>Negativos</i>
Falta de reactividad emocional Habla escasa Falta de iniciativa y perseverancia Anhedonia (incapacidad de experimentar placer) Aislamiento social

Nota: Carlson 2005.

Síntomas positivos

La esquizofrenia se caracteriza por dos categorías de síntomas, positivos y negativos (Crow, 1980; Andreasen, 1995). Los síntomas positivos incluyen: **El trastorno del pensamiento**, que se refiere a un pensamiento desorganizado, irracional, siendo el síntoma más importante de la esquizofrenia. Estos pacientes tienen marcadas dificultades para ordenar sus pensamientos con lógica y separar las conclusiones reales de las absurdas, saltan de un tema a otro en una conversación, algunas veces escogen palabras sin sentido o eligen una palabra porque rima más que por su significado. (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales [DMS-5], 2014, p.87).

Los delirios de persecución son ideas falsas donde ellos creen que los demás están hablando y conspirando contra ello. Las ideas de grandeza son ideas falsas acerca del poder e importancia de uno mismo, como la convicción de que se tienen poderes divinos o conocimientos especiales que nadie más posee. Los de control se relacionan con los de persecución; el individuo se cree que otros lo controlan mediante la tecnología, radares o un minúsculo receptor de radio implantado en su encéfalo [DMS-5], 2014, p.88).

El tercer síntoma positivo de la esquizofrenia son **las alucinaciones**, según el libro Fisiología de la conducta (2005) son:

Percepciones de estímulos que en realidad no están presentes. Las alucinaciones más frecuentes en la esquizofrenia son auditivas, pero también pueden implicar a cualquier otro sentido. La típica alucinación esquizofrénica consiste en voces que le hablan a uno. A veces, las voces ordenan a la persona que haga algo en particular; otras veces, la regañan por sus deméritos; y otras, sólo son frases sin sentido. Las alucinaciones olfativas son también bastante comunes. A menudo contribuyen al delirio de que otras personas están intentando envenenar al individuo con un gas (p.573).

Síntomas Negativos

Dos de los síntomas negativos son especialmente destacados en la esquizofrenia: **la expresión emotiva disminuida** la cual radica en una disminución de la expresión de las emociones mediante la cara, el contacto ocular, la entonación del habla (prosodia) y los movimientos de las manos, cabeza y la cara que diariamente dan un énfasis emotivo en cada conversación. **La abulia** síntoma que consiste en la disminución de las actividades realizadas por iniciativa propia y motivadas por un propósito. Estos pacientes pueden permanecer sentados durante largos períodos de tiempo y manifestar un escaso interés en participar en actividades laborales o sociales (DMS-5,2014, p.89).

Otros síntomas negativos son, **la alogia** que significa la reducción del habla, **la anhedonia**, que consiste en la disminución de la capacidad para experimentar placer a partir de estímulos positivos o la degradación del recuerdo del placer experimentado previamente. **La asocialidad**, que se refiere a la aparente falta de interés por las interacciones sociales, puede estar asociada a la abulia, pero también puede ser un indicio de que hay escasas oportunidades para la interacción social (DMS-5, 2014, p.89).

Es importante recordar que cada persona es genéticamente diferente, por tanto, los medicamentos no sirven igual para todos, las investigaciones realizadas en los últimos años iniciaron una nueva era de conocimiento de los factores de riesgo de la esquizofrenia. “Es importante identificar variantes genéticas específicas de un determinado trastorno y descubrir cómo contribuyen dichas variantes genéticas a síntomas específicos de cara a escoger el tratamiento más adecuado”, explica el especialista (Vieta, 2018).

Figura 8. Síntomas de los esquizofrénicos según CIE-10 Y DSM-IV.

CIE-10	DSM-IV
<p>Presencia como mínimo de un síntoma muy evidente o 2 o más si son menos evidentes, pertenecientes a cualquiera de los grupos a) a d), o síntomas de por lo menos 2 de los grupos referidos entre el e) y i). Los síntomas deben haber estado claramente presente por un periodo de 1 mes o más:</p> <p>a) Eco, robo, inserción o transmisión del pensamiento</p> <p>b) Ideas delirantes de ser controlado, de influencias o de pasividad claramente referidas al cuerpo, a los movimientos de los miembros, o a pensamientos o acciones o sensaciones concretas y percepciones delirantes</p> <p>c) Voces alucinatorias que comentan la propia actividad, que discuten entre ellas sobre el enfermo y otros tipos e voces alucinatorias que proceden de alguna parte del cuerpo</p> <p>d) Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son adecuadas a la cultura del individuo o que son totalmente imposibles, tales como las de identidad religiosa o política, capacidad y poderes sobrehumanos (por ejemplo, de ser capaz de controlar el clima, de estar en comunicación con seres de otros mundos)</p> <p>e) 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</p> <p>f) Interpolaciones o bloqueos en el curso del pensamiento que dan lugar a un lenguaje divagatorio, disgregado, incoherente o lleno de neologismos</p> <p>g) Manifestaciones catatónicas, tales como excitación, posturas características, flexibilidad cética, negativismo, mutismo, estupor</p> <p>h) Síntomas “negativos” tales como apatía marcada, empobrecimiento del lenguaje, bloqueo o incongruencia de la respuesta emocional (estas últimas habitualmente conducen a retraimiento social y disminución de la competencia social); debe quedar claro que estos síntomas no se deben a depresión o a medicación neuroleptica</p> <p>i) Un cambio consistente 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</p>	<p>A. Síntomas característicos. 2 o más de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito): 1) ideas delirantes, 2) alucinaciones, 3) lenguaje desorganizado, por ejemplo, descarrilamientos frecuentes o incoherencia, 4) comportamiento catatónico o gravemente desorganizado, 5) síntomas negativos, por ejemplo aplanamiento afectivo, alergia o abulia.</p> <p>NOTA. Sólo se requiere un síntoma del criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si 2 o más voces conversan entre ellas.</p> <p>B. Disfunción social/laboral. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de la actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o la adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral)</p> <p>C. Duración. Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este periodo de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los periodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos periodos, prodrómicos y residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por 2 o más síntomas de la lista del criterio A, presentes en forma atenuada (por ejemplo, creencias raras, experiencias perceptivas no habituales)</p> <p>D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo. El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maniaco o mixto concurrente con los síntomas de fase activa, o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los periodos activo y residual</p> <p>E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad. 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</p> <p>F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo. Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito)</p>

Nota: Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX

Tratamiento para la esquizofrenia

Un paciente esquizofrénico al ser diagnosticado es posible que necesite ingreso hospitalario y la administración de medicamentos antipsicóticos, además de tratamientos psicosociales de tipo conductual, familiar, grupal, individual y social, y rehabilitación. Todos estos tratamientos pueden ser realizados en el hospital o de manera ambulatoria. Cuando un paciente es hospitalizado es porque existe un peligro para otros, una tentativa de suicidio, alguna sintomatología grave que lleva al paciente a tener baja autoestima, falta de respuesta al tratamiento, complicaciones y necesidad de modificar regímenes de tratamiento farmacológico complejos (Kaplan, 2018).

Cuando se inicia en tratamiento farmacológico a estos pacientes es necesario realizar exámenes clínicos no es solo dar una mediación por salir de paso, por esa razón esta tarea es realizada por un especialista, es decir un psiquiatra. Ellos realizan un examen clínico básico con las siguientes características:

- Examen clínico general, peso.
 - Estado general de nutrición e hidratación.
 - Examen neurológico.
 - Análisis básicos de sangre (hemograma y hepatograma), orina.
 - Rx. de tórax ECG
 - Análisis de embarazo.
 - Descartar contraindicaciones.
 - Historia psicofarmacológica.
 - Evaluación de medicaciones actuales no antipsicóticas.
 - Evaluación de abuso de sustancias (análisis toxicológico de orina)
- (Monchablon,2014).

Psicofarmacología

La Psicofarmacología pertenece al campo de la Neurociencia y es de suma importancia, ya que ha sido la responsable del desarrollo de psicofármacos terapéuticos necesarios para el tratamiento de los trastornos psicológicos y del comportamiento. Además, ha dado herramientas que han permitido a los investigadores estudiar las funciones de las células del sistema nervioso y las conductas que controlan determinados circuitos neuronales (Carlson, 2005).

Historia de los antipsicóticos

Desde los años cincuenta el tratamiento con antipsicóticos para la esquizofrenia es utilizado, cuando lograron descubrir el primer antipsicótico llamado clorpromazina. Estos fármacos los antipsicóticos demostraron ser eficientes para el tratamiento tanto agudo como crónico de la esquizofrenia, y por esa razón son la base del tratamiento farmacológico de este trastorno. Los antipsicóticos se clasifican en 2 grandes grupos: los más antiguos, llamados de primera generación o típicos o antagonistas de los receptores dopaminérgicos, y los más nuevos de segunda generación o atípicos o antagonistas de los receptores serotoninérgicos-dopaminérgicos (Farréa, Arranz, Pérez, Blanco, Catalánd, 2012).

Mecanismo general de los antipsicóticos

Todos los antipsicóticos tienen un mecanismo de acción común pero no único: el efecto antidopaminérgico. Estos fármacos bloquean a nivel del sistema central los receptores dopaminérgicos es decir los D2. Dependiendo de sus concentraciones terapéuticas bloquean también los receptores de serotonina 5-HT₂, pero además pueden presentar sensibilidad en algunos otros subtipos de receptores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Por ende, además de la acción antipsicótica, presentan otras acciones farmacológicas (Ceruelo y García, 2010).

Reacciones adversas según el receptor de los antipsicóticos

Tabla 1. Reacciones adversas según el receptor de los antipsicóticos.

Receptor	Efectos secundarios
Dependiente del DA	Efecto antipsicótico (DA mesolímbico), extrapiramidal (DA nigroestriatal), ginecomastia, amenorrea y galactorrea (infundíbulo-tubárica), déficit cognitivo(mesocortical).
Dependiente del M1	Somnolencia, sequedad de boca, visión borrosa, constipación.
Dependientes del alfa	Mareo, hipotensión arterial, disfunción sexual
Dependientes del H1	Aumento de peso y somnolencia

Nota: Terapéutica de la esquizofrenia

Antipsicóticos de primera generación o típicos

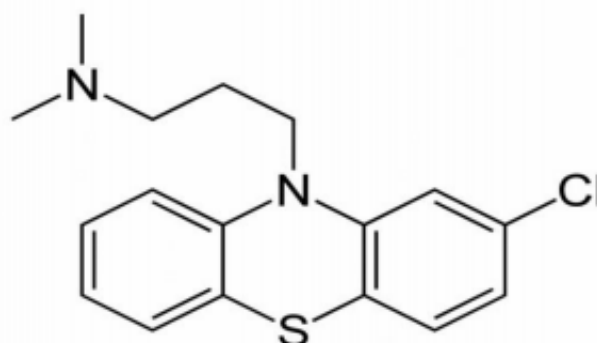
Clorpromazina

A lo largo de los años se le llamo a la Clorpromazina de diferentes maneras con forme la farmacología iría avanzando. Este fármaco tenía y tiene la capacidad de tranquilizar sin sedar al paciente por lo que se le dio el nombre de fármaco “tranquilizante”, sin embargo, al avanzar los años, se dieron a conocer el meprobamato y las benzodiazepinas, por lo que se tuvo que distinguir entre “tranquilizantes mayores”, donde entraba la clorpromazina y análogos y “tranquilizantes menores”, lo que se llamaría ansiolíticos (Medrano, 2012).

Entre sus características importantes se encuentra la acción parkinsonizante y algunos efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, por lo que Delay y Deniker (1955) introdujeron el término “neuroléptico”, lo que significa distintas acciones, terapéuticas o perjudiciales para el sistema nervioso. Luego la palabra y el concepto neuroléptico fue quedando atrás cuando Lehmann impuso a mediados de los años 50 otro término, “antipsicótico” (Medrano, 2012).

La clorpromazina es uno de los fármacos más utilizados en todo el mundo para tratar esta enfermedad, se le conoce también como antipsicótico de baja potencia ya que es una droga sedante, pero propensa a causar problemas de movimiento. Es una la elección farmacológica de bajo costo por esa razón la prefieren porque mientras no haya estudios clínicos relevantes que aseguren una eficacia y seguridad en comparación con otros fármacos de bajo costo, la clorpromazina seguirá siendo una de las más utilizadas en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia a nivel mundial (Peinado 2015).

Figura 9. Estructura química de la Clorpromazina.

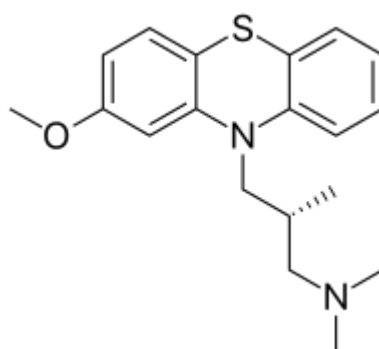


Nota: Drugbank, 2020

Levomepromazina

Este fármaco es un antipsicótico típico, una fenotiazina alifática que posee como acción terapéutica un efecto ansiolítico y neuroléptico. Entre las evidencias se encuentra el uso de levomepromazina en pacientes adultos, en niños con cuadros psiquiátricos y en cuidados paliativos, siendo su uso en pacientes pediátricos en terapia intensiva más limitada. Una de sus características es la posibilidad de usar una dosis menor de sedantes habituales y por consiguiente disminuir la prevalencia e intensidad del síndrome de abstinencia (Peinado 2015).

Figura 10. Estructura química de Levomepromazina.



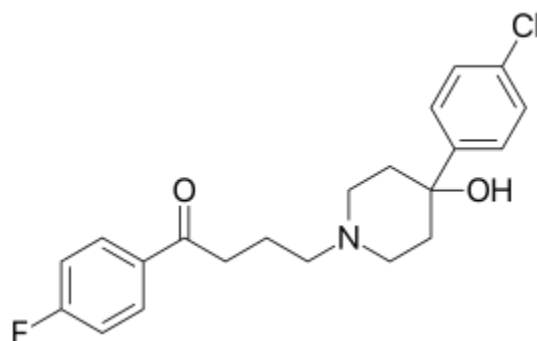
Nota: Drugbank, 2020

Haloperidol

Peinado (2015) comenta que el haloperidol es un fármaco antipsicótico típico de primera generación, el cual corresponde al grupo de los neurolépticos de las butirofenonas clasificándose como antipsicótico de alta potencia y fuertemente efectivo para tratar la esquizofrenia, aunque tiene graves reacciones adversas como distonía, disfunción sexual etc. Se han realizado estudios para comparar el haloperidol con otros fármacos antipsicóticos de primera generación, siendo sus efectos secundarios similares a los de otros fármacos, en los cuales no se encontraron diferencias notables en comparación a su eficacia y a los efectos secundarios que produce (Peinado,2015).

Haloperidol es caracterizado por tener reacciones adversas como distonía, síndrome similar al párkinson, discinesia tardía, efectos anticolinérgicos, disfunción sexual, aumento de la prolactina sérica, sedación e incluso se le relaciona con muerte súbita y presenta algunos efectos secundarios como estremecimiento involuntario, visión borrosa, sequedad en la boca y posturas extrañas (Peinado,2015).

Figura 11. Estructura química de Haloperidol.



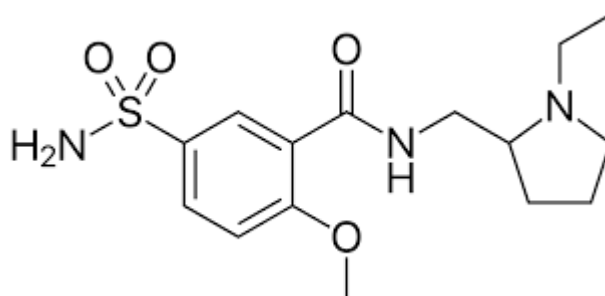
Nota: Drugbank, 2020

Sulpirida

Este antipsicótico atípico pertenece al grupo de las benzamidas, su mecanismo de acción es el bloqueo selectivo de los receptores D2, se considera antipsicótico típico por su mecanismo de acción, el que es mencionado anteriormente. Sulpirida ha sido utilizada también para el tratamiento de úlcera péptica, vómitos y vértigo, este fármaco podría tratar mejor, que otros antipsicóticos como haloperidol y clorpromazina los síntomas negativos de la esquizofrenia (Peinado 2015).

Al utilizar dosis altas de sulpirida se trata mejor los síntomas positivos y negativos favoreciendo a los grupos de edad avanzada, ya que presentan mayor vulnerabilidad a los efectos cardiovasculares de otros fármacos. Este fármaco fue descubierto en los setenta, y en la actualidad se utiliza algunas veces como suplementación, para favorecer la eficacia de otros antipsicóticos, de esta manera se ha usado para complementar tanto a los fármacos de primera generación como los de segunda, pero últimamente más a los de segunda generación (Peinado 2015).

Figura 12. Estructura química de Sulpirida.



Nota: Drugbank, 2020

Tabla 2. Intervalo posológico de Antipsicóticos típicos del manual de bolsillo de psiquiatría clínica.

Fármaco	Intervalo posológico mg/día	Vida Media (Horas)
Clorpromazina*	300-1000	5-7
Levomepromazina	Agudas 25-50 Mantenimiento 75	15-78
Haloperidol*	5-20	20-22
Sulpirida	400-.600	8

Nota: Kaplan y Sadock, 2018

Reacciones adversas de los antipsicóticos típicos

Efectos extrapiramidales (SEP).

Son efectos particulares de los fármacos típicos y se presentan con mucha frecuencia, de la misma manera los fármacos atípicos no están libres de estos efectos. El haloperidol y la flufenacina son los fármacos que muestran más efectos extrapiramidales, por otra parte, la clorpromacina y la tioridocina los producen en menor medida (Velasco, Lorenzo, 2015). Los SEP pueden ser agudos y crónicos entre los agudos están el parkinsonismo, la distonía aguda y la acatisia.

Parkinsonismo

Los pacientes con este SEP tienen la característica de tener temblor, rigidez y bradicinesia. En el Parkinson también se pueden observar esas características además de trastornos de la marcha, alteración de la escritura y del lenguaje (Piñuel, 2019).

Distonía

Es un síntoma que se describe como un estado de tensión muscular, donde afecta tanto los músculos cervicales como los músculos faciales, como por ejemplo la lengua, la laringe y los ojos. Estas distonías pueden crear complicaciones como crisis oculógicas, lo que significa una inmovilidad de los globos oculares, espasmo lingual, protrusión de la lengua, tortícolis, e incluso distonías faringolaríngeas que pueden inducir la muerte. Los hombres jóvenes son los propensos

obtener este síntoma, cuando se les prescribe dosis elevadas. Si les da a los pacientes agentes anticolinérgicos de acción central se pueden prevenir (Piñuel,2019).

Acatisia (inquietud motora)

Es la incapacidad de estar sentado e inmóvil, entonces los pacientes que lo presentan tienen la necesidad de estar en constante movimiento cambiando de posición o caminando. Los esquizofrénicos empiezan a tener una disminución de la adherencia terapéutica, entonces cuando esto sucede se reduce la dosis administrada del fármaco (Piñuel,2019).

Figura 13. Reacciones adversas de los antipsicóticos típicos.

Medicamento	Sedación	Efectos extrapiramidales	Efectos anticolinérgicos	Hipotensión ortostática
Fenotiazinas				
Clorpromazina	+++	+	+++	+++
Flufenazina	+	++++	+	+
Levomepromazina	+++	+	+++	+++
Perfenazina	++	++	++	+
Pipotiazina	+	+	++	+++
Tioproperezina	+	+++	+	+
Trifluoperazina	+	++++	+	+
Butirofenonas				
Haloperidol	+	+++	+	+
Tioxantenos				
Zuclopentixol	+++	+++	+	+
Ortopramidas				
Amisulprida	+	+	+	+
Sulpirida	+	++	+	+
Tiaprida	+	+	+	+

Nota: Antipsicóticos típicos, Antipsicóticos atípicos

Consecuencias de tratamientos típicos a largo plazo

- ✓ Estos preparados pueden ocasionar discinesia tardía (hipersensibilidad a la dopamina que se desarrolla al bloquear el receptor de dopamina reiteradamente), con una frecuencia aproximada del 5% por año de exposición, se manifiesta después de meses o años de tratamiento, incluso después de haber suspendido el tratamiento con antipsicóticos (Sescam, 2019).
- ✓ Una fracción importante de los pacientes no responden o no toleran estos medicamentos.

Farmacocinética de los antipsicóticos típicos

Mendencia, Valdes, Toro. (2012) menciona las siguientes características de la clorpromazina.

Absorción: Cuando se administra por vía oral, la absorción es lenta e irregular, se modifica con alimentos, con antiácidos, anticolinérgicos, café, té, etc. El pico máximo en plasma se registra luego de 2-4 horas. Tiene un importante efecto de primer paso hepático e intestinal que puede metabolizar hasta un 60% de una dosis. Es por ello que por vía IM la biodisponibilidad se obtiene en 10-30 minutos (Mendencia, 2012).

Distribución: No es uniforme, la droga se acumula en cerebro, pulmón y otros tejidos con gran irrigación. En cerebro puede tener una concentración 10 veces mayor que en la sangre. Tienen alta unión a proteínas plasmáticas (98%), es difícil su eliminación por diálisis en casos de intoxicación. Pasa a la circulación fetal y a la leche materna (Mendencia, 2012).

Metabolismo: es hepático, por oxidación microsomal y conjugación con ácido glucurónico. Excreción: los metabolitos se eliminan principalmente por orina y en menor proporción por bilis. La tioridazina por sus efectos anticolinérgicos puede tener retardada su propia absorción. El haloperidol tiene menor efecto de primer paso por el hígado que la clorpromazina. Se metaboliza principalmente por N-desalquilación. Los metabolitos pueden ser conjugados con ácido glucurónico (Mendencia, 2012).

Farmacodinamia de los antipsicóticos típicos

Está dada por la distinta afinidad de cada molécula por las cuatro clases de receptores mencionadas. A mayor afinidad por D2, efecto más incisivo sobre los síntomas psicóticos y mayor incidencia de SEP. A mayor afinidad por M1, efecto más sedativo y menor incidencia de SEP. Haloperidol sería ejemplo del primer caso: incisivo. Levomepromazina del segundo: sedativo. Entre ambos, como droga de transición, se puede mencionar la tioridazina. La tioridazina era una buena opción antes de la proliferación de moléculas atípicas para los pacientes que sufrían de SEP. Su inconveniente fundamental radicaba en su rango terapéutico relativamente bajo, dado por su posibilidad de producir alteraciones cardíacas por encima de cierto nivel (Mendencia, 2012).

Figura 14. Características farmacológicas de los Antipsicóticos Típicos.

Principio activo	Nombre comercial	Presentaciones	Indicaciones	Posología	Características especiales
Clorpromazina	Largactil®	Comprimidos de 25 y 100 mg Solución oral 40 mg/ml Ampollas 25 mg	Psicosis Delirio Confusión Esquizofrenia	Dosis inicial 25-50 mg/día. Mantenimiento 25-50 mg/8 h (máxima 300 mg/día) Vía i.m. o perfusión i.v. 25-50 mg varias veces al día hasta una dosis máxima de 150 mg/día	En tratamientos crónicos realizar recuentos sanguíneos y recuentos oftálmicos Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Flufenazina	Modecate®	Ampollas 25 mg	Psicosis Esquizofrenia	La dosis y frecuencia óptima se determinan para cada paciente Dosis inicial 12,5-25 mg. Terapia de mantenimiento: una única administración puede ser eficaz para 4 semanas o más. No exceder 100 mg	Fotosensibilidad Precaución en IR e IH
Periciazina	Nemactil®	Comprimidos de 10 y 50 mg Solución 40 mg/ml	Agitación Neurosis Psicosis	Agitación: 10-60 mg/día, en 2-3 tomas. Ancianos: 5-15 mg/día en 2-3 tomas Neurosis, psicosis: 50-250 mg/día en 2-3 tomas	Fotosensibilidad Precaución en IR e IH
Clobapina	Etumina®	Comprimidos 40 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía Insomnio	Psicosis: tratamiento de ataque, 120-160 mg máximo de 360 mg/día. Mantenimiento, 60-80 mg en varias tomas Insomnio: 20-60 mg al acostarse	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Levomepromazina	Sinogar®	Comprimidos de 25 y 100 mg Solución oral 40 mg/ml Ampollas de 25 mg	Ansiedad Agitación Depresión Psicosis	Pacientes psicóticos 100-200 mg/día en 2-3 tomas No psicóticos 25-75 mg/día en 2-3 tomas. Por vía i.m. 75-100 mg/día en 3-4 inyecciones, como tratamiento de ataque y bajo vigilancia médica	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Perfenazina	Decentan®	Comprimidos de 8 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	Dosis usual 4 mg/8 h (máximo 8 mg/8 h)	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Pipotiazina	Lanseren®	Ampollas 100 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	Dosis usual 100 mg/4 semanas, pudiendo incrementarse la dosis, en función de la respuesta, hasta un máximo de 200 mg/4 semanas	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Tioproperezina	Majeptil®	Comprimidos de 10 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	Dosis de inicio 5 mg/24 h pudiendo incrementarse en hasta dosis usual de mantenimiento de 10 mg/6-8 h	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Trifluoperazina	Eskazine®	Comprimidos de 1, 2 y 5 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio	Dosis usual 2-5 mg/12 h, pudiendo incrementarse hasta 25 mg/día. Ancianos y pacientes	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH

Continúa en la siguiente página

Figura 15. Características farmacológicas de los Antipsicóticos Típicos, Parte II.

Principio activo	Nombre comercial	Presentaciones	Indicaciones	Posología	Características especiales
Haloperidol	Haloperidol EFG	Comprimidos de 0,5 y 10 mg Solución oral de 2 mg/ml Ampollas de 5 mg	Psicosis Esquizofrenia Ansiedad grave Agitación Tics motores Vómitos Hipo persistente	debilitados: 1-2,5 mg/12 h Dosis inicial 0,5-2 mg/8-12 h con dosis de mantenimiento de 1-15 mg diarios En esquizofrenia crónica y tratamiento de ataque de psicosis, dosis inicial de 15 mg/día, en casos resistentes son necesarias dosis de hasta 60-100 mg/día en 2-3 tomas diarias	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Zuclopentixol	Osordinol® Clopixol®	Comprimidos de 10 y 25 mg Solución oral de 20 mg/ml Ampollas de 50 mg viales depot de 200 mg	Esquizofrenia	Dosis inicial de 20-30 mg/día pudiendo incrementarse hasta 150 mg/día, dosis usual 20-50 mg día	Ajuste posológico en IH
Amisulprida	Solian®	Comprimidos de 100, 200 y 400 mg	Esquizofrenia	Dosis usual 400 mg/12-24 h, excepcionalmente, puede aumentarse hasta 1.200 mg/día	Ajuste posológico en IR A diferencia del resto de los neurolepticos, no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histamínicos H1 y colinérgicos
Sulpiride	Diglon® Dogmatil® Guastil® Lebopride® Psicocen® Teravil®	Comprimidos de 50 y 200 mg Ampollas de 100 mg Solución oral de 25 mg/5 ml	Ansiedad, fobias, delirio, esquizofrenia, paranoia, delirio y vértigo	Neurosis y vértigo: 50-100 mg/8 h Psicosis: 100-200 mg/6 h Via i.m. 600-800 mg/día (durante 15-20 días)	Ajuste de dosis en IR
Tiaprida	Tiaprizal®	Comprimidos de 100 mg Ampollas de 100 mg Solución oral de 12 mg/ml	Ansiedad Síndromes de hiperactividad motriz Tics Náuseas y vómitos	Dosis usual 50-100 mg/8 h, y puede incrementarse hasta un máximo de 200 mg/6 h (800 mg/día). En ancianos la dosis usual 50-100 mg/12 h Via i.m. o i.v. 100-200 mg/24 h	Ajuste en IR e IH
Pimazida	Orap®	Comprimidos de 1 y 4 mg	Psicosis Síndrome de Gilles Tourette	Dosis de inicio 4 mg/día pudiendo incrementarse hasta máximo 16 mg/día En el síndrome de Tourette 1-2 mg/24 h, pudiendo incrementarse hasta máximo 10 mg/día	Semivida muy larga que permite dosificación diaria o cada varios días Ajuste en IR e IH Fotosensibilidad

Nota: Ceruelo y García, 2007.

Antipsicóticos Segunda generación o atípicos

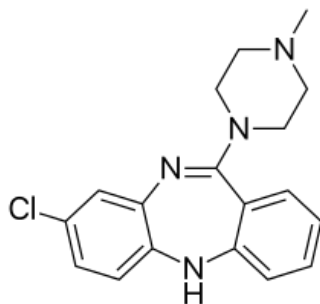
Los antipsicóticos de segunda generación atípicos se desarrollaron para disminuir los efectos secundarios que producían los antipsicóticos típicos, estos fármacos presentan una mejor eficacia porque presentan la capacidad de antagonizar a los receptores de dopamina D2 y a los receptores de serotonina 5-HT2A. Estos fármacos tienen baja probabilidad de provocar efectos secundarios extrapiramidales, pero si se ha descubierto que pueden otros efectos adversos, una fuerte evidencia de investigaciones, explica que estos efectos secundarios pueden ser metabólicos, como por ejemplo aumentar de peso de manera significativa y tener resistencia a la insulina (Flores, 2019).

Clozapina

Este fármaco es efectivo en el tratamiento de pacientes con síntomas psicóticos que son refractarios a otros antipsicóticos, es decir que han tenido resistencia al tratamiento o que han tenido muchos síntomas extrapiramidales mientras toman otros neurolepticos. Aunque ha servido de alternativa farmacológica, no se escapa de tener efectos secundarios, existe un aumento de obsesiones en pacientes con esquizofrenia durante el tratamiento con este antipsicótico atípico, especialmente al inicio de la medicación (Buccollinia , Fiestasa , Herrera, 2014).

El mecanismo del fármaco es decir el bloqueo serotoninérgico y dopaminérgico hace de los antipsicóticos de segunda generación , especialmente la clozapina, fármacos con un perfil único, donde pone a pensar a los científicos que la causa del síntoma obsesivo compulsivo es por un desequilibrio en la transmisión de la serotonina y la dopamina, porque existen casos registrados donde el síntoma apareció al ser suspendido el fármaco, sin embargo no se debe dejar de lado que la concentración del fármaco también importa, ya que en un estudio el síntoma apareció al usar una dosis de 125 a 800 mg/día (Buccollinia , 2014).

Figura 16. Estructura química de la clozapina.

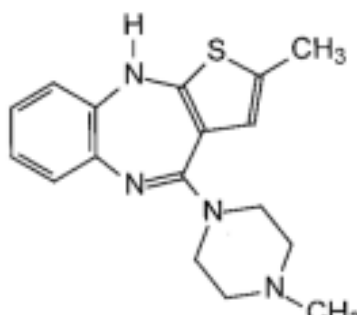


Nota: Drugbank,2020

Olanzapina (OLZ)

La creación de la olanzapina (OLZ) empezó por la alteración de la molécula de la clozapina para poder reducir los efectos adversos, cambiar metabolitos y aumentar la potencia farmacológica, este fármaco resultó de un derivado de la tienobenzodiazepina, que presenta alta afinidad a los receptores de dopamina D1, D2 y D4, receptores serotoninérgicos 5HT2A, 5HT2C, y 5HT3, receptores α -adrenérgicos, receptores histamínicos y muscarínicos. Entre los efectos secundarios del fármaco tenemos: ganancia de peso, somnolencia, vértigo y efectos anticolinérgicos (estreñimiento y xerostomía), asimismo da lugar a un mínimo incremento de prolactinemia, lo que no se ha reportado es agranulocitosis, ni afecciones cardiovasculares (Vázquez,2020).

Figura 17. Estructura química de la olanzapina.

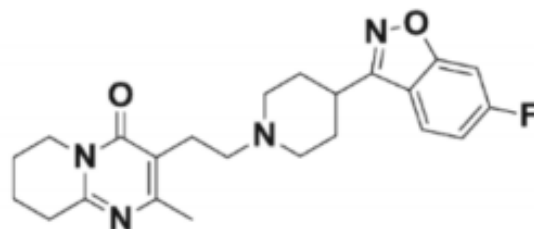


Nota: Drugbank, 2020.

Risperidona

Es un aminoácido derivado del benzisoxazol, el doctor Janssen Pharmaceutica Inc, 1983 logró sintetizar la molécula. Risperidona tiene la capacidad de mimetizar, es decir de parecerse a la clozapina, pero con la ventaja de no tener los efectos de la clozapina. Es uno de los más utilizados para el síndrome de la esquizofrenia teniendo poca probabilidad de producir efectos extrapiramidales como el síndrome parkinsoniano, acatisia (sensación de temblor e incapacidad de permanecer sentado), acinesia (falta o pérdida del movimiento), entre otros (Vázquez,2020. Se dice que la risperidona es un poco más eficaz que ziprasidona, pero un poco menos eficaz que olanzapina y clozapina, también aumentó los niveles de prolactina más que cualquier otro fármaco.

Figura 18. Estructura química de Risperidona.



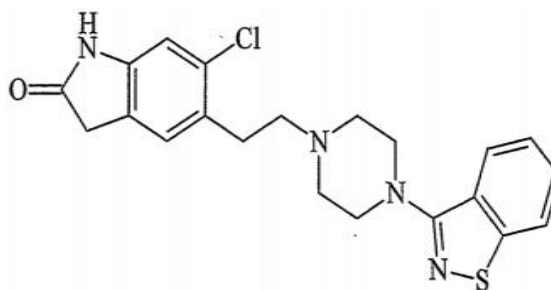
Nota: Drugbank,2020.

Ziprasidona

Este fármaco presenta baja afinidad por los receptores de dopamina (D2), pero una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos (5HT2), también tiene afinidad baja por los receptores adrenérgicos e histaminérgicos y puede bloquear la reabsorción de noradrenalina, esta parte de su mecanismo sería la explicación de los posibles efectos antidepresivos. Presenta una biodisponibilidad oral del 59%, por lo que es necesario ingerirla junto con alimentos (Komossa, Kluge, Hunger, Schwarz, Bhoopathi, Kissling, Leucht,2009).

En un estudio realizado a la Ziprasidona se observó que entre sus reacciones adversas se relacionó un aumento de colesterol y glucosa. A pesar de las altas tasas de abandono de los pacientes en algunos estudios clínicos, en una comparación realizada de risperidona vs ziprasidona se observó que la risperidona fue más efectiva para tratar síntomas positivos que la ziprasidona pero que los pacientes la toleraban más y que además era más propensa a obtener efectos adversos como, efectos extrapiramidales, glucosa, colesterol, aumento de la prolactina y ganancia de peso (Komossa,2009).

Figura 19. Estructura química de Ziprazidona.



Nota: Drugbank, 2020.

Tabla 3. Intervalo posológico de Antipsicóticos atípicos del manual de bolsillo de psiquiatría clínica.

Fármaco	Intervalo posológico mg/día	Vida Media (Horas)
Clozapina	150-600	11-13
Olanzapina	10-30	32-34
Risperidona	2-8	23-25
Ziprasidona	120-200	6-8

Nota: Manual de bolsillo de psiquiatría clínica.

Tabla 4. Afinidad de los receptores de los Antipsicóticos atípicos.

Fármaco	Afinidad por los receptores
Clozapina	Baja afinidad para el DA2 con alta afinidad para el DA4, alta afinidad para el 5-HT2 y 5-HT3.
Olanzapina	Alta afinidad para los 5-HT 2a que por lo DA2, bloquea el DA1 y el DA4. y los Alfa 1, H1 y M1
Risperidona	mayor potencia antagonista 5-HT2 que DA2 pero la afinidad DA2 es mayor en comparación con la clozapina, bloquea además los alfa 1, H1
Ziprasidona	tiene la relación mayor 5-HT2/DA2, se une fuertemente a los 5-HT2a y 5-HT2c y presenta alta afinidad por los DA3

Nota: Terapéutica de la esquizofrenia.

Reacciones adversas de los antipsicóticos atípicos

La obesidad.

Al ser uno de los problemas físicos más comunes de las personas en la actualidad, pero especialmente en las personas con enfermedad mental grave y persistente, ya que se acostumbran a vivir un estilo de vida poco saludable además de los efectos secundarios de los antipsicóticos de segunda generación que contribuyen a la aparición de este problema, para respaldar este efecto secundario. Flores (2015) menciona en su artículo que en un metaanálisis se detectaron cambios de a las 10 semanas de tratamiento, con una dosis estándar de antipsicóticos, la **clozapina y olanzapina** tuvieron las mayores ganancias de peso con 4.45 y 4.15 kg, la **risperidona** obtuvo un aumento modesto de 2.10 kg y la **ziprasidona** tuvo un peso neutro 0.04 kg.

Entre los estudios importantes para la salud mental se encuentra el ensayo CATIE 10, creado por Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos, donde lograron evaluar la eficacia de los antipsicóticos atípicos y analizar los cambios de peso con diferentes antipsicóticos, donde lograron observar un aumento de peso mayor al 7% desde que empezó el análisis hasta el último día. Los pacientes obtuvieron una diferencia de peso con cada fármaco, explicándose en el orden respectivo Olanzapina 30%, Quetiapina 16%, Risperidona 14% y con Ziprasidona 7%. (Flores,2015).

En un análisis creado en el 2015 antes del CATIE, Schooler con un grupo de 18 pacientes durante seis años, descubrieron que los pacinetes ganaron peso en la semana 15 con la risperidona, y en la semana 24 con clozapina, la olanzapina y la clozapina obtuvieron los máximos porcentajes de ganancia de peso. Además, en estudios a corto plazo han ayudado a establecer un orden para clasificar los antipsicóticos según la ganancia de peso, siendo la clozapina la primera, luego la olanzapina, quetiapina, risperidona, amisulprida, aripiprazol y ziprasidona (Flores,2015).

Resistencia a la insulina.

Los expertos García de Acilua, Canoa, García, López, Ajonaa, Gavina, Artaraz y González (2014), la diabetes en pacientes esquizofrénicos puede ser de 2 a 4 veces mayor que en el resto de la población. La diabetes y las enfermedades mentales graves se han estudiado antes de descubrir los antipsicótico y la causa de que este grupo poblacional presente un aumento de enfermedades metabólicas se basa al igual que la obesidad al estilo de vida poco saludable, el

consumo de tabaco, el sedentarismo y una dieta rica en grasas saturadas y azúcar y pobre en fibra, asimismo, la presencia de antecedentes familiares de diabetes.

García de Acilu et al., (2014) al realizar una hipótesis para argumentar esta prevalencia en los pacientes con SZ mencionan que las causas son: “el aumento de peso, la resistencia insulínica independiente del aumento de peso, el daño directo al páncreas, los efectos sobre receptores centrales (D2 y 5 HT) o el aumento de leptina”. La clozapina y la olanzapina son los fármacos más relacionados con la desregulación de la glucemia, existiendo evidencias de que la desregulación no se relaciona solamente con el aumento del medicamento en sangre, causado directamente por los fármacos o la edad, sino a un efecto metabólico directo de estos medicamentos.

Hiperprolactinemia.

Prolactina.

Para entender más sobre esta reacción adversa es importante saber primero que es la **prolactina**, esta hormona es conocida como luteotropina. García de Acilu et al (2014) explica que “es una cadena polipéptida simple, secretada por las células lactotrofas de la pituitaria. Las neuronas tuberoinfundibulares del núcleo arcuato en el hipotálamo liberan dopamina en la circulación portal pituitaria y la DA inhibe la secreción de prolactina”. La dopamina al actuar sobre los receptores D2, causa al mismo tiempo la inhibición de los lactotrofos, por el incremento de la conducción del potasio y la hiperpolarización de membrana.

La lactogénesis o estimulación de las glándulas mamarias en la producción de leche es su función principal, los niveles de esta hormona se elevan después del ejercicio, la alimentación, las relaciones sexuales o los procedimientos quirúrgicos menores, sus picos en el cuerpo humano son mientras dormimos y en las primeras horas en la mañana. Para un paciente con esquizofrenia esta hormona es importante ya que su nivel aumenta después de una crisis convulsiva (incluida la producida después de la terapia electroconvulsiva), los pacientes esquizofrénicos que fumen como los que dejaron de hacerlo y que toman antipsicóticos presentan niveles medios más bajos de prolactina (García de Acilu, et al., 2014).

Las principales causas de hiperprolactinemia incluyen un tumor pituitario (prolactinoma), exceso de TRH (hormona liberadora de tiotropinas) como un hipotiroidismo primario y como efecto secundario de medicación antipsicótica. Los valores normales de prolactina dependen del

laboratorio y se encuentran usualmente por encima de 15 ng/mL(más de 450 mUI/L) siendo más elevados en las mujeres embarazadas que en los hombres (García de Acilu, et al., 2014).

Efectos de hiperprolactinemia en mujeres.

Cuando las mujeres presentan un exceso de prolactina, con un rango (900-1.500 mUI/L) tiene como consecuencia una fase lútea corta, disminución de la libido, infertilidad y relaciones sexuales dolorosas por sequedad vaginal. Al haber hiperprolactinemia, en el cuerpo de la mujer se aumentará la liberación de dopamina en el núcleo arcuato en el hipotálamo lo que va a generar una inhibiendo de la producción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), provocando una disminución de ambas, el folículo estimulantes y GnRH, ocasionando la reducción de la esteroidogénesis (García de Acilu, et al., 2014).

García de Acilu, et al., (2014) expone en su artículo que las mujeres:

“Con tumores pituitarios, la hiperprolactinemia inhibe la secreción pulsátil de hormona luteinizante y hormona folículo estimulante, y en mitad del ciclo el pico de LH en mujeres, resultando en anovulación. La disminución de los niveles de hormonas sexuales, estrógenos en mujeres y testosterona en hombres, suprime el ciclo menstrual en mujeres, y a veces causa disfunción eréctil en hombres. El nivel de hipogonadismo es generalmente proporcional al nivel de elevación de prolactina” (p.156).

Figura 20. Efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos.

	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Aripiprazol
Agranulocitosis	Sí	No	No	No	No	No
Efectos extrapiramidales	No	A dosis altas	No	A dosis altas	A dosis altas	A dosis altas
Hipotensión ortostática	Alta	Baja	Alta	Moderada	Baja	Baja
Convulsiones	Sí	No	No	Raras	Raras	Raras
Sedación	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta	Baja
Efectos anticolinérgicos	Sí	Sí	Moderado	No	No	No
Taquicardia	Sí	No	Moderada	Sí	Sí	Baja
Aumento de peso	Sí	Sí	Sí	Sí	Muy Leve	No
Hipersecreción de prolactina	No	No	No	Sí	Raro	No

Nota: Ceruelo y García, 2017

Consecuencias de los tratamientos atípicos a largo plazo

- ✓ Clozapina produce sus efectos secundarios siendo utilizada entre 2 meses y 1 año de tratamiento.
- ✓ Ziprasidona menor ganancia de peso y a un aumento de colesterol y glucosa, lo cual nos lleva a prestar atención a largo plazo ya que pueden llevar a problemas vasculares como infarto.

Figura 21. Características farmacológicas de los Antipsicóticos Atípicos.

Principio activo	Nombre comercial	Presentaciones	Indicaciones	Posología	Características especiales
Clozapina	Leponex®	Comprimidos de 25 y 50 mg	Esquizofrenia	Dosis de inicio 12,5 mg 1-2 veces al día. Dosis de mantenimiento 300-600 mg/día (dosis máxima 900 mg/día). La hipotensión ortostática es el factor limitante del aumento de dosis	Reacciones adversas hematológicas Ajuste en IR e IH Fotosensibilidad Medicamento de especial control médico
Risperidona	Risperidona EFG Arketin® Dialon® Risfarmal® Rispedal®	Comprimidos de 1, 3 y 6 mg, comprimidos bucodispersables de 0,5, 1, 2, 3 y 4 mg Solución oral 1 mg/ml Formulación depot i.m. 25, 37,5 y 50 mg	Psicosis Esquizofrenia Trastornos bipolares Alteraciones del comportamiento asociadas a demencia	Dosis de inicio 2 mg/día aumentando según respuesta del paciente. Dosis > 10 mg/día no han demostrado ser más eficaces que dosis menores. Dosis máxima 16 mg/día. Las dosis se pueden administrar de manera única o cada 12 h. Demencia: 0,5-1 mg/12-24 h (no exceder 2 mg/12 h) empleada en la esquizofrenia; se administra cada 2 semanas	Ajuste en IR e IH Demencia: aumento del riesgo de episodios isquémicos
Olanzapina	Zyprexa®	Comprimidos de 2,5, 5 y 10 mg, comprimidos bucodispersables de 5 y 10 mg Ampollas de 10 mg	Esquizofrenia Manía Trastornos bipolares	Se administra normalmente una vez al día, con dosis de inicio de 2,5 (ancianos) a 10 mg, que posteriormente se ajusta a dosis entre 5 y 20 mg diarios	Aumento inicial y transitorio de transaminasas Posible aumento intervalo QT Fotosensibilidad
Quetiapina	Seroquel®	Comprimidos de 25, 100, 200 y 300 mg	Esquizofrenia Psicosis Manía Trastornos bipolares	La pauta de inicio es 25 mg/12 h, aumentando progresivamente con intervalos de 25-50 mg hasta llegar a dosis de 300-600 mg/día repartidos en una o dos dosis	Aumento de transaminasas Realizar controles periódicos de función hepática y tiroidea Realizar exámenes oftalmológicos al inicio y cada 6 meses para detectar la presencia de cataratas
Ziprasidona	Zeldox®	Comprimidos de 20, 40, 60 y 80 mg Suspensión oral 10 mg/ml Vial 20 mg/ml	Esquizofrenia	Tratamiento agudo: 40 mg/12 h con alimentos. Dosis máxima 80 mg/12 h Mantenimiento: usual 20 mg/12 h	Prolongación intervalo QT Ajuste en insuficiencia hepática. Realizar controles periódicos de la función hepática
Aripiprazol	Abilify®	Comprimidos de 5, 10 y 15 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	La dosis de inicio y de mantenimiento habitual es de 15 mg/día, y la dosis máxima de 30 mg/día	Agonista parcial de los receptores D2 y 5HT1A, y un antagonismo con los receptores 5HT2
Sertindol	Serdolect®	Comprimidos de 4, 12, 16 y 20 mg	Esquizofrenia: sólo en aquellos intolerantes al menos a otro antipsicótico	Dosis de inicio: 4 mg. Se recomienda un aumento paulatino de dosis hasta dosis de mantenimiento entre 16 y 20 mg diarios	Se recomienda una estrecha monitorización del electrocardiograma

Nota: Ceruelo y García, 2007

Esquema de tratamiento para la esquizofrenia

Paciente con crisis.

El paciente puede iniciar con Haloperidol (excelente perfil antipsicótico agudo, pero poco sedativo) IM, a la semana dependiendo de la gravedad o intensidad clínica del brote seguir vía oral. De ser necesario, asociar con antiparkinsonianos anticolinérgicos, como el **trihexifenidilo** o **el biperideno**. Deben asociarse con fármacos ansiolíticos e hipnóticos como benzodiazepinas o neurolepticos, por ejemplo: diazepam, lorazepam, clonazepam o clorpromazina (ansiolítico e hipnótico), clotiapina, levomepromazina (ansiolítico e hipnótico) (Monchablon,2014), un esquema clásico, que ha tenido excelentes resultados por vía oral es el siguiente:

Tabla 5. Fármacos I de los pacientes con Crisis.

Fármaco	Dosis
Haloperidol	10-20 mg. día
Clorpromazina	100-300 mg./día
Levomepromazina	50 mg./noche.

Nota: Monchablon,2014

Se debe tener presente, que al ser los tres bloqueadores dopaminérgicos habrá efectos extrapiramidales. Por esa razón se puede usar otro esquema:

Tabla 6. Fármacos II de los pacientes con Crisis.

Fármaco	Dosis
Haloperidol	10-20 mg/ día
Lorazepam	10 mg/día
Clonazepam	10-6 mg/ día
Flunitrazepam	
Zuclopentixol	Eventual c/3día

Nota: Monchablon,2014.

Esquema de los antipsicóticos atípicos para una crisis (se debe elegir uno). En general una vez terminada la fase aguda (período de latencia de semanas), estas dosis pueden reducirse gradualmente a la mitad (Monchablon,2014).

Clozapina: 150-600 mg./día p.o. en 3 tomas.

Olanzapina: 10-20 mg./día p.o. en 2 tomas.

Quetiapina: 50-600 mg./día p.o. en 3 tomas

Risperidona: 4-8 mg./día p.o. en 3 tomas.

Ziprasidona: 80-160mg./día p.o. en 2 tomas.

Aripiprazole: 15-30 mg./día p.o. en 2 tomas

Mantenimiento del tratamiento

La esquizofrenia al ser una enfermedad crónica, que necesita tratamiento prolongado con fármacos antipsicóticos para reducir o evitar el riesgo de recaídas. La reducción del tratamiento depende del paciente, si este ha persistido estable durante o cerca de 1 año, entonces se puede reducir poco a poco la dosis hasta que alcance el mínimo eficaz, en porcentajes sería el 10-20% al mes. Cuando los psiquiatras van disminuyendo la dosis informan a los pacientes y sus familiares para que vigilen y así puedan notificar los signos de alerta de una posible recaída, como insomnio, ansiedad, retraimiento y comportamiento extraño. Las estrategias para reducir la dosis se deben individualizar de acuerdo con la intensidad de los episodios anteriores, la estabilidad de los síntomas y la tolerancia a los medicamentos (Kaplan y Sadock,2018).

Hay tres opciones:

1. Suspender todo una vez superado la fase aguda (siempre gradual)
2. Dar una dosis de mantenimiento permanente durante un plazo de 6 meses hasta dos años y evaluar.
3. Implementar todas las prácticas psicoterapéuticas que norman un tratamiento integral.

Esquizofrenia refractaria

Se le llama esquizofrenia refractaria cuando un paciente empieza a hacer resistencia al tratamiento, la resistencia puede ser debida o a un problema psicofarmacológico (ajustar las dosis y el tratamiento), o a un problema clínico, esto es la naturaleza de la enfermedad, que puede ser

crónica o sub crónica. Esta problemática se va notando como el paciente no mejora sus síntomas agudos luego de la administración de dos antipsicóticos durante al menos 6-12 meses. Según Monchablon (2014) se pueden tomar algunas medidas

- ✓ Asegurar la incorporación correcta del medicamento al paciente, o realizar exámenes de sangre
- ✓ Evaluar que algunas psicosis duran un tiempo mayor, darle tiempo a la psicosis.
- ✓ Establecer que unos 30 días son un tiempo razonable para iniciar un plan de mayor dosificación
- ✓ Duplicar la dosis (Para los psiquiatras **conducta terapéutica** es duplicar la dosis inicial (eventualmente triplicar), un ejemplo de esto puede ser haloperidol 40 mg./ día, durante 30 días más).
- ✓ Cambiar por otro antipsicótico: mejor un atípico.

En el caso de la olanzapina, ella no es más antipsicótica si se sube la dosis por encima de 20 mg día, entonces en este caso se podría recetar con otro atípico o con un típico, por ejemplo: olanzapina con risperidona; olanzapina con haloperidol; olanzapina con trifluorperacina, etc. Entonces al tener un paciente con este tipo de esquizofrenia “resistente” su tratamiento se llamaría “típicos, atípicas mezclas TEC”. Es importante no olvidar que el 35% de las psicosis agudas tendrá un curso crónico, un 35% mejorará rápidamente con tratamiento, y un 35% restante mejorará moderadamente en el tiempo. Además, siempre se presentarán las formas clínicas de defecto que son naturalmente resistentes (Monchablon,2014).

Una situación, que puede generar resistencia, es la depresión post brote, que sucede por el curso de la enfermedad, una reacción del mismo paciente frente a su enfermedad o, a una acción farmacológica de la medicación antipsicótica. Es importante a los 7-15 días volver a evaluar al paciente (hacer un lavado) para replantear el tratamiento ya que muchos pacientes mejoran en este wash-out. También es fundamental evaluar la incorporación de psicofármacos antidepresivos al plan general de tratamiento, lo preocupante de esta depresión es que el sujeto realice un intento de suicidio consumado o no y de diversa gravedad. El estímulo psicosocial y la psicoeducación familiar respecto de la enfermedad del paciente o cualquier tipo de psicoterapia es importante (Monchablon,2014).

Epidemiología y Estadísticas de la esquizofrenia

La esquizofrenia, es una de las enfermedades más invalidantes de los seres humanos, en psiquiatría es conocida como “el cáncer de la psiquiatría”, la enfermedad para estos pacientes se muestra como un gran reto social por su incidencia, su cronicidad, su severidad y por sus familiares y la sociedad en general. Los datos epidemiológicos en Costa Rica muestran que la incidencia de esquizofrenia es de 1/1000 habitantes, es decir 0,2-2%. Si se toma en cuenta las estadísticas el 1% de la población general en Costa Rica la sufre, y se calcula que deben existir aproximadamente 35.000 esquizofrénicos, lo que se convierte en un problema de salud pública importante (Vargas, 2013).

Tanto en hombres como mujeres obtener la enfermedad tiene la misma probabilidad sin embargo el trastorno masculino suele comenzar antes. La edad máxima para iniciar la enfermedad hasta entre los 15 y los 35 años, en la mitad de los casos la enfermedad se pronuncia antes de los 25 años, es extraño ver síntomas antes de los 10 años, a este tipo de esquizofrenia se le llama “esquizofrenia de inicio temprano” o después de los 45 años “esquizofrenia de inicio tardío”. Se dice que los sujetos que nacen en invierno son más propensos que en verano, esto se debe porque algunas madres tenían en común haber sufrido gripe en su embarazo.

Según la organización mundial de la salud (OMS) existen más de 21 millones de personas en el mundo que padecen esquizofrenia. Hay una prevalencia mayor en hombres que en mujeres, con una cifra de 12 millones de hombres y 9 millones de mujeres con la enfermedad, este síndrome aparece más temprano en hombres y además se ha comprobado que los pacientes esquizofrénicos tienen entre 2 a 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana comparado al resto de la población. A nivel mundial la incidencia anual de la enfermedad presenta un rango de 0,3 al 3,7% y se sabe que dos terceras partes de los trastornos esquizofrénicos evolucionan hacia la cronicidad (Who.int, 2019).

El aumento de la mortalidad de estos pacientes está relacionado con los suicidios y los accidentes, además la culpa también es atribuida al mal estilo de vida que estas personas tienen, al consumir alcohol, tabaco, no realizar ejercicios y tener una dieta inadecuada, lo que los lleva a un riesgo cardiovascular, otro factor importante de mortalidad es el uso de fármacos concretamente los antipsicóticos (Mata,2019).

Así como existe una diferencia en cifras entre hombres y mujeres al padecer la enfermedad de igual manera sucede con las características de la enfermedad en cada uno, las mujeres son básicamente más resistentes a la glucosa que los hombres es probable según los estudios que la expresión del gen ligado al sexo puede poner a las niñas en riesgo, pero al iniciar su pubertad las hormonas ováricas protegen sus genes, lo opuesto ocurre en el caso de los hombres (García de Acilu,2014).

El tratamiento actual para tratar la esquizofrenia a resultado eficaz, ya que los estudios lo demuestran con un 20% de los pacientes que llegan al psiquiatra y se recuperan del primer brote sin presentar secuelas y el otro 20% se recupera con limitaciones residuales leves, pero la importancia está en el otro 60%, los que presentan recaídas frecuentes, síntomas negativos o positivos y su enfermedad evoluciona de una manera crónica (Mata, 2019).

Farmacogenética

Mcmahon (2011) menciona que “La farmacogenética se refiere a la influencia que tiene la genética de un individuo en la respuesta a los medicamentos”. Evans, McLeod (2013) explicaron el concepto de farmacogenética, el cual “se desarrolló por primera vez en la década de 1950 para describir las observaciones clínicas de las diferencias heredadas en respuesta a los medicamentos”, al finalizar el Proyecto del Genoma Humano (HGP) en el 2001, la farmacogenética se ha difundido y ha empezado a crear un área de investigación innovadora, amplia y de rápido crecimiento.

Gracias a que el HGP identificó muchos genes codificadores de proteínas los cuales funcionan como enzimas, receptores y transportadores metabolizadores de fármacos en el cuerpo y sus variaciones dieron un importante resultado a la respuesta de los fármacos (Shin, Kayser, Langaee, 2009). Actualmente, existe información sobre la influencia de las diferencias genéticas en el metabolismo de 280 fármacos, Estados Unidos en consecuencia de estos hallazgos, iniciaron con la alteración de las etiquetas de más de una docena de medicamentos, para poder incluir la información sobre la farmacogenética realizada por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU (Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Y Universidad de Stanford, 2010).

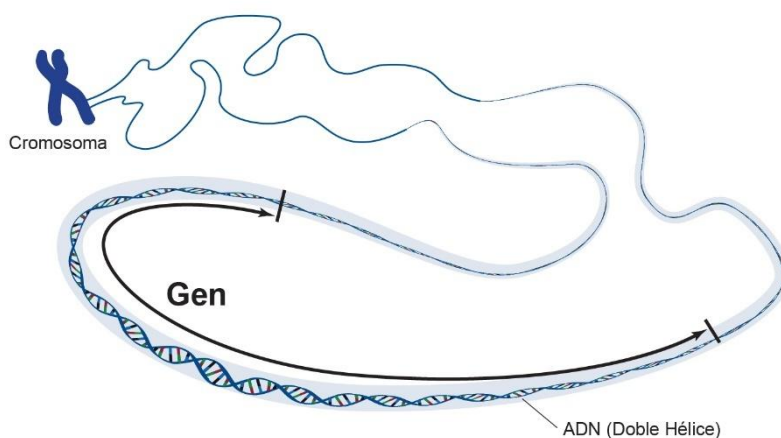
Conceptos de la farmacogenética

El Gen.

Es la unidad física básica de la herencia. Los genes se transmiten de los padres a los hijos y contienen la información necesaria para definir sus rasgos. Los van, uno tras otro, en una estructura llamada cromosoma. Un cromosoma contiene una única molécula larga de ADN, sólo una parte de la cual corresponde a un gen individual. Los seres humanos tienen aproximadamente 20.000 genes organizados en sus cromosomas (National Human Genome Research Institute, 2020).

Un gen puede ser tan pequeño como unos pocos cientos de pares de bases o tan largo como miles. Los genes BRCA1 y BRCA2, por ejemplo, son enormes, muy largos, la forma habitual de visualizar un gen es un paquete de información que, en general, codifica para una proteína. Por supuesto, el gen no lleva a cabo su función en el ADN, su función es realizada por la proteína producida a partir del mismo. Un gen puede producir múltiples proteínas. Y por supuesto, hay genes que ni siquiera hacen ninguna proteína. Dan lugar a moléculas de ARN que tienen algún papel funcional (Collins.2020).

Figura 22.Gen



Fuente: National Human Genome Research Institute

Cromosomas.

Los cromosomas son las estructuras que contienen los genes del núcleo de las células de animales y plantas. Cada cromosoma está compuesto de proteínas combinadas con una sola, que

hacen único a cada tipo de ser vivo, las personas pueden tener diferentes copias, por ejemplo, las personas con síndrome de down tienen tres copias del cromosoma 21 y la mayoría de personas presentan dos copias encontradas (NIH,2020).

Fenotipo.

El fenotipo constituye los rasgos observables de un individuo, es decir ojos el grupo sanguíneo, una enfermedad concreta que presente un sujeto, etc. Debido a la localización del gen se sabe si es causante o no de una enfermedad (NIH,2020).

Polimorfismo Genético.

Este concepto se conoce desde 1940, el cual fue establecido por Ford, luego Cavalli-Sforza y Bodmer en 1971 lo modificó, después Vogel y Motulsky en 1986 y Meyer en 1991 realizaron una distinción entre los fenotipos raros y comunes. Un polimorfismo es una característica monogénica o Mendeliana que se expresa en la población en al menos 2 fenotipos, por ejemplo, metabolizadores rápidos (MR) o metabolizadores lentos (ML), ninguno de estos ejemplos es raro y además ninguno de ellos ocurre con una frecuencia menor del 1-2% (González, Sarmiento, Sánchez,2014).

En el DNA humano, uno de cada cien de nucleótidos varía de un individuo a otro sin que exista necesariamente una expresión fenotípica de esta variación; a cada una de estas variaciones se le denomina polimorfismo. Los SNPs (Singlenucleotide polymorphism) son diferencias de una sola base en la secuencia del DNA que pueden ser observadas en distintos sujetos de la población. La frecuencia de media de SNPs en el genoma humano es de 1 por cada 1000 pares de bases (González,2014).

Dado que tan solo un 3-5% del ADN codifica proteínas, la mayoría de los SNP se encuentran en regiones que no codifican proteínas. Puesto que los polimorfismos abundan en el genoma, cuando un gen responsable de una enfermedad se identifica y caracteriza, se dispone de bastantes polimorfismos situados dentro o en zonas adyacentes a dicho gen que pueden modificar la acción, del mismo. A pesar de que las consecuencias moleculares del polimorfismo no producen el mismo efecto que las mutaciones patogénicas, una variante polimórfica, en un gen dado, puede asociarse con un fenotipo determinado o una susceptibilidad aumentada con respecto a los que no la tienen (González,2014).

Biomarcadores genéticos

Desde mediados de los 90, la farmacogenética ha brindado la posibilidad de proporcionar marcadores biológicos inmutables es decir variantes de la secuencia del DNA que podrían ayudar a predecir la respuesta positiva al tratamiento, posibles efectos adversos que podrían tener los pacientes de manera individualizada, lo que podría permitir la selección del tratamiento adecuado, que aumentará la respuesta terapéutica y disminuirá los efectos indeseables (Gómez, Sampieri, Carmona, 2013).

Vasan, (2006) menciona la definición de un biomarcador de la siguiente manera:

“Un biomarcador es una sustancia o molécula bioquímica que se puede medir y evaluar como un indicador de procesos normales o patológicos; suelen aceptarse como indicadores para diagnosticar una enfermedad (marcadores de diagnóstico), para establecer su gravedad, así como para seguir su evolución (marcadores de progresión o pronóstico); para vigilar la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, un biomarcador puede emplearse tanto en el área clínica, como en el desarrollo de medicamentos” (p. 171).

Integración clínica de la farmacogenética

Las técnicas del ADN recombinante como lo son, los fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP) de ADN genómico que dan patrones de fragmentos característicos de ADN, y la amplificación enzimática del ADN por PCR⁵⁷, así como las técnicas de HPLC para la cuantificación de metabolitos de fármacos en orina o plasma, son útiles para identificar individuos que se comportan diferente a algunos fármacos que sufren biotransformación hepática, también existen algunas enzimas que ayudan a metabolizar fármacos que tienen un comportamiento polimórfico y que tienen importancias clínicas, por ejemplo, para algún tipo de cáncer (Trujillo y Lares, 2010).

Un ejemplo de estos cambios genéticos son algunos individuos que presentan el fenotipo ML, en los cuales la limpieza del fármaco de su organismo (detoxificación) es inadecuada. Hoy se conoce más las bases genéticas que ayudan a individualizar y entender el metabolismo de los fármacos, ahora se sabe que hay un número finito de alelos de genes que codifican para las enzimas metabolizantes de fármacos y que corresponden a fenotipos distintos en farmacología (Trujillo,2010).

Trujillo y Lares (2010) exponen que:

El inicio de la farmacogenética en el laboratorio clínico, resalta la influencia de la genética en la farmacología, señalando la importancia de la estructura de las proteínas para mantener la concentración del fármaco en el estado de equilibrio, ellos revisan los conceptos fundamentales relacionados con la genética y con las enzimas metabolizadoras de los fármacos y dan ejemplos de cómo las distintas variaciones genéticas (polimorfismos) alteran la respuesta (fenotipo) de ciertas terapias en individuos seleccionados (p.234).

Estas observaciones señalan la importancia de genotipificar y/o fenotipificar, la capacidad para la biotransformación de fármacos a los pacientes, que requieren el uso de medicamentos, ya que existen numerosos tratamientos con fármacos de uso clínico frecuente, que, al ser administrados a individuos deficientes en el metabolismo de estos fármacos, presentan serias complicaciones, ya sea por deficiencia o por la ausencia de estas enzimas que ayudan a metabolizar fármacos (Trujillo,2010).

Por esas razones se busca implementar en el país la integración de la clínica con la farmacogenética al iniciar el tratamiento con medicamentos, para aumentar los resultados positivos en la terapia de pacientes que tienen una deficiencia enzimática en el metabolismo de fármacos, o que se les aplica dosis altas o que son de una condición crónica por sus patologías lo que puede implicar un riesgo de toxicidad para el paciente y la predisposición a desarrollar algún efecto adverso o sufrir fracaso terapéutico. El desafío, para quienes trabajan fármaco-genética, es identificar las causas de la variación individual en la respuesta a las sustancias endógenas, así como la búsqueda de estrategias que permitan identificar terapias adecuadas para cada paciente (Trujillo,2010).

Ventajas y desventajas de la farmacogenética

Ventajas.

- Detectar e identificar genes específicos que pueden estar involucrados en reacciones adversas a los medicamentos
- Los profesionales de la salud, incluidos los Farmacéuticos, podrán desarrollar un papel importante al implementar "medicina personalizada" en la prevención y el tratamiento de determinadas enfermedades, en este caso la esquizofrenia.

- La farmacogenética viene a reducir la cantidad de medicamentos que toman los pacientes con esquizofrenia, simultáneamente reducirá los ingresos y ayudará a las pequeñas farmacias comunitarias.
- Esta área viene a proporcionar otra vía potencial para la especialización farmacéutica en la farmacogenética.
- Los farmacéuticos estarían a la atención a la evolución del paciente con el respeto a las pruebas farmacogenéticas, es decir la farmacogenética sería el "futuro de la farmacia".
- Sería una oportunidad para hacer que la profesión farmacéutica sea "más relevante y orientada a la salud" que no vean a los farmacéuticos como simples vendedores de farmacias comunitarias
- Fortificar la importancia de los farmacéuticos como expertos en salud y mejorar la comunicación con los médicos y otros profesionales de la salud.
- Se podría ejercer más la atención farmacéutica de cada paciente, ya que los pacientes necesitarían más asesoramiento.
- Se reduciría la polifarmacia, lo que nos llevaría a una mejor adherencia terapéutica y un mejor cumplimiento del paciente.

Desventajas.

- Al inicio los factores económicos influirán, como el costo para el paciente, el costo para el gobierno y el costo del análisis genético.
- Algunos farmacéuticos piensan que tendrían que gastar más horas de asesoramiento a los pacientes acerca de farmacogenética, sería necesario aumentar la dotación de personal.
- Son muy pocos los farmacéuticos que tienen una buena comprensión del concepto de farmacogenética.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se va a dar a conocer la metodología de estudio llevada a cabo para la elaboración de dicha investigación; donde se incluyen los métodos necesarios para desarrollarla, el enfoque de la investigación, el diseño de la investigación, los instrumentos que van a ser utilizados y la explicación de dónde se obtuvieron las fuentes de información para su respectiva elaboración.

Enfoque de la investigación

Según Sampieri *et al.*, (2014) el enfoque cualitativo “Utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación” (p.7). Este autor también argumenta que:

El enfoque cualitativo también se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y el análisis de los datos (como en la mayoría de los estudios cuantitativos), los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos (p.7).

Gracias a la explicación anterior del tipo cualitativo se puede afirmar que la presente investigación presenta un enfoque cualitativo debido a que la investigación se va a llevar a cabo para describir los estudios farmacogenéticos, los marcadores capaces de predecir qué tratamiento producirán menos efectos secundarios en un paciente con esquizofrenia y una mayor respuesta clínica y la adherencia terapéutica de ellos, por medio de la recolección de datos de distintas fuentes de información tanto nacionales como internacionales para su posterior análisis.

Diseño de la Investigación

Esta investigación presenta tres tipos de diseños Narrativo, Descriptivo y Transversal los cuales se describen a continuación.

Sampieri *et al.*, (2014) en su libro Metodología de la Investigación manifiesta que el diseño Narrativo son “Historias sobre procesos, hechos, eventos y experiencias, siguiendo una línea de tiempo, ensambladas en una narrativa general. Categorías relacionadas con tales historias y narrativa” (p.471). Donde se realizan “preguntas orientadas a comprender una sucesión de

eventos, a través de las historias o narrativas de quienes la vivieron (experiencias de vida bajo una secuencia cronológica)” (p.471).

En el libro Metodología de la Investigación Sampieri et al., (2014) menciona la definición de los diseños de investigación transeccional o transversal y explica que se “recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único (Liu, 2008 y Tucker, 2004). Su propósito es describir variables y analizar su incidencia e interrelación en un momento dado. Es como “tomar una fotografía” de algo que sucede” (p.154).

Cazau (2006) en su libro Introducción a la investigación en Ciencias Sociales define al estudio descriptivo como una serie de cuestiones, conceptos o variables y se mide cada una de ellas independientemente de las otras, con el fin, precisamente, de describirlas. Estos estudios buscan especificar las propiedades importantes de personas, grupos, comunidades o cualquier otro fenómeno. Su objetivo central es "esencialmente la medición precisa de una o más variables dependientes, en alguna población definida o en una muestra de dicha población"(p.101).

Se considera que esta investigación pertenece a los tres diseños mencionados anteriormente porque para esta investigación se recolectarán datos en un periodo de tiempo, el cuál corresponde del 2005-2020 donde se estaría aplicando el diseño transversal. Para fundamentar el diseño narrativo se realizarán entrevistas a psiquiatras, los cuales son los expertos en esta enfermedad (esquizofrenia) y también presentará un diseño descriptivo porque se hablará de las características farmacológicas de esta enfermedad, cómo por ejemplo los efectos secundarios de los antipsicóticos, los tipos de antipsicóticos, la adherencia terapéutica y las dosis. Teniendo claro la población, en este caso los esquizofrénicos, se emplearán esos conceptos junto con los de la farmacogenética clínica y la información de los marcadores genéticos para justificar el tratamiento adecuado en estos pacientes.

Fuentes de Investigación

Referencia del artículo	Resumen del Artículo
	La esquizofrenia es una enfermedad clínicamente heterogénea, cuya evolución depende en un alto grado de factores que escapan a la percepción del psiquiatra. Por este motivo, éste debe respaldar sus decisiones en el

<p>Heimann, C. (2014). Antipsicóticos en esquizofrenia. Revisión de guías internacionales actuales: Rev. Asociación Esp. Neuropsiq. Unidad Salud Mental de Llíria.35 (125), 79-91.</p>	<p>conocimiento empírico y en las guías de expertos, y desconfiar de la propia experiencia farmacológica cuando trata a pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, los estudios revelan que el seguimiento de las recomendaciones científicas es bajo, y que persisten hábitos de prescripción de dudosa utilidad, y arriesgados. Qué antipsicótico elegir, qué dosis emplear, cuánto tiempo esperar antes de cambiar de producto, cómo elegir el fármaco y las dosis en primeros episodios y en casos de resistencia, son algunas de las cuestiones que se abordan aquí. En el artículo se revisan, en primer lugar, los importantes trabajos internacionales realizados entre 2005 y 2009 sobre antipsicóticos en el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia, y a continuación, cuatro de las guías que surgieron como resultado de esos estudios, entre 2008 y 2011. Al final se muestran, de forma sintetizada y comparada, las recomendaciones de estas guías en las preguntas planteadas.</p>
<p>Martín C, Acuña M, Labrador J, Blanco M y Casas C. (2018). Factores de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos de segunda generación: no solo prolactina: Actas Esp. Psiquiatr, Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental. 46(6):217-25.</p>	<p>Aunque hay una alta prevalencia de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia, su origen es todavía incierto. Este estudio pretende determinar la prevalencia y factores causales de la disfunción sexual en un grupo de pacientes con esquizofrenia ambulatorios, incluyendo pacientes con esquizofrenia ambulatorios, en monoterapia con antipsicóticos de segunda generación. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos y/o estabilizadores del ánimo fueron excluidos. Se registró función sexual y datos sociodemográficos, historia sexual,</p>

	<p>psicopatología psicótica y depresiva, síndrome metabólico e IMC.</p>
<p>Lobo A y De la Mata I. (2011). Nuevos antipsicóticos. <i>Psiquiatras del Servicio de Salud Mental de Salamanca. Área 2.</i> 25: 1-8.</p>	<p>Es imprescindible la realización de estudios a largo plazo, de prevención de recaídas, en pacientes con síntomas negativos, sobre calidad de vida, funcionamiento psicosocial, satisfacción de cuidadores, efectos secundarios a largo plazo y fármaco-económicos porque actualmente no hay suficientes datos que avalen la hipótesis de que los antipsicóticos atípicos tengan una mejor relación coste-efectividad que los clásicos ni que se traduzca en una mejor calidad de vida.</p>
<p>Stahl S, Morrissette D, Citrome L, Saklad S, Cummings S, Meyer J, O'Day J, Dardashti L and Warburton K. (2013). "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. <i>CNS Spectrums</i>, Cambridge University Press. pp. 1-13.</p>	<p>El manejo de pacientes con esquizofrenia puede ser un desafío, incluso para los médicos más experimentados. En la última década, numerosos expertos en varios países han hecho recomendaciones en una serie de publicaciones y directrices. Muchas instituciones y hospitales tienen sus propias versiones inéditas de las pautas, sobre cómo tratar a los pacientes con esquizofrenia. A menudo estas recomendaciones se contradicen entre sí y son rápidamente obsoletas con la influencia de nuevos datos, y nuevos agentes terapéuticos.</p>
<p>Leiva L y Laverde L. (2012). Adverse reactions associated to antipsychotics use at the mental health unit of University Hospital in Neiva: <i>Revista Facultad de Salud, Unidad de salud mental del hospital universitario de Neiva.</i> 4 (2) :25-35.</p>	<p>Este artículo habla de los trastornos psiquiátricos los cuales son enfermedades que se manifiestan con frecuencia en el mundo, se basa especialmente en Colombia donde se estima que el 40% de la población puede padecer alguna de estas enfermedades y con ese factor aumentar el uso de medicamentos antipsicóticos con sus consecuentes reacciones adversas. El estudio se basó en identificar las reacciones adversas relacionadas con la</p>

	<p>administración de medicamentos antipsicóticos en los pacientes hospitalizados en la Unidad de Salud Mental del Hospital Universitario de Neiva, observacional, descriptivo y transversal de farmacovigilancia durante el 8 de febrero y el 8 de abril de 2012, con 118 pacientes hospitalizados en la Unidad de Salud Mental, donde el 18% presentaron alguna reacción al medicamento antipsicótico, documentándose en total 39 casos es decir un 33% de reacciones adversas, debido que algunos pacientes presentaron más de una reacción. El haloperidol fue el medicamento que con mayor frecuencia se administró en un 89,7% de los casos, siendo la vía intramuscular la más frecuente (83%) a dosis de 5 mg (79,3%).</p>
<p>Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O y Tran N. (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists: Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 50(5): 410–472</p>	<p>La idea de la guía es proporcionar recomendaciones para el manejo clínico de la esquizofrenia y enfermedades relacionadas. Que ayuden a profesionales de la salud que trabajan en Australia y Nueva Zelanda y otros países, además, alentar a todos los médicos a adoptar los mejores principios de la práctica. Las recomendaciones aquí descritas, representan el consenso de un grupo de expertos de Australia y Nueva Zelanda en el manejo de la esquizofrenia y trastornos relacionados, donde incluyen la gestión de síntomas de riesgo, psicosis de primer episodio y psicosis prolongadas, incluidas las psicosis asociadas con el consumo de sustancias.</p>
	<p>Los antipsicóticos son la base de la terapéutica en la esquizofrenia; y en su prescripción debe evaluarse sus beneficios y riesgos potenciales.</p>

<p>Bojórquez E, Arévalo A, Castro K, Ludowieg L y Orihuela S. (2017). Patterns of prescription of psychotropic drugs on inpatients with schizophrenia and related disorders at Víctor Larco Herrera Hospital 2015. <i>An Fac med</i>,78(4):386-92. http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i4.14258</p>	<p>Esta investigación tiene como objetivo identificar patrones de prescripción de psicotrópicos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de esquizofrenia en el Hospital Víctor Larco Herrera, donde hubo pacientes mayores de 18 años y con un tiempo de estancia mínimo de 15 días, ingresados el 2015. Donde se evaluó las historias clínicas y se recolectaron los datos en una ficha, que posteriormente fueron vertidos en una base de datos de Microsoft Excel 2010, donde se llegó a la conclusión de que existía un patrón de prescripción encontrado, la polifarmacia, asociado al uso simultaneo de antipsicóticos y/o medicación coadyuvante.</p>
<p>Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, Thibaut F, Jürgen H y el Grupo de trabajo de la Wfsbp sobre directrices de tratamiento para la esquizofrenia. (2012). <i>Federación Mundial de Sociedades de Biología</i> Pautas de psiquiatría (WFSBP) para Tratamiento de la esquizofrenia, Parte 1: Actualización de 2012 sobre el tratamiento agudo de la esquizofrenia y la manejo de la resistencia al tratamiento. <i>Revista mundial de psiquiatría biológica</i>, 13 (5), 318-378.</p>	<p>Estas directrices proporcionan recomendaciones prácticas basadas en la evidencia clínica y científicamente significativas, las directrices están diseñadas para ser utilizadas por todos los médicos que diagnostican y tratan a personas que padecen esquizofrenia.</p>
<p>Espinosa L, Fortea A, Oriolo G, Alexandre González A, Brunet M, Fortuna y V, Parellada E. (2017). Tratamiento</p>	<p>En el artículo se considera que hoy en día se necesitan estudios clínicos prospectivos y randomizados para establecer recomendaciones acerca del uso de antipsicóticos atípicos en función de perfiles farmacogenéticos antes de que el concepto de un tratamiento personalizado</p>

<p>antipsicótico en metabolizadores lentos CYP2D6 en la práctica clínica: a propósito de un caso: Actas Esp. Psiquiatr. Departamento de Psiquiatría y Psicología.45(5):248-55</p>	<p>pueda ser aplicado a la psicofarmacología en la práctica clínica, ya que estos estudios farmacogenéticos podrían realizarse de forma precoz en aquellos pacientes que presentan múltiples EA a diversos antipsicóticos y/o concentraciones plasmáticas elevadas a dosis estándar o bajas del fármaco, con el objetivo de prevenir EA potencialmente graves y reducir la estancia hospitalaria. El tratamiento no farmacológico, como la TEC bien tolerado en nuestro caso podría así mismo considerarse como una alternativa terapéutica.</p>
<p>Gesteira A, Barros F, Martín A, Pérez V, Cortés A, Baiget M, Carracedo A. (2010). Estudios Farmacogenéticos del tratamiento con Antipsicóticos: Estado actual y perspectivas: Actas Esp Psiquiatr. Unidad de Medicina Molecular. 38(5):301-16.</p>	<p>Se han descrito un gran número de asociaciones entre distintos marcadores genéticos y la respuesta al tratamiento, así como a la aparición de efectos adversos. Sin embargo, no se ha identificado aún ningún biomarcador “estrella” capaz de predecir de forma inequívoca el beneficio clínico de un determinado tratamiento ni su toxicidad. La utilización de marcadores farmacogenéticos individuales se ha demostrado de poca utilidad clínica, por lo que la combinación de la información obtenida del estudio de diversos genes parece una estrategia más prometedora. La inclusión de estudios farmacogenéticos en ensayos clínicos realizados de forma prospectiva incluyendo un elevado número de pacientes podría, sin duda, contribuir de forma significativa al desarrollo de protocolos de medicina personalizada.</p>
	<p>Los neurolépticos constituyen uno de los principales pilares en el tratamiento de esta afección. La enzima CYP2D6 participa en la fase I del metabolismo de estos fármacos. En este</p>

<p>Roblejo H. (2016). CYP2D6 gene polymorphisms and their relationship to schizophrenia: Revhospsihab. https://www.medigraphic.com/pdfs/revhospsihab/hph-2016/hph161g.pdf</p>	<p>artículo se mostró el conocimiento acerca de la relación entre los polimorfismos del gen CYP2D6 y la esquizofrenia, donde se llevó a cabo una búsqueda de artículos publicados en Pubmed/MEDLINE, que relacionaron la frecuencia de los genotipos CYP2D6 con la esquizofrenia y con el riesgo de reacciones adversas por el consumo de neurolépticos.</p>
<p>Franch, C. (2014). Factores determinantes del riesgo metabólico en el tratamiento con antipsicóticos atípicos. (Tesis Doctoral). Universidad de Valladolid, España. https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/11783/Tesis669150619.pdf?sequence=1</p>	<p>En la investigación se habla sobre los factores que existen en diferentes enfermedades metabólicamente, pero su enfoque principal es el tratamiento con antipsicóticos atípicos y su farmacogenética y los diferentes genes, fenotipos que están involucrados con esos fármacos.</p>
<p>Verdura E, Ballesteros D, Sanz J (2012). Monitorización de niveles plasma de antipsicóticos atípicos: Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría. 32 (115) :499-519.</p>	<p>Es un estudio de la concentración de psicofármaco en sangre. Esto se conoce como monitorización de fármacos. Actualmente se pueden analizar antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del ánimo, fármacos sustitutivos de los opioides, ansiolíticos e hipnóticos, el estudio se trató de revisar el estado actual del conocimiento sobre monitorización de antipsicóticos, de utilidad tanto para evaluar la adherencia terapéutica como para conocer la concentración del fármaco en plasma. Se revisaron los trabajos publicados sobre monitorización de antipsicóticos desde 1975 hasta 2010.</p>
<p>Arribas, I. (2010) Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. (Recepción académica). Academia de farmacia "reino de Aragón",</p>	<p>El autor en su tesis expone, que en el campo del conocimiento, la genómica y especialmente su otra ciencia derivada, la farmacogenética, modificarían posiblemente los conceptos conocidos de prescripción y utilización de</p>

<p>Zaragoza. https://www.gbcbiotech.com/ace-rvo-pdf/variaciones/espuesta_a_los_medicamentos.pdf</p>	<p>medicamentos. La gestión del conocimiento de estos nuevos abordajes terapéuticos y la individualización de los tratamientos adaptados al paciente suponían un reto inmediato para el farmacéutico de hospital. La farmacogenética es la disciplina científica orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta a los medicamentos en individuos o poblaciones. Conociendo cómo un determinado polimorfismo genético afecta al metabolismo y a la acción de los medicamentos, es posible predecir para cada paciente qué medicamento es el que ofrece mayor beneficio terapéutico y qué probabilidad existe de desarrollar una reacción adversa en función de su dotación genética. Esto supone una revolución de la que el farmacéutico debe de formar parte activa.</p>
<p>Aldaz, (2011). Pharmacogenetics and the hospital pharmacy: Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. Unidad de Farmacocinética. 35(4) :163-164</p>	<p>El artículo habla del cambio conceptual en el abordaje del tratamiento farmacoterapéutico de las enfermedades y que ese cambio no solo obedece a los avances científicos, sino también al desarrollo de los sistemas de comunicación, que de una forma rápida diseminan ideas en la población general, no siempre de una manera fiable y no siempre seleccionando el binomio tipo de información-tipo de población, que la recibe. Esto está contribuyendo a una presión creciente sobre los profesionales sanitarios, por parte de la sociedad, para la aplicación práctica de una serie de desarrollos científicos no siempre avalados por un nivel de evidencia suficiente. La bruma que afecta a la traslación de avances genéticos a la práctica asistencial</p>

	dificulta aún más si cabe la labor de los profesionales de la salud.
--	--

Unidades de análisis

En esta sección, se presentan las diferentes categorías tomadas en cuenta para la investigación cualitativa de tipo revisión bibliográfica, según los objetivos planteados.

Objetivo Específico	Unidad de análisis	Definición Conceptual	Instrumento
1. Distinguir los fármacos antipsicóticos utilizados como primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia en situaciones de crisis o en pacientes crónicos y sus efectos secundarios.	Fármacos antipsicóticos. Efectos secundarios.	Los fármacos antipsicóticos son también conocidos como neurolépticos. Son utilizados para tratar a las personas que tienen psicosis, un síntoma de enfermedad mental grave, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, pero también otras condiciones como la demencia. (Fernández, 2018). Los efectos secundarios son efectos no deseados causados por las medicinas. La mayoría son leves, tales como dolores de estómago o mareos y se van después de dejar de tomar el medicamento. Otros pueden ser más graves (MedlinePlus,	1. Artículos Científicos 2. Entrevistas a Psiquiatras

		2020).	
2. Demostrar cómo los estudios farmacogenéticos identifican aquellos marcadores que actúan como predictores de los tratamientos que producirán menos efectos secundarios para la reducción de algunos efectos secundarios.	1.Marcadores 2.Estudios farmacogenéticos	Los marcadores genéticos se utilizan para rastrear la herencia de un gen cercano que aún no ha sido identificado, pero cuya localización aproximada es conocida. El marcador genético en sí puede ser parte de un gen o puede no tener ninguna función conocida (Hürle,2019). Estudia aspectos genéticos relacionados con la variabilidad de la respuesta a medicamentos en individuos o poblaciones (Benito, 2019).	1.Artículos Científicos 2.Entrevistas a Psiquiatras
3. Justificar como la farmacogenética modifica la adherencia terapéutica para una mayor prolongación en la estabilidad físico-mental del paciente.	Adherencia Terapéutica	La Organización Mundial de la Salud (OMS) define “adherencia terapéutica” como “el grado en que el comportamiento de una persona tiene al tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”	1.Artículos Científicos 2.Entrevistas a Psiquiatras

(Cerde, Herrera, Miranda y Legasp,2018).

Instrumento

Entrevista

“La entrevista cualitativa es más íntima, flexible y abierta que la cuantitativa” (Savin-Baden y Major, 2013; y King y Horrocks, 2010). “Se define como una reunión para conversar e intercambiar información entre una persona (el entrevistador) y otra (el entrevistado) u otras (entrevistados). En el último caso podría ser tal vez una pareja o un grupo pequeño como una familia o un equipo de manufactura” (Sampieri,2014, p.403). La entrevista realizada para esta investigación a los expertos en psiquiatría va enfocada en los efectos adversos que han percibido en sus pacientes esquizofrénicos, relacionados a los fármacos antipsicóticos prescritos por ellos y perspectiva de la farmacogenética y el papel desempeñado por el farmacéutico en este tema.

Se realizó una entrevista, con 7 preguntas, las cuales se muestran a continuación:

Pregunta 1. ¿Qué tratamiento antipsicótico ustedes utilizan cuando un paciente llega con una crisis esquizofrénica?

Pregunta 2. ¿Qué fármacos antipsicóticos utilizan como tratamiento de primera línea para pacientes con esquizofrenia a nivel crónico?

Pregunta 3. ¿Cuáles efectos secundarios son los más frecuentes en estos pacientes, al utilizar el tratamiento de primera línea y cuál es el primer efecto que más les sucede?

Pregunta 4. ¿Ha escuchado mencionar de los beneficios de la farmacogenética al realizar tratamientos individualizados para estos pacientes?

Pregunta 5. ¿Cree que la farmacogenética puede ayudar a estos pacientes y cómo lo haría?

Pregunta 6. ¿Cree que el papel del Farmacéutico es importante al instruir a los especialistas en esta nueva rama, es decir la farmacogenética, al enseñarles algún material como artículos, análisis, informes o alguna evidencia sobre este tema?

Pregunta 7. ¿Consideran que los pacientes esquizofrénicos hacen una adherencia terapéutica del tratamiento o es difícil que la realicen?

Sujetos

Se contó con cuatro médicos especialistas en psiquiatría como expertos las enfermedades mentales.

Sus datos importantes se describen a continuación:

Tabla 7. Datos personales de los Psiquiatras.

Psiquiatra	Años de experiencia	Especialidad	Lugar de trabajo
Dra. Lissy Cascante	5 años	Médico Psiquiatra	Hospital la Anexión Consultorio Privado
Dr. Antonio Rodríguez	7 años	Médico Psiquiatra	CCSS
Dra. Nuria Shedden	11 años	Médico Psiquiatra	Hospital San Rafael de Alajuela A nivel Privado
Dr. Carlos Leitón	9 meses	Médico Psiquiatra Proceso de finalizar maestría en psicofarmacología	Clínica Clorito Picado

Proceso de recolección y análisis de datos

Para el primer objetivo se hizo una recolección de distintos artículos científicos, revistas, estudios clínicos y tesis que posteriormente se analizaron con el fin de obtener información respecto a estos fármacos, su mecanismo de acción, su uso para pacientes con esquizofrenia y sus efectos secundarios, además se complementó con las opiniones de los expertos. En el segundo objetivo se analizó como variable los marcadores genéticos y el beneficio que los fármacos puedan ir dando al descubrir qué droga es mejor para un paciente con esquizofrenia argumentándolo también con artículos científicos publicados en, revistas, estudios clínicos y tesis referentes a farmacogenética, antipsicóticos, esquizofrenia, analizándose también la respuesta de

los expertos. El tercer objetivo tiene como variable la adherencia terapéutica, y se realizó con base en los estudios encontrados y las entrevistas realizadas a los especialistas, con el fin de tomar en cuenta la opinión y las experiencias de los especialistas con pacientes que presentan esta enfermedad y cómo los fármacos antipsicóticos pueden ayudarlos, pero producir al mismo tiempo efectos secundarios a corto y largo plazo, además se utilizaron artículos científicos.

Criterios de inclusión y exclusión

Para elaborar la siguiente investigación, se utilizaron artículos científicos, revistas, estudios clínicos y tesis, tanto internacionales como nacionales tomando en cuenta también los que estaban en inglés. Las características más importantes que se indagaron para esta investigación fueron, la relación que tuvieran con la farmacogenética, esquizofrenia, fármacos antipsicóticos, efectos adversos y las características de estos fármacos, en un periodo de 15 años desde el 2005 hasta el 2020. En cuanto a los criterios de exclusión abarca las referencias bibliográficas que no contengan los temas mencionados anteriormente, o que se encuentran en un período mayor a los quince años.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En esta sección se expone un análisis de los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica de los artículos referentes a los estudios farmacogenéticos de los pacientes con esquizofrenia, su tratamiento farmacológico y los efectos secundarios de dicho tratamiento: estos resultados se evaluaron, según los objetivos establecidos en el Capítulo I.

OBJETIVO 1. Distinguir los fármacos antipsicóticos utilizados para el tratamiento de la esquizofrenia en situaciones de crisis o en pacientes crónicos y sus efectos secundarios.

Según el instituto nacional de Salud de Madrid (2011) las Guías Farmacoterapéuticas son documentos donde varios expertos llegan a un consenso ofreciendo al personal de salud, una lista de medicamentos recomendados, que facilite la toma de decisiones en la práctica clínica diaria, ayudando a que los medicamentos prescritos sean los más adecuados, se administren y dispensen correctamente y proporcionen las garantías de seguridad y eficacia.

A nivel internacional, los psiquiatras utilizan varias guías, cada país se rige por alguna de ellas, sin embargo, hay algunas que tienen mayor evidencia científica que otras, por lo que algunos expertos las toman en cuenta para sus decisiones al prescribir algún fármaco, es importante considerar que las guías se rigen según la respuesta al tratamiento de cada paciente, es decir, utilizando fármacos de primera y segunda generación, cuanta adherencia realizó el paciente y los fármacos de depósito. Algunas guías internacionales que son importantes para el análisis de este objetivo son, RANZCP Guidelines, Meta-guías para el manejo de pacientes con esquizofrenia, la guía NICE, guía WFSBP, donde tres de esas guías se detallan con claridad a continuación.

La Guía Australiana y de Nueva Zelanda menciona que, los jóvenes son particularmente sensibles a los efectos secundarios de medicamentos psicotrópicos, es importante iniciar un tratamiento con una dosis inicial baja y gradual con el tiempo, hasta alcanzar un nivel eficaz, a menos que el paciente requiera tratamiento urgente, por llegar con síntomas agudos. Las guías explican que los medicamentos que se deben utilizar son los agentes antipsicóticos de segunda generación (SGA) los cuáles son recomendados en lugar de antipsicóticos de primera generación

por controlar mejor los efectos extrapiramidales (Galletly, Castle, Dark, Humberstone, Jablensky, Killackey, Kulkarni, McGorry, Nielssen, Tran, 2016).

Figura 23. Fármacos Recomendados por RANZCP.

<p>Amisulpride Start with: 50-100 mg/day Initial target dose: 300-400 mg/day Highest dose: up to 800 mg/day</p>	<p>Aripiprazole Start with: 5-10 mg/day Initial target dose: 15-20 mg/day Highest dose: up to 30 mg/day</p>	<p>Quetiapine Start with: 25-50 mg/day Initial target dose: 300-400 mg/day Highest dose: up to 750 mg/day Rapid dose adaptation from starting dose recommended</p>	<p>Risperidone Start with: 0.5-1 mg/day Initial target dose: 2-3 mg/day Highest dose: up to 6 mg/day</p>	<p>Ziprasidone Start with: 20-40 mg/day Initial target dose: 80-120 mg/day Highest dose: up to 160 mg/day</p>
---	---	--	--	---

Nota: Galletly et al., 2016.

Para tratar a un paciente con sus primeras recaídas es decir cuando es diagnosticado con la enfermedad, debe iniciar una dosis baja, y aumentar según la tolerabilidad y la eficacia, si esta alternativa no funciona a las 3 semanas, aumentar la dosis por 2-3 semanas si no responde después de 6-8 semanas cambiar a otro SGA como Olanzapina. Sí del todo no se logra el tratamiento sería un caso de no adherencia se evalúa los pacientes tanto farmacológicamente cómo psicológica, contemplándose los agentes de depósito. Cuando el paciente muestra una buena respuesta al tratamiento se continua el tratamiento por de 2 a 5 años, si el experto decide interrumpir el tratamiento debe ser durante 3-6 meses con un seguimiento de cerca (Galletly, et al., 2016).

Para complementar el tratamiento a los antipsicóticos se les puede añadir benzodiazepinas si el paciente presenta agresión o agitación se puede utilizar Diazepam, si presenta ansiedad utilizar Lorazepam y si presenta algún trastorno del sueño, utilizar Temazepam, para una recaída aguda de paciente, se considera si la adherencia por un tratamiento oral es disminuida o si es mejor utilizar un inyectable.

Considerando que el inyectable sea de acción prolongada se podría iniciar con una tableta de clorhidrato de zuclopentixol antes de la administración de decanoato de zuclopentixol inyectable de acción prolongada. En el mantenimiento de la enfermedad se considera el

medicamento que fue efectivo en la fase aguda, considerando siempre los efectos secundarios y eficacia, si se le indica una reducción de la dosis, debe realizarse de forma gradual para evitar efectos de abstinencia y rebote (Galletly, et al., 2016).

Figura 24. Régimen posológico de los agentes antipsicóticos orales habituales.

Agent	Daily starting dose	Maximum recommended daily doses ^a
Amisulpride ^b	100 mg	1200 mg
Aripiprazole	10 mg	30 mg
Asenapine (sublingual tablet) ^c	10 mg (5 mg twice daily)	20 mg
Chlorpromazine ^d	75–100 mg	800 mg (TGA/TG-P)
Clozapine	12.5 mg	900 mg
Haloperidol ^d	0.5 mg (TGA/MNZ) or 1 mg (TP)	10 mg ^e
Lurasidone	40 mg	160 mg
Olanzapine	5 mg	30 mg (TG-P) or 20 mg (TGA/MNZ)
Paliperidone (controlled-release)	3 mg	12 mg
Pericyazine ^d	10 mg	300 mg (MNZ) or 75 mg (TGA/TG-P)
Quetiapine	50 mg	800 mg
Risperidone	0.5–1 mg	6 mg
Trifluoperazine ^d	2 mg	15–20 mg ^e
Ziprasidone ^{b,f}	80 mg (40 mg twice daily)	160 (80 mg twice daily)
Zuclopenthixol hydrochloride	10–20 mg	75 mg

Nota: Galletly, et al., 2016.

Figura 25. Antipsicóticos inyectables de acción prolongada.

Agent	Usual dose range	Usual interval between injections	Notes
Aripiprazole	300–400 mg	4 weeks	Supplement with oral antipsychotic for 2 weeks during initiation.
Flupenthixol ^a	20–40 mg	2–4 weeks	Give second dose after 4–10 days then space out to every 2–4 weeks. Higher doses (up to 100 mg) have been used for treatment resistance.
Fluphenazine ^a	12.5–100 mg	2–4 weeks	An oral dose of 20 mg of fluphenazine hydrochloride is equivalent to fluphenazine decanoate 25 mg (1 ml) every 3 weeks.
Haloperidol ^a	25–200 mg	4 weeks	Initiate at a lower dose (maximum 100 mg) and adjust the dose upward as required. There is limited clinical experience with doses greater than 300 mg per month.
Olanzapine	300–400 mg	2–4 weeks	Post-injection delirium/sedation syndrome can occur in about 1% of recipients, so appropriate monitoring is required.
Paliperidone	25–150 mg	4 weeks	Loading dose can be given. Formulation with a duration of action of 3 months may become available soon.
Risperidone	25–50 mg	2 weeks	Supplement with oral antipsychotic for at least 3 weeks during initiation.
Zuclopenthixol ^a	200–400 mg	2–4 weeks	Short-acting form (zuclopenthixol acetate) lasting 2–3 days is also available as second-line treatment of acute behavioural disturbance in schizophrenia.

Nota: Galletly, et al., 2016.

El objetivo de las meta-guías es crear un conjunto completo pero breve de meta-pautas que obtuvieran todos los datos actuales, para proporcionar a los médicos una ayuda en el manejo de pacientes con esquizofrenia en diferentes etapas de la enfermedad, incluidas la fase aguda y de mantenimiento. A nivel general las meta-guías describen los efectos secundarios de la siguiente manera (Stahl, Morrissette, Citrome, Saklad, Cummings, Meyer, O'Day, Dardashti y Warburton, 2013).

Figura 26. Efectos secundarios inducidos por el tratamiento en pacientes con esquizofrenia y sus evaluaciones.

Assessment	Initial or baseline	Follow-up
Diabetes	Screening for diabetes risk factors; fasting blood glucose	Fasting blood glucose or hemoglobin a1c at no longer than 4 months after initiating a new treatment and annually thereafter for outpatients; more frequently (monthly to quarterly) for inpatients depending on the agent (with high-risk agents such as clozapine and olanzapine assessed more frequently)
Hyperlipidemia	Lipid panel	At least semi-annually, and more frequently for high risk agents such as clozapine and olanzapine
Triglycerides	Assessed monthly for the first 3 months	Assess annually once treatment is stabilized or more frequently for high-risk agents
Suspected congenital QTc prolongation (family history of fainting or early sudden death)	ECG and serum potassium and magnesium before treatment with thioridazine or pimozide; ECG before treatment with chlorpromazine, ziprasidone, or iloperidone in the presence of cardiac risk factors or concomitant QT-prolonging medications	ECG with significant change in dose of thioridazine, pimozide, and, in the presence of cardiac risk factors for ziprasidone, iloperidone, or addition of other medications (eg, chlorpromazine) that can affect QTc interval; annually for other patients
Hyperprolactinemia	Screening for clinical symptoms of hyperprolactinemia	Screening for symptoms of hyperprolactinemia at each visit until stable, then yearly if treated with an antipsychotic known to increase prolactin
	Prolactin level, if indicated on the basis of clinical history	Prolactin level, if indicated on the basis of clinical history
Extrapyramidal side effects, including akathisia	Clinical assessment of extrapyramidal side effects (dystonia and Parkinsonism)	Clinical assessment of extrapyramidal side effects weekly during acute treatment until antipsychotic dose is stable for at least 2 weeks, then at each clinical visit during stable phase

Tardive dyskinesia	Clinical assessment of abnormal involuntary movements [abnormal involuntary movement scale (AIMS), or similar scale]	Clinical assessment of abnormal involuntary movements every 6 months in patients taking conventional antipsychotics and every 12 months in those taking atypical antipsychotics In patients at increased risk, assessment should be done every 3 months with treatment using conventional antipsychotics and every 6 months with treatment using atypical antipsychotics
Cataracts	Clinical history to assess for changes in distance vision or blurred vision	Annual clinical history to assess for visual changes; ocular examination with visual acuity, cataract screening, and glaucoma screening recommended every 2 years for patients under age 40 and every year for patients over age 40
Therapeutic drug monitoring	Clinical assessment of drug serum levels to ensure they are within therapeutic range	Re-evaluation of serum drug levels, especially in cases where optimal drug efficacy is not obtained or medications known to alter levels are added

Nota: Stahl,2013.

A continuación, se contemplan los pasos a seguir para el tratamiento farmacológico de pacientes con esquizofrenia, según expertos de USA, para el tratamiento de fase aguda y de mantenimiento.

Tratamiento de la fase aguda

Para los pacientes psicóticos agudos que muestran comportamientos agresivos se les debe implementar tratamientos rápidos de emergencia con antipsicóticos atípicos como tratamiento de primera línea cómo los siguientes:

- Emplear un antipsicótico parenteral de acción corta con o sin benzodiazepina parenteral y con o sin un anticolinérgico.
- Usar formulaciones orales de rápida disolución o concentrados orales de antipsicóticos atípicos.
- Utilizar dosis más bajas en individuos con un primer episodio, porque son más sensibles a los efectos secundarios extrapiramidales (EPS) y efectos secundarios metabólicos. Para algunos pacientes, los antipsicóticos convencionales pueden ser la primera opción.

- Use formulaciones inyectables de acción prolongada de medicación oral inicial para pacientes con problemas de adherencia, comportamiento violento o incluso en la esquizofrenia de inicio temprano.
- Para condiciones comórbidas como depresión mayor, utilizar medicamentos complementarios, sin embargo, algunos antidepresivos pueden mantener o exacerbar los síntomas psicóticos.
- Para síntomas como, agitación, agresión, síntomas afectivos u otros síntomas se pueden usar las benzodiazepinas, pueden ser útiles a corto plazo, pero es necesario el control de la dependencia o el abuso; ya que aumenta la mortalidad con el uso del fármaco a largo plazo. Los estabilizadores del estado de ánimo y los betabloqueantes pueden ser útiles para la hostilidad y la agresión
- Considere reducir la dosis de antipsicótico o cambiar a un antipsicótico diferente, para EPS, especialmente distonía y parkinsonismo.
- Se debe considerar una dosificación más alta para pacientes con episodios múltiples, una dosis de mantenimiento más bajas que las dosis de tratamiento agudo, dosis más bajas en ancianos y niños. Espere un mínimo de 3 semanas y un máximo de 6 semanas antes de realizar un cambio importante en el régimen de tratamiento.

Nota: Los antipsicóticos convencionales pueden ser tan eficaces como los antipsicóticos atípicos para el tratamiento de fase aguda. Los antipsicóticos atípicos pueden tener una eficacia superior para tratar los síntomas cognitivos, negativos y afectivos (Stahl,2013).

Algunos datos importantes por considerar de la clozapina es que se debe utilizar en pacientes con tendencias suicidas persistentes, violencia o abuso de sustancias, este fármaco tiende a infrautilizarse en algunos entornos de tratamiento, o se utiliza más tarde de lo recomendado, es decir, después de múltiples fracasos del tratamiento antipsicótico en lugar de solo dos o tres veces, también puede ser superior para los síntomas resistentes al tratamiento (Stahl,2013). El aumento de clozapina con un agente atípico o convencional o la terapia electroconvulsiva (TEC) debe estar realizada mediante una evaluación refractaria al tratamiento que incluye:

- a) Niveles séricos de clozapina
- b) Reexaminar el diagnóstico

- c) Abuso de sustancias
- d) Adherencia al tratamiento
- e) Estresores psicosociales

Tratamiento en fase estable

Si el paciente presenta efectos extrapiramidales como movimientos involuntarios anormales se debe visitar al médico, cada 6 meses para pacientes que toman antipsicóticos convencionales y cada 3 meses para pacientes con mayor riesgo o cada 12 meses para pacientes que toman antipsicóticos atípicos y cada 6 meses para pacientes con mayor riesgo. Si el sujeto presenta mayor peso, se debe calcular el IMC (circunferencia de la cintura) cuando sea posible, cada 3 meses para pacientes ambulatorios y mensual para pacientes hospitalizados (Stahl,2013).

Stahl (2013), menciona que se debe administrar antipsicóticos convencionales o típicos a una dosis cercana al umbral de EPS, los antipsicóticos atípicos se pueden administrar en dosis que son terapéuticas sin inducir EPS. Analizar las ventajas de disminuir la dosis de antipsicóticos frente al riesgo de recaída y diferenciar entre agitación creciente y acatisia, además evaluar síntomas negativos.

En las guías de la Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFSBP), (2012) la elección del antipsicótico surge desde que se creó la risperidona y la olanzapina, recomendando el uso de primera línea de SGA en la fase aguda o en primer episodio, esta recomendación se basó en la tolerabilidad superior del fármaco y la reducción de riesgo de síntomas extrapiramidales, especialmente discinesia tardía, el tratamiento antipsicótico debe estar específicamente adaptado al sufrimiento de cada paciente, los antipsicóticos de primera generación tienen un mayor riesgo de inducir EPS en comparación con los de segunda generación, mientras que el lado metabólico y cardiovascular son efectos que parecen ser más sobresalientes usando SGA.

Sin embargo, ciertos antipsicóticos, por ejemplo, la toridazina, tienen un alto potencial de efectos secundarios cardíacos (p. ej., OTc prolongación) también. Los pacientes de primer episodio de esquizofrenia llevan un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios neurológicos y esto se debe tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con un Antipsicótico. En las guías

se mencionan el tratamiento a utilizar en un primer episodio, el uso de **Haloperidol** en dosis relativamente bajas (5 mg), el cual fue encontrado adecuado para el tratamiento de síntomas cognitivos en ensayos aleatorizados y abiertos años atrás (Hasan, Falkai, Wobrock, Lieberman, Glenthøj, Gattaz, Thibaut, Jürgen y el Grupo de trabajo de la Wfsbp sobre directrices de tratamiento para la esquizofrenia,2012).

Un estudio pequeño, no controlado, investigó la eficacia de **Aripiprazol** para el tratamiento del primer episodio de estos pacientes, en condiciones clínicas de rutina y encontraron que la monoterapia con aripiprazol es eficaz para esta población, dicho estudio confirmado por otro ensayo de etiqueta abierta por Takahashi, et al., 2009. La **Risperidona**, en contraste con el haloperidol, resultó en una mejora similar en los síntomas psicóticos y menos efectos secundarios motores en diferente doble ciego. El grupo Cochrane de esquizofrenia no encontraron una eficacia superior de los SGA frente a los FGA en un primer episodio de esquizofrenia. Sin embargo, EPS más bajos se observaron (uso reducido de anticolinérgicos) en pacientes tratados con risperidona u olanzapina, en comparación con haloperidol y olanzapina porque reveló una mejora superior en psicopatología global (Hasan,2012).

Un dato importante que menciona esta guía son los síntomas negativos, donde se explica la diferencia de un síntoma negativo primario y secundario, ya que el síntoma negativo primario se considera un síntoma central de la esquizofrenia, mientras que los síntomas negativos secundarios son una consecuencia de los síntomas positivos, por ejemplo: atracción debido a ideas paranoicas. Y para los síntomas negativos secundarios se observa en el paciente, extrapiramidalismo, distonía aguda, parkinsonismo inducido por antipsicóticos y discinesia, síntomas depresivos o factores ambientales ej. Sub estimulación social debido a la hospitalización. Para el tratamiento de síntomas secundarios negativos, tanto los FGA como los SGA tienen una eficacia moderada, y para los síntomas primarios negativos, el tratamiento sería con los SGA: amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, pero no con FGA (Hasan,2012).

En el volumen dos de esta guía se habla del tratamiento a largo plazo para estos pacientes, esa guía sigue en proceso de publicación, como lo menciona Hasan (2012), sin embargo, adelantan a los personeros de salud el tratamiento a largo plazo de los antipsicóticos vía oral (figura 27). Donde 1 es DI y son los intervalos de dosis, es decir, dosis diaria 1 o 2 veces al día

etc., 2 Dosis máxima aprobada en muchos países (aprobada por comités nacionales, estas dosis pueden variar entre diferentes países), en la práctica clínica, algunos antipsicóticos se administran a dosis más altas sin evidencia suficiente, siendo este especialmente el caso de los tratamientos a largo plazo.

El aumento de la dosis puede resultar en más efectos secundarios y esto conduciría consecutivamente a una reducción del cumplimiento, es decir a una adherencia terapéutica, 3 Estos antipsicóticos no se han investigado en pacientes con esquizofrenia con un primer episodio, 4 la clozapina no suele introducirse en pacientes con esquizofrenia de primer episodio como tratamiento de primera línea (Hasan,2012).

Figura 27. Tratamiento a largo plazo de antipsicóticos vía oral.

Antipsicótico	Dosis inicial (mg / día)	DI ₁	Primer episodio de dosis objetivo (mg / día)	Varios episodios de dosis objetivo (mg / día)	Dosis máxima (mg / día) ₂
SGA					
Amisulprida	200	(1) - 2	100 - 300	400 - 800	1200
Asenapina ₃	5	1	5 - 10	5 - 20	20
Aripiprazol	5 - 15	1	15 - (30)	15 - 30	30
Clozapina ₄	25	2 - (4)	100 - 250	300 - 800	900
Iloperidona ₃	1-2	2	4 - 16	4 - 24	32
Lurasidona ₃	20 - 40	1	40 - 80	40 - 120	120
Olanzapina	5 - 10	1	5 - 15	5 - 20	20
Paliperidona ₃	3 - 6	1	3-9	3 - 12	12
Quetiapina IR/ XR	50	2/1	300 - 600	400 - 750	750
Sertindol	4	1	12 - 20	12-24	24
Risperidona	1-2	1-2	1 - 4	3 - 10	dieciséis
Ziprasidona	40	2	40 - 80	80 - 160	160
Zotepina	25 - 50	2 - (4)	50 - 150	100 - 250	450
FGA					
Clorpromazina	50 - 150	2 - 4	300 - 500	300 - 1000	1000
Flufenazina	0,4 - 10	2-3	2,4 - 10	10 - 20	20 - (40)
Flupentixol	2 - 10	1-3	2 - 10	10 - 20	60
Haloperidol	1 - 10	(1) - 2	1 - 4	3 - 15	100
Perazina	50 - 150	1-2	100 - 300	200 - 600	1000
Perfenazina	4 - 24	1-3	6 - 36	12 - 42	56
Pimozida	1 - 4	2	1 - 4	2 - 12	dieciséis
Zuclopentixol	2 - 50	1-3	2 - 10	25 - 50	75

Nota: Hasan,2012.

Las guías internacionales brindan la información necesaria para tratar de una manera correcta a los pacientes esquizofrénicos, además recalcan las consecuencias o los efectos adversos a largo plazo de estos fármacos ayudando a los médicos costarricenses a darse una guía distinta para tratar a los pacientes, ya que ellos en el país se rigen principalmente por la LISTA OFICIAL DE MEDICAMENTOS (LOM) y deben adaptar su terapia a lo que la institución tenga.

Fármacos Antipsicóticos y sus efectos secundarios

Hay una tendencia por atacar los síntomas positivos como el objetivo principal del tratamiento, pero los síntomas negativos pueden ser más incapacitante. Es importante diferenciar los primarios síntomas negativos de síntomas negativos secundarios a factores como depresión, ansiedad o medicación

Fármacos de Primera Generación-Típicos

Estos fármacos son llamados también convencionales, son muy efectivos al tratar síntomas positivos como, por ejemplo: delirios, alucinaciones y trastornos del pensamiento, pero por otra parte son menos eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos, como: apatía, embotamiento emocional o anhedonia. Y lo más importante producen importantes efectos adversos extrapiramidales, que encierran a las reacciones distónicas, parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía. Los antipsicóticos típicos presentan una fuerte afinidad por los receptores antagonistas de la dopamina D2 y son más efectivos al equilibrar los problemas psicóticos. La eficacia de estos fármacos se nota más cuando se ocupan de al menos el 60% de los receptores. Pero si superan un 80% hay mayor riesgo de síntomas extrapiramidales (Flores y González, 2019).

Estos fármacos presentan más afinidad por los receptores D2, M1. **El haloperidol** presenta mayor afinidad por D2, por lo que actúa más sobre los síntomas psicóticos y tiene mayor incidencia de SEP. **La Levomepromazina** presenta mayor afinidad por M1, teniendo un efecto más sedativo y una menor incidencia de SEP. Como droga de transición, se puede mencionar la Tioridazina la cuál era una buena opción antes de la proliferación de moléculas atípicas para los pacientes que sufrían de SEP, pero su inconveniente fundamental radicaba en su rango terapéutico bajo, dado por su posibilidad de producir alteraciones cardíacas por encima de cierto nivel (Flores y González, 2019).

Fármacos de Segunda Generación- Atípicos

Estos nuevos antipsicóticos han buscado obtener la eficacia de la clozapina en el tratamiento de las psicosis, de la esquizofrenia resistente y de los síntomas negativos, pero sin provocar la agranulocitosis.

Clozapina

Al hablar de este medicamento es importante conocer la definición de resistencia al tratamiento, generalmente se define como síntomas positivos continuos después de ensayos de al menos dos diferentes antipsicóticos en dosis moderadas. La clozapina puede ser un agente muy eficaz para algunos pacientes que no responden a otros medicamentos antipsicóticos, lo ideal sería que la resistencia sea identificada temprano (dentro de los primeros 6 a 12 meses) y así comenzar el tratamiento con clozapina sin demora, para minimizar los efectos adversos que se desarrollan, siendo el único antipsicótico que ha demostrado reducir el comportamiento suicida en personas con esquizofrenia. Este fármaco provoca una alta eficacia antipsicótica, una baja incidencia de efectos extrapiramidales, pero una agranulocitosis desarrollada en pacientes que no tienen monitoreos de leucocitos (Galletly, et al., 2016).

Risperidona

Se cree que la risperidona es más eficaz que los neurolépticos clásicos sin embargo no hay suficientes estudios aún ya que tiene algunas ventajas sobre el haloperidol en cuanto al alivio limitado de algunos síntomas y el perfil de efectos secundarios es más aceptable para los pacientes con esquizofrenia tal vez por la escasa sedación que produce, a pesar de su tendencia a incrementar el peso (Lobo y De la Mata, 2011).

Olanzapina

La alta afinidad por los receptores H1 de la histamina determina más el perfil de los efectos secundarios que los terapéuticos, como la sedación y probablemente el incremento de peso, su afinidad por los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 es alta, aunque menor que la clozapina, lo que podría implicar menos problemas cardiovasculares, sin embargo algunos estudios mencionan que hay pocas diferencias entre olanzapina y otros antipsicóticos típicos o atípicos en relación al pronóstico, pero que sí existen en el perfil de efectos secundarios ya que hay baja incidencia de SEP, pero un enorme aumento de peso y es menos sedante que la clorpromazina y el haloperidol (Lobo, 2011).

Quetiapina

Se caracterizan por una actividad no selectiva sobre múltiples receptores (D1, D2, 5HT1a, 5HT2a, H1, α_1 y α_2) con una mayor afinidad relativa por receptores 5HT2 que por los D2, lo que explicaría su menor tendencia a producir SEP, su eficacia sobre los síntomas negativos fue menos

consistente y no superior a los clásicos, por tener una alta tasa de abandono en los ensayos clínicos y además una corta duración no se pueden hacer conclusiones clínicas sobre su importancia, además es un fármaco caro y antes de poder recomendar su uso de forma general son necesarios más datos de ensayos clínicos con muestras de pacientes más grandes (Lobo, 2011).

Ziprasidona

Este fármaco produce menos SEP que el haloperidol, pero tiene mayor tendencia a causar náuseas y vómitos, al tener menos datos clínicos sobre su utilidad no se pueden recomendar para el tratamiento de la esquizofrenia con pacientes que tengan más síntomas negativos. El efecto adverso de las náuseas y vómitos hay que tenerlo en cuenta ya que puede afectar al cumplimiento del tratamiento. Como se menciona anteriormente no hay estudios que informen de los efectos de la ziprasidona comparada con otros neurolépticos atípicos, así que no se pueden hacer recomendaciones sobre las ventajas y desventajas de este fármaco respecto a otros nuevos antipsicóticos (Lobo, 2011).

Amisulprida

Si es utilizada a dosis altas tiene un efecto antipsicótico similar a los típicos, pero no ofrece ventajas en cuanto a su eficacia y puede considerarse su uso en pacientes que presentan SEP intolerables o incontrolables durante el tratamiento con antipsicóticos típicos. A dosis bajas la amisulprida produce una reducción de los síntomas «negativos» de la esquizofrenia, sin embargo, los síntomas negativos son heterogéneos, a veces son secundarios a tratamientos neurolépticos previos poniendo a duda la eficacia de este fármaco, creyendo que al suceder un cambio a amisulprida tras un período de lavado insuficiente, es el que mejora el estado clínico del paciente (Lobo, 2011).

Zotepina

Es un antipsicótico tan efectivo como el haloperidol para los síntomas positivos y podría ser más eficaz que este para los negativos, aunque no se han encontrado claras diferencias con el resto de los atípicos, parece producir menos SEP que los antipsicóticos clásicos, no obstante, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados, a largo plazo, bien planificados, dirigidos y publicados que confirmen estos hallazgos.

De manera general para los antipsicóticos atípicos, tanto el perfil de los efectos secundarios y de las dosis se basan en resultados obtenidos de ensayos clínicos obtenidos en varones, en mujeres la tasa es menor, esto se debe a que las mujeres demandan dosis menores de antipsicóticos, y científicamente se cree que esto se debe a las hormonas sexuales femeninas, esto sucede sólo con algunos antipsicóticos. No todos los antipsicóticos de segunda generación bloquean los mismos receptores, ni con la misma intensidad entonces los fármacos que producen mayor aumento de peso son los que producen mayor antagonismo en los receptores (Flores,2015). Entre los efectos secundarios que pueden dar estos fármacos son:

- ✓ **La resistencia a la insulina:** que puede desencadenar hiperglucemia, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemias, relacionado con un perfil lipídico aterogénico (aumento del colesterol LDL y de las concentraciones de triglicéridos y disminución del colesterol HDL).
- ✓ **Obesidad (riesgo metabólico)**
- ✓ **El intervalo QTc**
- ✓ **Efectos sobre la prolactina**
- ✓ **Aparición de sintomatología extrapiramidal.**

Cómo se observó anteriormente cada país tiene sus guías farmacológicas o se basan en alguna guía de otro país, varios expertos de nuestro país toman de referencia las guías internacionales sin embargo en nuestro país, la CCSS utiliza la LOM, ellos para la prescripción de medicamentos.

Para una opinión de los expertos nacionales se realizó una entrevista (Anexo 1) a cuatro doctores especializados en psiquiatría, es decir psiquiatras, que laboran en esta institución.

En la pregunta #1 se les consultó a los especialistas sobre el tratamiento antipsicótico utilizado cuando un paciente llega con una crisis esquizofrénica y se logra observar la concordancia de los cuatro expertos al recetar Haloperidol IM para una crisis esquizofrénica, donde la Dra. Cascante y el Dr. Rodríguez explican que este medicamento es utilizado cuando los pacientes llegan con grado de agitación alto, al centro médico y que la dosis del medicamento es una ampolla cada ocho horas. Como segunda alternativa ellos mencionan la Olanzapina IM, el cual es un fármaco recientemente adquirido por la CCSS y es utilizado para crisis agudas o de emergencia, además la Dra. Cascante indica que es muy usada para evitar la hetero y auto lesión.

Dos de los expertos el Dr. Leitón y el Dr. Rodríguez comentan otras alternativas fuera de la caja como Aripipazol y la combinación de estos antipsicóticos con benzodíacepinas como clonazepam y diazepam, de igual manera cómo lo recomiendan las guías internacionales. Si el paciente presenta un grado de agitación menor es decir que no hay ningún tipo de agresión, el doctor Cascante recomienda la Risperidona oral porque tiene menos efectos extrapiramidales y el Dr. Leitón afirma que es la mejor alternativa por la misma razón.

Las guías internacionales se apegan al concepto de utilizar sólo antipsicóticos de segunda generación, y los expertos en Costa Rica demuestran que también prescriben Risperidona como se menciona en ellas, sin embargo, en Costa Rica los psiquiatras deben apegarse a lo que la LOM pueda ofrecer, cómo por ejemplo con el Haloperidol, que es beneficioso por ayudar con los síntomas psicóticos y perjudicial por la incidencia de SEP.

Cabe destacar el aporte del Dr. Rodríguez ya que busca la manera de contrarrestar el efecto secundario producido por el Haloperidol (la distonía aguda) con antihistamínicos y la utilización de antipsicóticos de depósito como el Aripipazol por parte del Dr. Leitón, tomando en cuenta que este fármaco no está incluido en la LOM y que se tendría que conseguir en las farmacias comunitarias o en otros países. Orus y Aceituno (2016,) explican que los antipsicóticos de depósito han sido utilizados generalmente en pacientes que padecen esquizofrenia crónica con problemas de adherencia a antipsicóticos orales.

En la pregunta #2 se le consultó a los psiquiatras el tratamiento utilizado cómo primera línea para pacientes con esquizofrenia a nivel crónico, los 4 expertos estuvieron de acuerdo que el fármaco que se debe utilizar nivel crónico son los antipsicóticos atípicos, en especial la Risperidona vía oral ya que lo recomiendan las guías internacionales afirmó la Dra. Cascante, ya que es el único fármaco atípico que hay en la caja menciona el Dr. Leitón y que además recomienda usar Aripipazol si existiera alguna contraindicación con Haloperidol.

El Dr. Rodríguez mencionó que también se puede utilizar Haloperidol, por vía oral a una dosis menor que la de los pacientes que llegan en crisis, además indica que otros fármacos que se utilizan con antipsicóticos son perfenacina y clorpromazina prefiriendo la clorpromazina por su efecto sedativo al igual que la Levomepromazina y la Trifluoperazina. El Doc. Leitón concuerda con el Doc. Rodríguez para utilizar estos medicamentos, pero explican que los fármacos de primera generación son utilizados en caso de alguna contraindicación y por último la Dra.

Shedden también recomienda la Olanzapina al igual que el Dr. Leitón y el Aripiprazol a nivel privado.

En las respuestas de la pregunta #3, cuales efectos secundarios son los más frecuentes, al utilizar el tratamiento de primera línea y cuál es el primer efecto que más les sucede, los expertos coincidieron en que los efectos secundarios que más se notan en los pacientes son los extrapiramidales producidos por ambos antipsicóticos, pero en menos cantidad por los de segunda generación, un ejemplo de ello es la Risperidona la cuál produce menos efectos extrapiramidales, pero aumenta en los síndromes metabólicos, es decir el aumento del peso cómo lo menciona de igual manera todos los expertos, para ellos, este es el efecto que sucede de primer lugar, lo que lleva a los pacientes a tener una hiperglicemia y una dislipidemia.

Otros efectos secundarios importantes los menciona la Dra. Cascante, al comentar que el efecto sedativo puede usarse a favor del paciente para que pueda dormir mejor y que en la mujer sucede amenorrea por el aumento de la prolactina, la hiperprolactinemia también es mencionada por Sheddan. El Dr. Rodríguez a diferencia de la Dra. Cascante, indica que el efecto sedativo es un efecto negativo, ya que los pacientes empiezan a tener más inactividad y eso puede llevarlos al sedentarismo y consiguientemente un aumento de peso. A largo plazo al utilizar Risperidona y Clozapina en la CCSS y Olanzapina en farmacias comunitarias y hospitales privados producirán un efecto metabólico, por ejemplo: el aumento de peso producido por trastornos de los metabolismos de los lípidos, de la glucosa, parámetros que se deben monitorear continuamente, según el médico lo indique.

A pesar que sólo se realizaron cuatro entrevistas a expertos nacionales, la incidencia en Costa Rica es a seguir las guías internacionales ya que efectivamente se utilizan algunos medicamentos que se mencionan en las guías, pero con la limitante de adaptarse a lo que hay en el país, además las respuestas de los psiquiatras entrevistados tienen fundamentos científicos ya que hay varios estudios como los de Leiva y Laverde (2012) donde hablan de los efectos secundarios de los antipsicóticos y datos importantes que nos llevan a conocer en realidad sobre esta enfermedad y su tratamiento.

El farmacéutico al saber distinguir los fármacos antipsicóticos utilizados como primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia en situaciones de crisis o en pacientes crónicos y sus respectivos efectos secundarios denota su importancia

Otro efecto adverso importante, que no es mencionado por los médicos entrevistados fue la disfunción sexual tal y cómo lo menciona Martín, Acuña, Labrador, Blanco y Casas (2018) donde muestra la presencia de disfunción sexual en estos pacientes y cómo se ve afectada su calidad de vida, aunque su interés por la sexualidad no es distinto al de las personas sanas, los pacientes esquizofrénicos también señalan como principal motivación para la actividad sexual la búsqueda de amor y ternura. Las preguntas sobre su sexualidad se vuelven escasas y el problema se complica porque el número de pacientes que comunica espontáneamente esta disfunción es pequeño y escasa, es menos del 38% de los sujetos según los estudios.

Al ser la disfunción sexual una de las principales causas de incumplimiento del tratamiento antipsicótico, con una prevalencia en algunos estudios de un 41% de hombres y 15% de mujeres los cuales interrumpieron la toma de los fármacos por esa causa, se le atribuye este efecto secundario a la hiperprolactinemia por su antagonismo de los receptores postsinápticos D2 provocado por la mayoría de antipsicóticos clásicos. Los nuevos antipsicóticos, los de segunda generación, aun teniendo un diferente mecanismo de acción, también afectan al paciente con disfunción sexual. Sin embargo, algunas revisiones recientes sobre este tema evidencian una mejoría de la hiperprolactinemia y de la disfunción sexual con antipsicóticos de segunda generación como Quetiapina y especialmente Aripiprazol, los cuales lamentablemente no se obtienen en nuestro país (Martín, et al., 2018).

En este estudio clínico el cual fue realizado por Martín, et al., (2018) donde 57 pacientes participaron, un 80% de pacientes con esquizofrenia padecían algún grado de disfunción sexual, y sólo un 30% de los pacientes comunicó naturalmente este problema, se demuestra la prevalencia y severidad de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia ambulatorios en monoterapia con antipsicóticos de segunda generación por ejemplo con la risperidona, la cuál es alta.

Pese a existir diferencias significativas en la hiperprolactinemia y existencia de síndrome metabólico según el antipsicótico recibido, ni la prolactina ni las alteraciones metabólicas parecen influir en la disfunción sexual, se necesitan más evidencias para poder determinar 100% que la hiperprolactinemia y el síndrome metabólico son la causa principal, ya que el estudio también obtuvo resultados importantes al comparar factores cómo la edad, vivir sin pareja ya sea solteros o divorciados y la presencia de la depresión, se llega a la conclusión de que la disfunción sexual en la esquizofrenia es causada por una compleja asociación de factores (Martín, et al., 2018).

Un estudio realizado en la Unidad de Salud Mental del Hospital Universitario de Neiva, en Colombia nos afirma que esta problemática de los efectos secundarios por el uso de antipsicóticos no involucra a unos cuantos países, sino que es algo más allá a nivel mundial. En ese país el 40.1% de colombianos ha sufrido un trastorno mental en un determinado momento de su vida, de los cuales una proporción podría cursar con situaciones psicóticas donde se necesite realizar un manejo con antipsicóticos, ya que el porcentaje al utilizar antipsicóticos en una unidad psiquiátrica de ese país puede llegar a ser de un 80%, siendo más frecuente el uso de antipsicóticos atípicos y las reacciones adversas relacionadas con el uso de haloperidol se presentan entre el 39,3% y el 40,5% (Leiva y Laverde, 2012).

El estudio realizado en esta unidad consistió en observar durante 2 meses a los pacientes hospitalizados en la Unidad de Salud Mental, donde se iba documentando en Excel 2010 aquellos pacientes que presentaban una RAM. Los medicamentos antipsicóticos que fueron administrados a los pacientes eran: haloperidol, levomepromazina, clozapina, quetiapina, olanzapina y risperidona. En ese periodo existieron 118 pacientes los cuales recibieron algún tipo de antipsicótico, 22 pacientes de esos 118 presentaron reacciones adversas, lo que tenía una equivalencia del 18% de la población total (Leiva, 2012).

De los 22 pacientes registrados se documentaron 39 casos de Reacciones Adversas, lo que correspondía al 33% de casos sobre el total de la población estudiada, las cifras quizás no concuerdan, pero eso se debe a que se observaron casos donde un mismo paciente presentó más de un tipo de reacciones adversas, en ocasiones un paciente presentaba 3 tipos de RAM asociadas al uso de haloperidol (acatisia, sialorrea, distonía). Otra cosa impactante del estudio fue la edad, ya que 13,6% de esos pacientes eran adolescentes de 15 de años y el 4.5% adultos de 68 años, en la clasificación por géneros se observó una distribución equitativa donde, el 50% correspondió al género masculino y el 50% al género femenino (Leiva, 2012).

En las siguientes figuras se podrán apreciar los resultados detallados de los 39 casos documentados, en la tabla 1,2,3 se encontrará la descripción de los antipsicóticos relacionados con casos de reacciones adversas y en la figura #4 se observan las reacciones adversas provocadas por los antipsicóticos en los pacientes hospitalizados.

Figura 28. Descripción del Haloperidol y sus reacciones adversas.

Haloperidol	Total casos de RAM 35 (89,7%)
Vía de administración observada en aparición de RAM:	
Intramuscular	29 (83%)
Oral	6 (17%)
Dosis por vía Intramuscular observada en aparición de RAM :	
5mg	23 (79,3%)
10mg	4 (13,7%)
15mg	2 (7%)
Dosis por vía Oral observada en aparición de RAM:	
30mg	4 (66,6%)
Indeterminado	2 (33,4%)
Tiempo entre la administración del medicamento y la aparición de RAM por vía Intramuscular:	
2°-3° día	14 (48,3%)
4°-30° día	8 (27,6%)
12<24hrs	6 (20,7%)
<12 hrs	1 (3,4%)
Tiempo entre la administración del medicamento y la aparición de RAM por vía Oral:	
25 días	2 (33,33%)
53 días	2 (33,33%)
4 años	2 (33,33%)
Antipsicótico asociado:	
Clozapina oral	14 (40%)
Ninguno	12 (34,2%)
Levomepromazina	5 (14,3%)
Olanzapina	2 (5,7%)
Quetiapina	2 (5,7%)

Nota: Leiva, 2012.

Figura 29. Descripción del Clozapina y sus reacciones adversas.

Clozapina	Total casos de RAM 3 (7,7%)
Vía de administración observada en aparición de RAM:	
Oral	3 (100%)
Dosis observada en aparición de RAM:	
100 mg	2 (66,66%)
400 mg	1 (33,33%)
Tiempo entre la administración del medicamento y la aparición de RAM por vía oral:	
1-5 días	2 (66,66%)
< 20 días	1 (33,33%)
Antipsicótico asociado	
Haloperidol intramuscular	1 (100%)
Tipo de reacción adversa:	
Estreñimiento	1 (33,3%)
Sialorrea	1 (33,3%)
Hiperactividad sexual fem.	1 (33,3%)

Nota: Leiva, 2012.

Figura 30. Descripción de la Risperidona y sus reacciones adversas.

Risperidona	Total casos RAM 1 (2,6%)
Vía de administración observada en aparición de RAM:	
Oral	1 (100%)
Dosis observada en aparición de RAM:	
2 mg	1 (100%)
Tiempo entre la administración del medicamento y la aparición de RAM por vía oral:	
11 días	1 (100%)
Antipsicótico asociado:	
Clozapina oral	1 (100%)
Tipo de reacción adversa:	
Estreñimiento	1 (100%)

Nota: Leiva, 2012.

Figura 31. Reacciones adversas provocadas por los antipsicóticos en los pacientes hospitalizados.

RAM	Número de casos	RAM definitiva	RAM probable	RAM posible	RAM dudosa
Distonía	19		19		
Sialorrea	4		3	1	
Acatisia	4		4		
Bradicinesia	3		3		
Estreñimiento	3			1	2
Discinesias tardías	2		2		
Temblor de reposo	1		1		
Parkinson leve	1		1		
Galactorrea	1		1		
Hiperactividad sexual	1			1	

Nota: Leiva, 2012.

Al realizar una comparación de los estudios anteriormente descritos con los criterios propuestos en las entrevistas realizadas a los expertos costarricenses fue posible evidenciar que el Haloperidol presenta 35 casos de RAM en este estudio colombiano, y que 29 casos son por Haloperidol intramuscular cuando un paciente llega a un centro hospitalario con una crisis aguda y que de igual manera el Haloperidol IM se convierte en Costa Rica en una de las principales alternativas cómo lo expresan los expertos entrevistados, es decir que le provocan también a nuestros pacientes estos efectos secundarios.

La clozapina provocó RAM en 3 pacientes lo cuál puede ser bueno, porque se puede llegar a creer que produce menos efectos que el haloperidol lo cuál sería un concepto erróneo ya que es un antipsicótico utilizado en menor cantidad porque no es una alternativa en una crisis aguda, además es el primer fármaco en producir un aumento de peso en comparación a los demás y una desregulación de la glicemia, además si vemos la figura de la Clozapina tiene un fármaco asociado el cuál es el Haloperidol, es decir antes de utilizar este fármaco se utiliza Haloperidol lo que provoca una doble respuesta de efectos secundarios. Sin embargo, es importante recalcar que la clozapina es eficaz en el 50% - 60% de los casos de esquizofrenia refractaria, es decir cuando los pacientes empiezan a generar resistencia al tratamiento.

Otro factor importante que se debe considerar es la polifarmacia cómo lo logran evidenciar Bojórquez, Arévalo, Castro, Ludowieg y Orihuela (2017), ya que el promedio hallado en el estudio de utilización de psicofármacos por paciente durante la hospitalización fue 4,7 % de medicamentos, donde algunos pacientes recibieron tres o más fármacos en su tratamiento, mientras que otros recibieron cinco o más; cual llama la atención porque no hay suficientes estudios comparativos en psiquiatría respecto a este tema lo que respaldaría el uso de monoterapia antipsicótica debido a que aporta un mejor equilibrio entre riesgos y beneficios en el tratamiento de primera línea de la esquizofrenia y además el uso de farmacogenética se vería más evidenciado y justificado.

OBJETIVO 2. Demostrar cómo los estudios farmacogenéticos identifican aquellos marcadores que actúan como predictores de los tratamientos que producirán menos efectos secundarios para la reducción de algunos efectos secundarios.

En el artículo de Heimann (2014) han seleccionado estudios y guías investigadas donde determinaron aspectos referentes a la toma de decisión de antipsicóticos en la esquizofrenia cómo por ejemplo qué fármacos elegir, qué dosis usar, cuánto tiempo esperar antes de cambiar de fármaco, todos esos aspectos en primeros episodios y en casos de resistencia. Ellos se enfocaron en particular al tratamiento de la fase aguda, donde uno de esos estudios resulto sorprendente, ya que hubo un hallazgo sobre la calidad de la prescripción antipsicótica de un 62% en pacientes ingresados y un 29% en los ambulatorios los cuales se supervisaron correctamente y se descubrió que los porcentajes suceden por distintos factores, como, por ejemplo, la interrupción del tratamiento (Heimann, 2014).

Para el análisis farmacogenético se tomó en cuenta únicamente los medicamentos utilizados por los psiquiatras de la CCSS: Risperidona, Olanzapina, Clorpromazina, Perfenazina, además los expertos se basan en las guías internacionales y en estudios científicos como los mencionados en el artículo de Heimann (2014). (Las interrupciones se midieron por ineficacia o por efectos secundarios). Es importante destacar que los estudios científicos que más han realizado son con la Risperidona, por ser uno de los fármacos de segunda generación más utilizado.

Tabla 8. Estudios de tratamientos con antipsicóticos.

Estudio	Significado de siglas	Características	Resultados
CATIE fase 1	Clinical Antipsychotic Trial for Intervention Effectiveness, del National Institute of Mental Health (o NIMH) estadounidense..	*1.490 esquizofrénicos *Recibieron aleatoriamente risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o perfenazina * Entre los años 2001 y 2004.	Interrupciones totales un 74%. Divididas de la siguiente manera un 64% con olanzapina, 74% con risperidona, 75% con perfenazina. La olanzapina presentó más alteraciones metabólicas, la menos abandonada en general y la menos abandonada por ineficacia. La perfenazina no era globalmente peor tolerada que quetiapina, risperidona o ziprasidona. La causa más frecuente de interrupción era el sobrepeso con olanzapina, y efectos extrapiramidales con perfenazina.
EUFEST	European First Episode Schizophrenia, es un estudio no ciego encargado por los	*.498 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia *Recibieron aleatoriamente	Interrupciones: Haloperidol 72% y olanzapina 33%. Con haloperidol una sintomática global

	laboratorios AstraZeneca, Pfizer, Sanofi-Aventis que se llevó a cabo en Europa e Israel.	haloperidol, quetiapina, ziprasidona, amisulprida u olanzapina.	menor. Más efectos extrapiramidales con haloperidol y más aumentos de peso con olanzapina.
En 2009 Stefan Leucht publicó un metaanálisis de 150 estudios.		*21.533 casos, *Se comparaba eficacia de antipsicóticos típicos y atípicos: eficacia global, síntomas positivos, negativos y depresivos, recaídas, calidad de vida, efectos secundarios, extrapiramidales, sobrepeso y sedación.	Comparación de la eficacia de los antipsicóticos típicos: 1. Clozapina y olanzapina lo son sobre síntomas positivos y negativos, 2. Risperidona mostraba eficacia global igual que los típicos en estudios no financiados por la industria, pero aumentada en los financiados, y los resultados de la olanzapina no estuvieron afectados por ningún factor financiero. Efectos secundarios extrapiramidales: Haloperidol provocó más que el resto de los atípicos, olanzapina y risperidona mostraron mejor

			<p>perfil por ser de segunda generación. Olanzapina, y risperidona produjeron mayor ganancia de peso que haloperidol. Clozapina y quetiapina eran más sedantes que haloperidol. De los atípicos únicamente la clozapina fue más sedante que los típicos de baja potencia</p>
--	--	--	--

Nota: Heimann, 2014

Una vez analizado todos los fármacos antipsicóticos para una reducción de los efectos secundarios, se retoman los principales efectos secundarios en las siguientes figuras.

Figura 32. Efectos secundarios atípicos

		Clásicos Incisivos	Clásicos Sedante	Clozapina	Risperidona	Olanzapina
SNC	<i>Parkinsonismo</i>	+++	+	0	0 a ++	0
	<i>Acatisia</i>	+++	+	0	0 a ++	0
	<i>Discinesia tardía</i>	+++	+++	0	?	?
	<i>Convulsiones</i>	0	+	+++	0	0
	<i>Sedación</i>	+	+++	+++	+	+
Cardio-vasculares	<i>Hipotensión ortostática</i>	+	+++	0 a +++	+	+
	<i>Cambios ECG. Alargamiento QTc</i>	0 ^b	+	0	0 a +	0
Otros	<i>Síndrome neuroléptico maligno</i>	+	+	+	+	?
	<i>Incremento transaminasas</i>	0	+	0 a +	0 a +	0 a +
	<i>Anticolinérgicos</i>	+	+++	+++	0	+
	<i>Agranulocitosis</i>	0	0	+++	0	0
	<i>Incremento de prolactina</i>	+++	+	0	0 a ++	0
	<i>Incremento de peso</i>	+	+	+++	+	+++
	<i>Náuseas y vómitos</i>	0	0	0	0	0
<i>Cambios función tiroidea</i>	0	0	0	0	0	

Nota: Lobo, 2011.

Figura 33.Efectos secundarios típicos.

Medicamento	Sedación	SEP
Clorpromazina	+++	+
Levomepromazina	+++	+
Perfenazina	++	++
Trifluoperazina	+	++++
Haloperidol	+	+++

Nota: Lobo, 2011.

La respuesta de un fármaco depende de los factores farmacocinéticos y farmacodinámicos, lo cual se debe contemplar genéticamente, ya que existen genes farmacocinéticos y farmacodinámicos también, si se habla de los factores genéticos farmacodinámicos se encuentran estudios donde los genes que más se han estudiado son las variantes en los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, con la farmacogenética se puede estudiar la influencia de los factores genéticos sobre la actividad de un fármaco, su transporte y su metabolismo.

Sin embargo, para este objetivo #2 se tomarán en cuenta los genes farmacocinéticos y el CYP2D6 porque es el citocromo que más estudios tiene y porque se involucra más con los

efectos adversos de interés, los distintos CYPs en el metabolismo de los antipsicóticos más utilizados se encuentran a continuación:

Figura 34. CYPs en el metabolismo de los antipsicóticos más utilizados.

Antipsicótico	Vía del Complejo Citocromo P450
Ziprasidona	CYP3A4
Risperidona	CYP2D6
Olanzapina	CYP1A2
Quetiapina	CYP3A4
Haloperidol	CYP3A4, CYP2D6
Clozapina	CYP1A2

Nota: Gesteira, et al., 2010.

Cinéticamente hablando para que los estudios farmacogenéticos se puedan llevar a cabo es necesario conocer del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) el cual está codificado por un gen altamente polimórfico, con más de 70 alelos y 130 variantes génicas y aunque tiene bastantes variantes este citocromo para este objetivo sólo será importante centrarse en sus cuatro polimorfismos (*3, *4, *5, *6) los responsables de la mayoría de alelos inactivos con un 98%, pero en la población caucásica (Espinosa, Fortea, Oriolo, González, Brunet, Fortuna, Parellada, 2017).

Cuando se logra descubrir en los estudios los pacientes esquizofrénicos portadores de esos alelos se notará la inactividad enzimática y con eso los metabolizadores lentos (ML) para los sustratos de CYP2D6, lo cual tiene una marcada importancia ya que el citocromo CYP2D6 es la principal vía metabólica de casi el 40% de los antipsicóticos que participa en la fase I del metabolismo de estos fármacos, por ejemplo: clorpromacina, perfenacina, haloperidol y también los antipsicóticos atípicos risperidona, aripiprazol y olanzapina. Los antipsicóticos que son metabolizados por CYP2D6 tienen diferentes polimorfismos que pueden influir en los niveles de fármaco y la presencia de efectos secundarios (Espinosa, 2017).

Este citocromo presenta un genotipo llamado ML CYP2D6 el cual tiene una alta toxicidad, ya que presentan mayor concentración sanguínea de fármaco a una misma dosis de

perfenacina, haloperidol, risperidona y aripiprazol, es decir si se tienen dos pacientes con esquizofrenia y ambos pacientes se les administra una dosis igual del antipsicótico el que tenga el genotipo ML CYP2D6 con el alelo correspondiente, tendrá más concentración en su organismo a causa de poseer ese genotipo por lo consiguiente tendrá mayor probabilidad de presentar efectos adversos (EA) con antipsicóticos (Espinosa, 2017).

Espinosa (2017) menciona en su artículo que los pacientes con este perfil farmacogenético presentan una mayor tasa de EA dosis-dependiente, principalmente síntomas extrapiramidales y discinesia tardía, lo que nos lleva a un incumplimiento terapéutico, mayores costes y hospitalizaciones más prolongadas. Entre los estudios se ha demostrado que los sujetos con las variantes alélicas ML CYP2D6 *3 y *4 podrían presentar mayor incremento del IMC por olanzapina. Estas diferencias en la actividad enzimática de CYP2D6 podrían predecir la tolerabilidad farmacológica con mayor especificidad que monitorizar los niveles sanguíneos de cada paciente (Espinosa, 2017).

Al implementar en los países la farmacogenética previa, antes de prescribir el tratamiento se podrían reducir los EA en un 10-20% y mejorar la eficacia en un 10-15% y consecuentemente una mejor adherencia terapéutica. Después de evidenciarse estos estudios farmacológicos los expertos han establecido recomendaciones preliminares para la dosificación de estos pacientes, sugiriendo que los pacientes ML CYP2D6 homocigotos deberían recibir un 30% de las dosis estándar de perfenacina, 60% de olanzapina, un 50% de haloperidol, una dosis máxima de 10mg/día de aripiprazol y dosis mínimas de risperidona, o seleccionar un fármaco alternativo como flufenacina, quetiapina, clozapina o ziprasidona (Espinosa, 2017).

A nivel farmacogenético el CYP2D6 tiene una característica que lo hace interesante, existe una correlación casi perfecta entre el genotipo y la actividad metabólica de la enzima, donde se diferencian cuatro fenotipos predictivos, dependiendo de la combinación de alelos presentes en un paciente (Gesteira, Barros, Martín, Pérez, Cortés, Baiget y Carracedo, 2010).

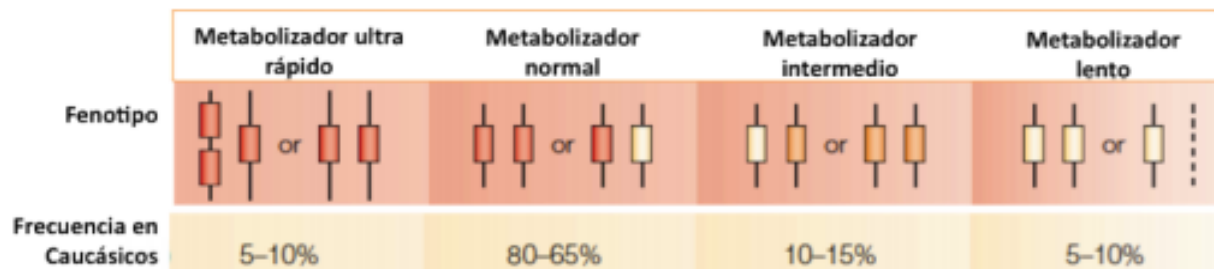
Tabla 9.Fenotipos predictivos.

Metabolizadores	Número de Genes	Características
Extensivos (EMs)	Poseen una a dos copias activas del gen.	La mayor parte de individuos lo tienen.
Intermedios (IMs)	Una copia inactiva y otra con actividad reducida.	
Pobres, Deficientes o Lentos (PM)	No hayan heredado ninguna copia activa del gen, bien por que posean dos copias de un enzima defectivo con actividad disminuida.	Patrón que se asocia con más frecuencia, con la aparición de efectos adversos.
Ultrarrápidos (UM)	Más de dos copias activas del gen. Se han detectado en los alelos *1, *2, *4, *10 y *35.	Presentan mayor cantidad del enzima, incrementará el metabolismo de toda sustancia que utilice la vía del CYP2D6. catalizan de forma mucho más efectiva la mono oxidación del fármaco, éste dispone de menos tiempo para ejercer su acción puesto que será degradado rápidamente. A dosis normales, un paciente UM tendrá una pobre respuesta terapéutica.

Nota: Gesteira,2010

En la siguiente figura, los alelos funcionales están representados en rojo; en naranja, los alelos con actividad reducida; y en amarillo, los alelos nulos, la línea discontinua indica la deleción del alelo.

Figura 35. Fenotipo para los polimorfismos de CYP2D6.



Nota: Roblejo, 2016.

Los fármacos en general no sólo los antipsicóticos tienen distintos CYPs que se ven implicados en el metabolismo. En el caso de la Risperidona el citocromo CYP2D6 pertenece a su metabolismo realizando la conversión de Risperidona a 9-Hidroxi-Risperidona, como se menciona anteriormente los fenotipos predictivos son diferentes para cada individuo por lo que Gesteira et al (2010) menciona que los individuos que consumen Risperidona y presentan un metabolizador PMs presentan concentraciones altas Risperidona y bajas de 9-Hidroxi-Risperidona.

Bork y colaboradores en su estudio realizado comprobaron cómo este gen estaba en el metabolismo de este antipsicótico, donde cinco pacientes PMs desarrollaban efectos secundarios, en otro estudio realizado los años siguientes analizaron a 554 pacientes tratados con Risperidona, y se demostró que los pacientes PMs poseían un riesgo tres veces mayor de desarrollar efectos adversos que los individuos EMs o IMs, Además, se demostró que los pacientes con un genotipo PM tenían seis veces más probabilidades de abandonar ese tratamiento que los EMs (Gesteira et al., 2010).

Roblejo (2016) comenta que la determinación de un antipsicótico y una dosis óptima para un determinado paciente sucede por el método ensayo-error y que los estudios farmacogenéticos llegaron a cambiar eso. En este artículo se visualiza una concordancia entre autores ya que Roblejo al igual que Gesteira encuentra en su investigación que los estudios farmacogenéticos sugieren que los pacientes con una capacidad metabólica disminuida determinada genéticamente, pueden alcanzar concentraciones plasmáticas de los antipsicóticos muy elevadas, que se pueden asociar con los efectos adversos, donde se ha relacionado también al CYP2D6 con el fenotipo PM con un exceso de sedación, hipotensión postural, efectos autonómicos y signos extrapiramidales.

Estos resultados se justifican porque se observa en los estudios que los PM del CYP2D6 presentan concentraciones plasmáticas mayores de los antipsicóticos y un mayor riesgo de sufrir efectos adversos inducidos por el tratamiento con esos fármacos, especificando a los síntomas extrapiramidales al estar involucrados con ese genotipo, sin embargo, no se ha encontrado una predisposición significativa con la severidad y con el riesgo de sufrir discinesia tardía dependiente del tratamiento antipsicótico en los pacientes PM para la enzima CYP2D6. Para la eficacia del tratamiento antipsicótico se observó un menor efecto terapéutico con el aumento del número de genes CYP2D6 activos, es decir los individuos con metabolizadores ultrarrápidos. Otras publicaciones sugieren una posible relación entre la resistencia al tratamiento con el CYP2D6 (Robledo, 2016).

Franch (2014), comenta en su tesis que algunos efectos secundarios de los antipsicóticos han sido estudiados, unos con más importancia como la discinesia tardía, el aumento de peso y el síndrome metabólico y otros con menos estudios, como la agranulocitosis, el síndrome neuroléptico maligno y otras reacciones adversas. Ella explica en su tesis al igual que los demás autores en sus artículos, cada gen y polimorfo tanto farmacodinámico como farmacocinético que afectan a los pacientes con efectos secundarios, los cuales se detallan más ordenadamente en la Figura 29.

Entre esas descripciones cabe destacar que el estudio de los alelos PM *3 y *4 del gen del CYP2D6 reveló un incremento de índice de masa corporal en los sujetos que presentaron la variante de riesgo, que fue explicado por un metabolismo lento, que podría aumentar las concentraciones de psicofármacos en el organismo y exponer a los pacientes a mayores ganancias de peso. Otro estudio revela que en la población española se calcula un porcentaje de PM para la variable *4 de entre el 13,8 y el 16,5% y de entre el 0,9 y 1% para la variable *3 Franch (2014).

Figura 36. Lista de genes asociados con el uso de antipsicóticos y la aparición de efectos extrapiramidales, aumento de peso y agranulocitosis.

Gen	Polimorfismo	Asociación descrita
BDNF	Val66Met, (GT)n	Asociado con DT
COMT	408-C/G, A-278G & G158A	Asociado con DT
CYP1A2	*F,*1C,163-C/A,1545C>T	Asociado con DT
CYP2D6	Varios	Asociado con DT y parkinsonismo
D2	Varios	Asociado con DT
D3	Ser9Gly, rs167771, rs905668	Asociado con DT
D4	Varios	Asociado con DT
5-HT _{2A}	102-T/C	Asociado con DT
5-HT _{2C}	-697-G/C, Cys23Ser, -759C/T	Asociado con DT
RGS2	Varios	Asociado con parkinsonismo
ADRA2A	-1291-C/G	Asociado con aumento de peso
BDNF	Val66Met	Asociado con aumento de peso
CYP2D6	Varios	Asociado con aumento de peso
5-HT _{2A}	102-T/C, -1438-C/A, His452Tyr	Asociado con aumento de peso y obesidad
5-HT _{2C}	-759-C/T y otros varios	Asociado con aumento de peso y obesidad
5-HTT	LPR y VNTR	Asociado con aumento de peso
Leptin	-2548-A/G	Asociado con aumento de peso
LEPR	Q223R	R/R menor riesgo de obesidad en mujeres
MTHFR	677C/T & 1298A/C	677-T menor riesgo de síndrome metabólico
SNAP-25	Dde 1	Asociado con aumento de peso
HLA	Varios	Asociado con agranulocitosis

Nota: Franch, 2014.

Con la relevancia de los estudios, que han mostrado a los moduladores farmacogenéticos y su importancia, se podría contemplar el beneficio que se le podría brindar a los pacientes con un tratamiento individualizado si este plan piloto se empieza a tomar en cuenta más en nuestro país y en los demás países y en la toma de decisiones al prescribir un fármaco inicialmente a cada paciente.

Se les preguntó a los psiquiatras si ellos habían escuchado mencionar los beneficios de la farmacogenética al realizar tratamientos individualizados para estos pacientes y sus respuestas fueron las siguientes: La Dra. Cascante exterioriza que la constitución del organismo es muy individual y no todos los pacientes responden igual a los medicamentos, ya que la psiquiatría es mucho de intentar, porque la teoría habla de que el tratamiento es efectivo pero talvez el paciente desarrolla efectos adversos y no funciona el fármaco entonces se tiene que cambiar. Convirtiéndose en teorías al azar porque hay que probar el medicamento ya que sólo viendo al paciente no se sabe cuál le va a caer bien, entonces es conveniente implementar la farmacogenética en el país para que se eviten muchos de estos métodos y así evitar los efectos adversos.

El Dr. Rodríguez argumenta que será muy difícil esta nueva rama farmacológica en la CSS, pero coincide con el Dr. Leitón al afirmar que la farmacogenética es el futuro de la farmacología y es la innovación más importante que se ha planteado de forma reciente y

finalmente la Dra. Sheddan indicó que sólo lo ha escuchado mencionar, pero que desconoce del tema.

Con respecto a la pregunta sí la farmacogenética podría ayudar a los pacientes esquizofrénicos las respuestas fueron positivas, la doctora Cascante afirma que la farmacogenética si ayudaría a los pacientes porque se evitarían abandonos de tratamiento y se disminuirían muchos efectos adversos. El Dr. Rodríguez considera que esta rama farmacológica permite saber la genética del individuo o errores que puedan tener los genes de los pacientes y de esa manera detectarse mutaciones en lo que respecta al metabolismos de los fármacos o problemas enzimáticos específicos y así darse cuenta tanto el médico cómo el farmacéutico si el paciente va a tener talvez una mala tolerancia a un fármaco en específico de previo, sin tener que estarle dando el tratamiento al azar y aumentándole los efectos secundarios para obtener una poca eficacia para lograr el objetivo.

La Dra. Sheddan comparte la opinión del Dr. Rodríguez, sin embargo, opina que la farmacogenética será de un costo muy alto y finalmente el Doctor Leitón al igual que los expertos anteriores considera que la farmacogenética vendría a ayudar a los pacientes, en especial pacientes con historia de efectos adversos a dosis bajas de tratamiento por tener metabolizadores lentos del CYP2D6 a los cuales se les debería iniciar aripiprazol a la mitad de la dosis. Y se podrá analizar más el efecto adverso de aumento.

Los cuatro expertos concuerdan con que la farmacogenética será el futuro de la farmacología y afirman que estos pacientes presentan muchos efectos adversos donde la psiquiatría se vuelve un método de tanteo farmacológico al ir probando que le sirve al paciente y que no le sirve desfavoreciendo a los pacientes. Con la farmacogenética esto no sucedería porque al modificar la técnica actual de tanteo permitiría una mejor reducción de los efectos secundarios del paciente.

OBJETIVO 3. Justificar como la farmacogenética podrá modificar la adherencia terapéutica para una mayor prolongación en la estabilidad físico-mental del paciente.

Para justificar cómo la farmacogenética podrá ayudar con la adherencia de las personas esquizofrénicas se tiene que conocer el problema actual de esa adherencia, saber si un fármaco hace efecto o no, cuanta cantidad de fármaco presenta un paciente en su organismo y otras

características más que le permitan tener al psiquiatra alguna evidencia del tratamiento y si al paciente le está siendo efectivo, esas respuestas se puede saber hoy en día gracias a la monitorización del plasma cómo lo comentan Verdura, Ballesteros y Sanz (2012) en su artículo donde algunos fármacos presentan características importantes como la Risperidona.

Los efectos farmacológicos de la risperidona, dependen de la suma de la concentración en plasma de risperidona y de su metabolito 9-hidroxisperidona, por lo que se deben monitorear ambas moléculas, la literatura indica la dosis óptima para estos pacientes donde estudios realizados recientemente comentados en ese artículo Aveosos y el de Spina E (2012) afirman una correlación lineal entre dosificación del fármaco y concentración de la molécula activa, aunque sea débil, pero si se ha encontrado correlación entre la dosificación y los efectos extrapiramidales, es decir tanto la dosificación cómo la concentración tiene relación con estos efectos adversos (Verdura, 2012). Lo que activa las alarmas positivas de la farmacogenética porque si la dosificación es un problema de efectos adversos nos lleva a una menor adherencia terapéutica porque los pacientes no van a querer cumplir su tratamiento.

La monitorización sanguínea no permite conocer la dosis adecuada para el organismo de cada paciente, en el sentido de aumentar o disminuir algún efecto adverso por tener más o menos concentraciones en su organismo, en especial las concentraciones altas las cuales científicamente son las responsables de esos efectos, sólo se sabe la concentración de fármaco que tiene en plasma el paciente, no la genética del sujeto. Ahí entra en juego la farmacogenética, ya que no basta sólo con saber la concentración de plasma de la risperidona en un paciente, sino que es necesario saber cuál citocromo se involucra en su metabolismo y que metabolizador hay en él.

El metabolizador PMs hace que un paciente presente concentraciones altas de Risperidona y bajas de 9-Hidroxi-Risperidona, siendo esto real se llega a la conclusión de que 9-Hidroxi-Risperidona la cual tiene el 90% de la actividad de esa molécula sea menos eficaz porque el metabolizador PMs anula la actividad y aumentarían los efectos secundarios sólo con el hecho de que exista ese metabolizador en la genética de un paciente. Un mapeo genético permitiría conocer dosis exactas de cada paciente que padecen esquizofrenia y así se eliminaría el método de prueba y error establecido por la FDA.

El autor Arribas (2010) en su tesis explica que un número de estudios clínicos han indicado que existen relaciones significativas entre el genotipo CYP2D6 y concentraciones en

estado estacionario de la perfenazina, la risperidona y el haloperidol. Las conclusiones de esos estudios sobre las relaciones entre el genotipo CYP2D6, el parkinsonismo y la discinesia tardía en los tratamientos con antipsicóticos tradicionales no son del todo concluyentes ya que los estudios se han realizado con un tamaño pequeño de las muestras, sin embargo el fenotipo y genotipo CYP2D6 parecen ser útiles en la predicción de concentraciones en estado estacionario de algunos fármacos antipsicóticos clásicos, pero su utilidad en la actualidad es concluyente ya que se necesitan muchas más investigaciones y la aprobación de la FDA para que esta utopía sea realidad.

La autora afirma que es posible combinar el control terapéutico del fármaco y las pruebas farmacogenéticas para CYP2D6 en la práctica clínica para los fármacos antipsicóticos, otros autores como Lozano y Col (2010) también realizan recomendaciones cómo utilizar la relación entre prolactina sérica y dosis de risperidona como marcador de la predicción de los efectos farmacológicos de este medicamento, donde concluyen en su estudio que la relación propuesta es adecuada para la detección de pacientes con efectos secundarios y pacientes no respondedores, lo que permite detectar los metabolizadores lentos (CYP2D6) de la risperidona y de esa manera aumentar su adherencia al tratamiento (Arribas, 2010).

Otro aporte significativo en la ayuda de la adherencia terapéutica en estos pacientes sería la del farmacéutico y su relación farmacéutico-médico, en este caso farmacéutico, psiquiatra, ya que Aldaz (2011) en su artículo comenta que los farmacéuticos son los profesionales sanitarios más competentes en la actualidad para valorar y estudiar la información que acompaña a los fármacos afectados por este tipo de genes farmacocinéticos, ya que su formación extensa e intensa en farmacocinética, se considera superior a la de otros profesionales de la salud, porque son capacitados para ello.

Muchos farmacéuticos al leer artículos sobre farmacogenética donde los instan a utilizar una determinada prueba genética como única posibilidad de individualizar el tratamiento de un paciente y les menciona esos métodos harían que los efectos secundarios de los pacientes disminuyan y con eso aumentaría su adherencia terapéutica, y que con esos dos factores el paciente podría tener una estabilidad de su enfermedad, los hace querer cada día más esas tecnologías a su alcance. Sin embargo, es importante caer en la realidad que los profesionales necesitarían más formación, no solo en aspectos básicos farmacogenéticos, sino, también, en las

pruebas estadísticas idóneas para distinguir los efectos genéticos absolutos y relativos, para valorar las correcciones en la dosificación (Aldaz,2011)

Para justificar aún más la importancia de mejorar la adherencia terapéutica con estos estudios farmacogenéticos y la importante labor del farmacéutico en esa rama, se tomaron en cuenta las respuestas de la entrevista, donde se les preguntó sobre el papel del Farmacéutico y su importancia para instruir a los especialistas en esta nueva rama, es decir, la farmacogenética, donde la Dra. Cascante al igual que los demás expertos vieron la labor del farmacéutico positiva.

Ella comenta que los médicos reciben farmacología pero que no se acerca a las bases que tienen los farmacéuticos en fármacos, y que un trabajo en equipo siempre será un aspecto para mejorar la atención del paciente y por lo tanto la adherencia al tratamiento, y que es sumamente importante cuando los visitantes médicos llevan nuevos artículos porque les dan información nueva, los nuevos medicamentos ya que ellos están más al tanto, de lo nuevo que se está desarrollando.

El Doctor Rodríguez concuerda con la doctora Cascante en que en la rama de salud siempre debe ser un equipo y el papel del farmacéutico es fundamental ya que los actualiza con literatura, artículos, nuevas cosas, nuevas tendencias, que se detecten ahí específicamente en el área de la farmacogenética, farmacología, farmacia en general y que la ayuda por parte de los farmacéuticos siempre será bienvenida, más si es algo que puede ser tan determinante cómo por ejemplo la tolerancia, posibilidad de evitar efectos adversos, posibilidad de una mejor eficacia terapéutica con respecto a un fármaco en específico. El doctor Leitón afirmó que los médicos tienen que especializarse más en este tema, porque es el futuro de Costa Rica, pero una realidad en otros países y que está demás decir que ser guiados por farmacéuticos especializados en esta área, es vital para que esta transición pueda suceder.

Además, se les preguntó para complementar la justificación del objetivo si ellos consideran que los pacientes esquizofrénicos hacen una adherencia terapéutica del tratamiento o si esa adherencia es difícil de realizar, a todos los expertos les pareció una pregunta super importante, ya que es un tema que siempre se trata en la consulta de sus pacientes. La doctora Cascante puntualiza que existe una adherencia al tratamiento, pero que no es de entrada ya que no es fácil y menos en la institución, ya que la CCSS cuenta con muy pocos antipsicóticos, sólo dos antipsicóticos de segunda generación.

Además, la doctora Cascante argumenta que si existe una adherencia al tratamiento, no es tanto porque el medicamento es perfecto y su cuerpo lo tolera, sino más bien porque el paciente ha tenido tantas crisis, tantos internamientos que ha aprendido que, aunque el medicamento no es el mejor, tiene que tomarlo porque es peor la crisis.

El doctor Rodríguez mencionó que la población esquizofrénica no se adhiere hasta un 50% porque presentan muchos factores: cómo el cognitivo de entrada, la limitación, el insight lo que significa la “conciencia de la enfermedad”, entonces los pacientes afirman que no tienen padecimientos y que no consideran que necesiten tomar ningún fármaco. Factores culturales también, porque se les olvida tomar el tratamiento y duran meses sin tomarlo a veces por su mismo padecimiento mental o por la falta del apoyo familiar, porque al final ellos dependen de su apoyo para que llevar a cabo una buena adherencia a los fármacos. Por su parte la doctora Sheddan considera que al menos un tercio de los pacientes no se adhieren al tratamiento, otros realizan una adherencia parcial, y otros sujetos si lo toleran.

Por último, los expertos opinan que la adherencia en general de estos pacientes es inadecuada y que los estudios demuestran que la principal causa son los efectos adversos que les provocan los medicamentos a los pacientes. Prevenir los EA va de la mano de una adecuada psicoeducación para que aumente la adherencia y por lo tanto existan menos ingresos hospitalarios, y así la farmacogenética lejos de verse como un gasto podrá verse como una inversión, donde se verán pacientes más productivos y que requieran menos ingresos al sistema hospitalario y sobre todo con menos efectos secundarios.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

El siguiente capítulo muestra las conclusiones que se obtuvieron del análisis sobre el tema Análisis de la relevancia de estudios farmacogenéticos en personas con esquizofrenia que han sido tratadas con medicamentos antipsicóticos, además las recomendaciones importantes por tomar en cuenta para futuros tratamientos en los pacientes.

Objetivo 1. Distinguir los fármacos antipsicóticos utilizados como primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia en situaciones de crisis o en pacientes crónicos y sus efectos secundarios.

1. En Costa Rica según los expertos encuestados definitivamente tienden a usar el juicio personal al complementar las guías nacionales con los internacionales ya que estas Guías Farmacoterapéuticas ofrecen al personal de salud, una lista de medicamentos recomendados, que facilita la toma de decisiones en la práctica clínica diaria y que ayudan a escoger los medicamentos prescritos más adecuados, la administración y la dispensación correcta.
2. Según los estudios y la investigación realizada los fármacos que se deben utilizar son los agentes antipsicóticos de segunda generación (SGA), por controlar mejor los efectos extrapiramidales, esto es recomendado por las guías internacionales y los artículos consultados.
3. Las guías mencionan y los expertos concuerdan con ellas que a un paciente con crisis esquizofrénica se le debe administrar el antipsicótico por vía intramuscular, para actuar rápidamente con la crisis y que se debe tomar siempre en cuenta el grado de agitación del paciente y que en tratamientos de largo plazo se debe contemplar la tolerabilidad, eficacia y lo más importante que tengan los menores efectos adversos.
4. En lo que difieren las guías internacionales con los expertos costarricenses, es en la utilización de diversos antipsicóticos, ya que en Costa Rica les corresponde adaptarse a lo que el mercado ofrezca de SGA, lo cual se sabe, es limitado y en otro país existe más variedad de estos fármacos.

Gracias a las guías y la distinción de cada fármaco se pueden analizar de manera farmacogenética y por separado cada uno de ellos para mejorar la calidad de vida y los beneficios de estos pacientes

Objetivo 2. Demostrar cómo los estudios farmacogenéticos identifican aquellos marcadores que actúan como predictores de los tratamientos que producirán menos efectos secundarios para la reducción de algunos efectos secundarios.

5. La Risperidona según los estudios científicos es actualmente el principio activo más estudiado o con más evidencia científica entre los fármacos de segunda generación para ser utilizado, por su baja incidencia en efectos extrapiramidales.
6. Para que los estudios farmacogenéticos se puedan llevar a cabo es necesario conocer del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) el cual está codificado por un gen altamente polimórfico, el cual tiene una marcada importancia ya que el citocromo CYP2D6 es la principal vía metabólica de casi el 40% de los antipsicóticos que participa en la fase I del metabolismo
7. Los estudios farmacogenéticos tendrán gran importancia a futuro ya que, si se encuentra un paciente esquizofrénico el genotipo ML CYP2D6, con el alelo correspondiente, tendrá más concentración en su organismo del antipsicótico por poseer ese genotipo por lo consiguiente tendrá mayor probabilidad de presentar efectos adversos (EA) con antipsicóticos.
8. La farmacogenética será el futuro farmacológico ya que la constitución del organismo es muy individual y no todos los pacientes responden igual a los medicamentos, sin embargo, en la actualidad para Costa Rica este tema seguirá siendo una utopía.

La necesidad de identificar y caracterizar los biomarcadores presentes en las enfermedades del SNC ha permitido tener una amplia gama de ellos, los cuales se han clasificado para su mejor uso en diversas patologías y ofrecen al investigador y al clínico mejores herramientas que les permita conocer los mecanismos farmacogenéticos para favorecer su tratamiento y mejorar la calidad de vida del paciente.

Objetivo 3. Justificar como la farmacogenética podrá modificar la adherencia terapéutica para una mayor prolongación en la estabilidad físico-mental del paciente.

9. Los estudios farmacogenéticos en la actualidad no son concluyentes, porque se han realizado con un tamaño pequeño de las muestras, sin embargo, el fenotipo y genotipo CYP2D6 es útil en la predicción de concentraciones en estado estacionario de algunos fármacos antipsicóticos clásicos, pero su utilidad en la actualidad no es posible, ya que se necesitan muchas más investigaciones y la aprobación de la FDA para que esta utopía sea realidad.
10. La relación entre prolactina sérica y dosis de risperidona como marcador de la predicción de los efectos farmacológicos de este medicamento, según los estudios ayudan en la detección de pacientes con efectos secundarios y pacientes no respondedores, permitiendo detectar los metabolizadores lentos (CYP2D6) de la risperidona y de esa manera aumentar su adherencia al tratamiento.
11. Los expertos entrevistados, en especial el Doctor Leitón afirman que la adherencia en general de sus pacientes es mala y que en estudios farmacogenéticos se ha visto que la principal causa son los efectos adversos que presentan a los medicamentos.
12. Prevenir los EA va de la mano de una adecuada psicoeducación para que aumente la adherencia y por lo tanto existan menos ingresos hospitalarios, y que la farmacogenética lejos de verse como un gasto debe verse como una inversión que podrá mejorar la condición de estos pacientes.

La farmacogenética de convertirse en un instrumento que contribuya a identificar el fármaco adecuado, a las dosis adecuadas, en el individuo adecuado, únicamente se irá logrando a medida que se comprenda de qué manera las variaciones genéticas se traducen en variaciones en función de las respuestas a medicamentos, y a su vez, tengan impacto clínico, al mejorar la relación de seguridad-eficacia de un fármaco.

RECOMENDACIONES

Al Colegio de Médicos para que incluyan en el anuario de capacitación continua seminarios, talleres, que hablen de farmacogenética para actualizar a los médicos.

A la farmacoterapia de la CCSS invertir más en terapias individualizadas para disminuir los costos y las hospitalizaciones y así beneficiar a más pacientes al disminuir la mala adherencia terapéutica y el abandono de los tratamientos.

A la malla curricular de la Universiada Internacional de las Américas, incluir un curso sobre farmacogenética.

A la Universidad Internacional de las Américas y otras universidades realizar charlas informativas sobre la Farmacogenética y su relación con la farmacología.

A los estudiantes de la Universidad Internacional de las Américas, se les recomienda que realicen más investigaciones acerca de la farmacogenética y sus beneficios, ya que los artículos demuestran la eficacia y beneficios que se obtienen de esta nueva rama farmacológica.

Al Ministerio de salud, crear políticas o normas sobre la atención al paciente esquizofrénico pacientes con enfermedades mentales.

Al Colegio de Farmacéuticos de Costa Rica se le recomienda realizar promoción constante de la actualización e investigación profesional; sobre nuevas formas de utilizar los tratamientos antipsicóticos relacionados con la farmacogenética y que surgen a nivel internacional con el fin de darlos a conocer a nivel nacional.

ANEXOS

Anexo 1. Entrevista a expertos

Entrevista al experto #1

Pregunta 1. Que tratamiento antipsicótico ustedes utilizan cuando un paciente llega con una crisis esquizofrénica.

Bueno, yo trabajo en la CCSS y una crisis aguda varía mucho, depende del grado de agitación del paciente, hay que valorar si el paciente va a tomar tratamiento oral o sí el paciente no lo va a tomar, porque esta gente normalmente se niega a tomar medicamentos, porque creen que no están enfermos y si está muy agitado que amerite que se le coloque intramuscularmente, si está en un grado de agitación importante, que amerite internamiento usualmente se le pone aldol en ampollas, 1 ampolla de aldol o 2 ampollas de aldol, recientemente la CCSS obtuvo la Olanzapina inyectable, también, entonces en un grado de agitación importante se le pone la Olanzapina para evitar la hetero o auto agresión y en caso de que el paciente esté psicótico, pero no agresivo, acepte tratamiento y la familia pueda dárselo, hay múltiples antipsicóticos, en lo personal yo prefiero iniciar con Risperidona que es uno de los antipsicóticos atípicos que tenemos en la institución, en la caja, por muchas razones sobre todo los efectos adversos sobre todo a nivel extrapiramidal digamos que es menor en la risperidona.

Pregunta 2. Que fármacos antipsicóticos utilizan como tratamiento de primera línea para pacientes con esquizofrenia a nivel crónico.

Yo, personalmente, utilizo la risperidona de primera línea, el antipsicótico atípico, porque eso es lo que recomiendan las guías internacionales, ya los antipsicótico viejos, los típicos no son utilizados.

Pregunta 3. Cuales efectos secundarios son los más frecuentes en estos pacientes, al utilizar el tratamiento de primera línea y cuál es el primer efecto que más les sucede.

El primero y más frecuente es el aumento de peso, por el aumento del apetito o el segundo muy frecuente son los síntomas extrapiramidales, aunque es menos que los típicos igual la Risperidona lo produce. También el sueño, es un efecto secundario que nosotros lo utilizamos más bien para dormir, pero igual es un efecto secundario muy frecuente. En las mujeres puede haber amenorrea,

por el aumento de la prolactina, un poco de mareos, bueno los síntomas extrapiramidales son muchos, rigidez, tremor, acatisia.

Pregunta 4. A escuchado hablar de los beneficios de la farmacogenética al realizar tratamientos individualizados para estos pacientes.

Claro, eso es lo ideal porque ya la constitución del organismo es muy individual, no todos los pacientes responden igual a los medicamentos y diay la farmacogenética es el futuro, ahorita es una utopía en Costa Rica por lo menos, pero es lo ideal, imagínese saber que el medicamento en psiquiatría es mucho de intentar, “podemos intentar este fármaco, vamos a ver cómo le cae”, porque la teoría nos habla de que funciona pero talvez el paciente tiene x o y efectos adversos y no nos funciona y tenemos que cambiarlo y ay que probarlo, no podemos saber, de base ya viendo al paciente cuál le va a caer bien, pero con la farmacogenética sí, evitaríamos muchos efectos adversos, efectos a lo que incluso son crónicos o muchos problemas con los pacientes, porque cuando les cae mal, tienden a culpar al médico verdad, evitaríamos hasta abandonos de tratamiento y por lo tanto descompensaciones mentales, ese es el futuro, sería lo ideal pero por el momento es una utopía.

Pregunta 5. Cree usted que la farmacogenética puede ayudar a estos pacientes y cómo lo haría.

Claro que sí ayudaría a los pacientes, evitaríamos abandonos de tratamiento y muchos efectos adversos.

Pregunta 6. Cree usted que el papel del Farmacéutico es importante al instruir a los especialistas en esta nueva rama, es decir la farmacogenética, al enseñarles algún material cómo artículos, análisis, informes o alguna evidencia sobre este tema.

Claro que es importante el papel del Farmacéutico, si bien nosotros tenemos cursos de farmacología, así pues, obviamente, no se acerca a la formación que ustedes tienen verdad, en los fármacos y de un trabajo echo en equipo, el especialista, el psiquiatra digamos y el farmacéutico siempre será un aspecto para mejorar la atención del paciente y por lo tanto la adherencia al tratamiento, la experiencia del paciente con el tratamiento, por su puesto será y siempre se agradece cuando traen ya sea otros colegas o el farmacéutico, en estos casos muchos de los visitantes médicos, verdad nuevos artículos, nos dan información nueva, los nuevos

medicamentos, porque están ustedes más al tanto, talvez, de los nuevo que se está desarrollando, claro que es importantísimo y uno lo agradece montones.

Pregunta 7. Consideran ustedes que los pacientes esquizofrénicos hacen una adherencia terapéutica del tratamiento o es difícil que la realicen.

Puede haber una adherencia al tratamiento, pero vieras que no es de entrada, no es fácil, menos en la institución, menos en la caja, porque la institución cuenta con muy pocos antipsicóticos, sólo dos antipsicóticos de segunda generación y los efectos adversos de la Risperidona verdad, que es el que se utiliza porque la Clozapina ya es para casos refractarios y de echo la efectividad no es la que uno lee en las evidencias científicas por los menos no el fármaco que utiliza la institución, cuesta mucho de primera entrada, yo debo decir sí ay una adherencia al tratamiento, no es tanto porque el medicamento es perfecto y les cae super bien, sino es más bien porque el paciente a tenido tantas crisis, tantos internamientos que ha aprendido que aunque el medicamento no es el mejor, tiene que tomarlo porque es peor la crisis.

Entrevista al experto #2

Pregunta 1. Que tratamiento antipsicótico ustedes utilizan cuando un paciente llega con una crisis esquizofrénica.

Ok, en las crisis agudas lo que se utiliza usualmente es el haloperidol en ampolla, digamos si viene con agitación, desorganizado, agresivo o agresiva lo que se utiliza es un ampolla, puede ser cada ocho horas, es variable, también se le mete usualmente un antihistamínico como para evitar ahí una parte de una distonía aguda, que pueden provocar loa antipsicóticos de primera generación como el haloperidol, entonces se le puede poner esa ampolla con el antihistamínico cualquiera el que haya, antes se usaba mucho en Fenegan, pero lo sacaron de la lista oficial de medicamentos , la prometazina. A eso se le puede agregar cualquier cosa necesaria, se le puede agregar clonazepam, diazepam, clonazepam oral, no hay ahorita como intramuscular, sólo ay diazepam intravenoso, pero es muy, demasiado sedativo entonces realmente no se utiliza tanto. También ahora ha existido la posibilidad de utilizar la olanzapina intramuscular, entonces el hospital ha comprado más por caja chica, entonces se utilizado en eventos agudos cómo emergencias o crisis agudas.

Pregunta 2. Que fármacos antipsicóticos utilizan como tratamiento de primera línea para pacientes con esquizofrenia a nivel crónico.

Entonces para tratamiento crónico lo usual es que se utilice un antipsicótico de primera o segunda generación. Entonces pueden llevarse su risperidona, talvez, lo más usual, risperidona verdad, cómo antipsicótico de segunda generación, con un poquito menos de efectos extrapiramidales, también siguen utilizándose los de primera generación el mismo haloperidol, esta vez vía oral, una dosis un poquito menor, depende del ajuste, también otros fármacos que se utilizan bastante como antipsicóticos, perfenazina, clorpromazina, la clorpro verdad, a veces se prefiere por su efecto sedativo, que es bastante fuerte ,igual que la Levomepromazina y la Trifluperazina también se utilizan.

Pregunta 3. Cuales efectos secundarios son los más frecuentes en estos pacientes, al utilizar el tratamiento de primera línea y cuál es el primer efecto que más les sucede.

El efecto secundario más frecuente bueno, creo que definitivamente los efectos de extrapiramidalismo, puede ser haloperidol inyectado, pueden ocurrir las distonías agudas verdad, cómo decir un espasmo muscular feo, doloroso, puede ser del cuello verdad que provoca dolor y asusta la gente, extrapiramidalismo muy frecuente, verdad, temblor, temblor de las manos, difícil de controlar también orofacial. En general el extrapiramidalismo, que se le puede llamar como parkinsonismo, un efecto tipo parkinson, que a veces dan estos medicamentos que puede provocar temblor distal, rigidez, que los pacientes se pongan ticsillos, ya con la risperidona que sucede bastante, y con algunos otros antipsicóticos de segunda generación, que se supone que los de segunda generación dan menos extrapiramidalismo, pero a cambio nos dan mayores efectos metabólicos, entonces también algo que se ve, un poquito más a largo plazo con risperidona, clozapina, que se usa en el hospital y olanzapina ya por fuera, pero bueno risperidona digamos y clozapina a nivel de la caja también nos dan el efecto metabólico, aumento de peso, trastornos de los metabolismos de los lípidos , de la glucosa, entonces son cosas que hay que estar controlando mucho , peso, colesterol, azúcar, la presión arterial, también controlar la parte de la sedación que también nos puede dar ese efecto problemático la sedación y con eso, la sedación aumenta la inactividad, aumenta el sedentarismo, verdad, también se han visto efectos cognitivos por la medicación, un déficit antipsicótico cognitivo a veces vienen depresivos por el accionar del paciente.

Pregunta 4. A escuchado hablar de los beneficios de la farmacogenética al realizar tratamientos individualizados para estos pacientes.

Con la farmacogenética en realidad, diay, pues, lo poco que he leído verdad, que se le hace un estudio más profundo de genética del paciente para ver si hay tolerancias, compatibilidades, o lo contrario verdad, mala compatibilidad o intolerancias de acuerdo a un fármaco específico que se le pueda, que se le quiera dar, lo que pasa es que la verdad, en la caja está muy difícil, muy poco, por lo menos yo no he oído que se haga genética a nivel institucional así como un estudio específico, probablemente ese sea el futuro verdad, a veces que se ve bastante, digamos, poco efecto deseado, que nos se logren las metas terapéuticas, que no hay respuesta, persisten los síntomas y también lo contrario, se ve mucho efecto indeseado, mucho efecto adverso que no queremos y que probablemente viene dentro de la farmacogenética, verdad, dentro de la genética del individuo y la respuesta que pueda tener a un fármaco específico, entonces sí, eso sería interesante, definitivo, eso sería el futuro, porque en psiquiatría sería super importante porque diay, estos individuos no son genéticamente así como los más alineados, vienen con mutaciones espontáneas que viene a comprometer el individuo y la respuesta a los fármacos.

Pregunta 5. Cree usted que la farmacogenética puede ayudar a estos pacientes y cómo lo haría.

Definitivamente nos ayudaría verdad, sabiendo un poco más de la genética del individuo o errores que pueda tener en sus genes, que puedan detectar mutaciones en lo que respecta al metabolismos de los fármacos o que tengan algún problema enzimático específico, bueno o en relación al procesamiento de los fármacos también, pues sería bastante importante porque así nos podríamos dar cuenta si el paciente va a tener talvez una mala tolerancia a un fármaco en específico, de previo, sin tener que estarle dando el tratamiento y un montón de efectos secundarios y poca eficacia, poca efectividad en el objetivo, en lograr el objetivo, con muchos efectos adversos y definitivamente sabiendo, de que el fármaco no es el adecuada y con un mapa previo talvez ahí genético en cuanto a fármacos sería más fácil más efectivo y con menor incidencia de efectos adversos y diay definitivamente en la esquizofrenia cómo te dije en la pasada, los pacientes tienen muchos errores innatos, polimorfismos genéticos, verdad que inciden e influyen en la tolerancia a los fármacos y a veces en general la respuesta antipsicótica es muy variable, a veces no es buena o no es un buena en un porcentaje considerable, entonces es algo

importante, probablemente va definiendo el futuro de los fármacos, el arsenal terapéutico y la manera de enfocarse

Pregunta 6. Cree usted que el papel del Farmacéutico es importante al instruir a los especialistas en esta nueva rama, es decir la farmacogenética, al enseñarles algún material cómo artículos, análisis, informes o alguna evidencia sobre este tema.

Claro, por supuesto definitivamente yo creo que en salud siempre es un equipo verdad y el papel del farmacéutico es fundamental verdad, en ese sentido por supuesto digamos literatura, artículos, actualización, nuevas cosas, nuevas tendencias, que se detecten ahí específicamente en el área de la farmacogenética, farmacología, farmacia en general, super importante verdad digamos si están saliendo nuevos cribados genéticos, nuevos test, a veces es tanta información en general, otra ayuda, complemento, recomendación a veces es, siempre va ser bienvenido, más si es algo que puede ser tan determinante cómo por ejemplo la tolerancia, posibilidad de evitar efectos adversos, posibilidad de una mejor eficacia terapéutica con respecto a un fármaco en específico, creo que es super importante el papel del farmacéutico y siempre trabajar como equipo, a veces se desliga mucho el médico y queda por allá solillo uno, entonces a veces trabajar cómo equipo es mucho mejor, y cualquier otra recomendación digamos, inclusive asesoramiento, a veces todo eso enriquece y es favorable para todos y el paciente verdad.

Pregunta 7. Consideran ustedes que los pacientes esquizofrénicos hacen una adherencia terapéutica del tratamiento o es difícil que la realicen.

El paciente esquizofrénico característico que haga una mala adherencia por una cantidad super importante de factores, son muchos los factores, en general en población general cuesta y en población esquizo puede ser la adherencia tan mala que haya una mala adherencia de hasta en el 50% de los pacientes talvez más no se sabe, pero bueno por ahí puede andar la adherencia, ay un montón de factores para una mala adherencia verdad , el factor cognitivo de entrada verdad, la limitación, lo que se le llama el in side de la enfermedad, algo super costoso y muchos pacientes a veces nunca lo logran desarrollar, el in side que es la conciencia de la enfermedad, entonces “yo nunca reconozco que tengo un padecimiento entonces yo considero que no necesito tomar ningún fármaco” y es una pregunta super frecuente y recurrente de ellos, si me puedo quitar el medicamento, si de verdad me tengo que tomar esto por tanto tiempo, para que me dan eso si no padezco de nada, factores culturales también, a veces que se les olvida de verdad y duran meses

sin tomarlo, no les dio la gana de seguirlo tomando por lo mismo verdad, a veces por su mismo padecimiento mental, a veces por la falta del apoyo familiar porque al final se depende el apoyo familiar para que lleven una buena adherencia a los fármacos, a veces ellos por sí solos no lo van a lograr ya sea por barrera cognitiva o en general por adherencia errática, a veces si ellos logran darse cuenta de que tienen una buena respuesta con un determinado fármaco y ahí si van a ser super fieles pero la mayoría en realidad son un gran reto para ellos y para nosotros.

Entrevista al experto #3

Pregunta 1. Qué tratamiento antipsicótico ustedes utilizan cuando un paciente llega con una crisis esquizofrénica.

En una crisis de esquizofrenia utilizamos haloperidol inyectable. Ahora a nivel de la CCSS tenemos la opción reciente de olanzapina intramuscular.

Pregunta 2. Qué fármacos antipsicóticos utilizan como tratamiento de primera línea para pacientes con esquizofrenia a nivel crónico.

Tratamiento de primera línea: antipsicóticos de segunda generación o atípicos, tipo olanzapina o risperidona vía oral.

Pregunta 3. Cuáles efectos secundarios son los más frecuentes en estos pacientes, al utilizar el tratamiento de primera línea y cuál es el primer efecto que más les sucede.

El principal problema con este tipo de tratamiento es el síndrome metabólico, además con risperidona vemos parkinsonismo e hiperprolactinemia con galactorrea.

Pregunta 4. A escuchado hablar de los beneficios de la farmacogenética al realizar tratamientos individualizados para estos pacientes.

Sí lo he escuchado

Pregunta 5. Cree usted que la farmacogenética puede ayudar a estos pacientes y cómo lo haría.

Sería genial, ya se hacen estos estudios, solo que un poco costosos, favorecería principalmente a los pacientes con pobre respuesta o muchos efectos secundarios. Aunque en general debe funcionarles a todas las personas.

Pregunta 6. Cree usted que el papel del Farmacéutico es importante al instruir a los especialistas en esta nueva rama, es decir, la farmacogenética, al enseñarles algún material cómo artículos, análisis, informes o alguna evidencia sobre este tema.

Sí sería muy bueno.

Pregunta 7. Consideran ustedes que los pacientes esquizofrénicos hacen una adherencia terapéutica del tratamiento o es difícil que la realicen.

Es difícil que lo realicen, se dice que un tercio no hacen adherencia otro tercio hacen adherencia parcial, y el otro tercio son más adecuados

Entrevista al experto #4

Pregunta 1. Qué tratamiento antipsicótico ustedes utilizan cuando un paciente llega con una crisis esquizofrénica.

En primera instancia antes de elegir un medicamento es importante saber quién es ese paciente, si tiene alguna enfermedad por la cual algún medicamento tendría beneficio sobre. Lo segundo es ver la forma de administración del medicamento, si el paciente lo acepta vía oral o inyectable. Finalmente, si el inicio de tratamiento corresponde para manejo de agitación o si el objetivo es iniciarlo de forma crónica. En primera línea tenemos en la seguridad social: haloperidol, ha demostrado seguridad a lo largo del tiempo, sin embargo, con alta incidencia de efectos adversos. Ahora se dispone de antipsicóticos atípicos (olanzapina IM y Risperidona Oral) que pueden ser mejor alternativa en algunos pacientes. Fuera de la CCSS aripiprazol puede ser una buena alternativa.

Pregunta 2. Qué fármacos antipsicóticos utilizan como tratamiento de primera línea para pacientes con esquizofrenia a nivel crónico.

De igual forma hay que especificar el tipo de paciente. Actualmente se ha descrito que la primera línea debería ser los antipsicóticos atípicos, en la CCSS siendo la Risperidona el único. Sino olanzapina o aripiprazol son buenas alternativas. En caso de alguna contraindicación se puede utilizar antipsicóticos de primera generación como haloperidol, trifluoperazina, perfenazina.

Pregunta 3. Cuáles efectos secundarios son los más frecuentes en estos pacientes, al utilizar el tratamiento de primera línea y cuál es el primer efecto que más les sucede.

Para el uso de antipsicóticos de segunda generación lo que más se nota es un aumento de peso que puede estar acompañado de dislipidemia e hiperglicemia. En los antipsicóticos de primera generación lo que más se nota son síntomas extrapiramidales

Pregunta 4. Ha escuchado hablar de los beneficios de la farmacogenética al realizar tratamientos individualizados para estos pacientes.

Sí. De hecho, es una de las innovaciones más importantes que se ha planteado de forma reciente

Pregunta 5. Cree usted que la farmacogenética puede ayudar a estos pacientes y cómo lo haría.

Sí, va a ayudar a los pacientes. En primer lugar, lo más importante es saber que no es algo que se le deba realizar a todos los pacientes, sino que tener una adecuada selección de los casos que lo requieren. Ejemplos: historia de efectos adversos al tratamiento, por ejemplo, en pacientes con historia de efectos adversos a dosis bajas de tx como metabolizadores lentos del CYP2D6 se les debería iniciar aripiprazol a la mitad de la dosis que otros pacientes. Hablando del efecto adverso de aumento de peso, hay estudios que plantean que realizar análisis farmacogenéticos de los receptores de serotonina 5HT-2c podría prever si el paciente tiene riesgo. Hay 9 genes que pueden estar en relación con aumento de peso y uso de antipsicóticos

Pregunta 6. Cree usted que el papel del Farmacéutico es importante al instruir a los especialistas en esta nueva rama, es decir la farmacogenética, al enseñarles algún material cómo artículos, análisis, informes o alguna evidencia sobre este tema.

Súper importante, los médicos tenemos que especializarnos más en esto que en para Costa Rica es el futuro, pero una realidad en otros países. De más está decir que la guía por farmacéuticos especializados en esta área es vital para que esta transición se pueda dar.

Pregunta 7. Consideran ustedes que los pacientes esquizofrénicos hacen una adherencia terapéutica del tratamiento o es difícil que la realicen.

La adherencia en general es mala, en estudios se ha visto que la principal causa son los efectos adversos que presentan a los medicamentos. Prevenirlo EA de la mano de una adecuada psicoeducación se ha asociado a mejor adherencia y por lo tanto a menos ingresos hospitalarios.

La farmacogenética lejos de verse como un gasto debe verse como una inversión que se va a asociar con pacientes más productivos y que requieran menos ingresos al sistema hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

- Arribas, I. (2010) Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. (Recepción académica). Academia de farmacia “reino de Aragón”, Zaragoza. https://www.gbcbiotech.com/acervo-pdf/variaciones/espuesta_a_los_medicamentos.pdf
- Almoguera, B. (2011) “Utilidad de la farmacogenética para predecir la eficacia y seguridad de la risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia” Universidad Autónoma de Madrid. [https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=104801\(pp. 29-180\)](https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=104801(pp.29-180))
- Arrieta, Alvarado, Baudrit, Salazar, (2012). Pharmacogenetics: toward the individualization of pharmacologic therapy in Costa Rica: Acta Médica Costarricense, Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. 54(4):207-213.
- Alanen, Y. (2003). La esquizofrenia Sus Orígenes y su Tratamiento Adaptado a las Necesidades del Paciente. Editorial H. Karnak Ltd.
- Abadal, E. y Usall, J. (2013). Hiperprolactinemia y tratamiento antipsicótico. Manifestaciones clínicas y manejo. Elsevier doyma. Hiperprolactinemia. [https://www %20y%20tratamiento%20antipsicótico.%20Manifestaciones.pdf](https://www%20y%20tratamiento%20antipsicótico.%20Manifestaciones.pdf)
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- Adolfo, P.V. (2018). Aspectos generales para abordar el estudio de la farmacología en estudiantes de medicina. [Tesis doctoral, Facultad de ciencias médicas “Manuel Fajardo”, Cuba]. Universidad de ciencias médicas de la Habana, http://uvsfajardo.sld.cu/sites/uvsfajardo.sld.cu/files/aspectos_generales_para_abordar_el_estudio_de_la_farmacologia_en_estudiantes_de_medicina.pdf.

- Buccollinia J, Fiestasa F, Herreraa P, Dienstmaiera J, Guimasa B y Mazzottia G (2014) Síntomas, obsesivo compulsivos en esquizofrenia durante el tratamiento con clozapina y antipsicóticos clásicos. Universidad Peruana Cayetano.
- Benito, M. (2019). Farmacogenética: Universidad Católica de Murcia, 5(1), 1. <https://genotipia.com/wp-content/uploads/2019/04/5.1-Farmacogen%C3%A9tica-2019.pdf>
- Bergmann, U. (2010). Neurobiología del EMDR: La exploración del tálamo y la integración neural. Journal of EMDR Practice. Recuperado de: <https://emdr-es.org/Content/Documentacion/ART%C3%8DCULOS%20SOBRE%20EMDR/2013/Neurobiolog%C3%ADa-del-EMDR-La-exploraci%C3%B3n-del-t%C3%A1lamo-y-la-integraci%C3%B3n-neural.-Uri-Bergmann.pdf>
- Bellver, O. y Martínez, J. (2020). Módulo 9. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. XVI Curso de Atención Farmacéutica. El papel del farmacéutico comunitario en las patologías del SNC <https://elfarmaceutico.es/index.php/cursos/item/10632-modulo-9-esquizofrenia-y-otros-trastornos-psicoticos#.Xs8CETpKjIV>
- Bakay, H. (2015). Lado sexual y la gestión debido a los tratamientos psicofarmacológicos: Psiquiatría Clínica, Hospital Estatal Nizip.400. 9be3aed38ec88d3a0f646bd9f5987bef.
- Cazau, P. (2006). Introducción a la investigación en ciencias sociales (Tercera Ed). Buenos Aires.
- Cerda J, Herrera D, Miranda O, Legasp J. (2018) Adherencia terapéutica: un problema de atención médica: Acta Médica Grupo Ángeles. <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2018/am183h.pdf>.
- Cervantes, M. (2010). El crecimiento de la producción agrícola en América. McGraw-Hill.
- Corral J, Ure R , Wainwright, E.(2015). Esquizofrenia y Redes Cerebrales. Hospital Psiquiátrico “José t. Borda”, Universidad de Buenos Aires. (2): 597-611
- Cronenwett WJ, Csernansky J (2010) Patología talámica en la esquizofrenia. Curr Top Behav Neurosci 4: 509-528.

- Ceruelo, J. y García, S. (2007). Terapéutica en APS. http://medsol.co/informacion/medolan/antipsicoticos_tipicos%20y_atipicos.pdf.
- Courchoud, J. y. Pérez, I. (2012). Biomarcadores y práctica clínica. Scielo. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272016000100001.
- Carlson, N. (2005). Fisiología de la conducta. Pearson Educación, S.A.
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Y Universidad de Stanford (2010). Base de conocimientos de farmacogenética. www.pharmgkb.org/index.jsp.
- De la Cuesta, I. (2016). Neuro-didáctica aplicada. Recuperado de: www.divaportal.org/smash/record.jsf?pid=diva2:944465
- Dieguez, M. (2006). Creación artística y enfermedad mental: Universidad complutense de Madrid,31. <https://core.ac.uk/reader/19711110#page=33>.
- DMS (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Editorial médica – panamericana.
- DrunkBank, (2020). The world's pharmaceutical knowledge, in one place. Recuperado desde: <https://www.drugbank.com>.
- Evans WE, McLeod HE. (2013) Farmacogenómica: disposición de fármacos, objetivos de fármacos y efectos secundarios. N Engl J Med. 348 (6): 538-549.
- Espinosa L, Fortea A, Oriolo G, Alexandre González A, Brunet M, Fortuna y V, Parellada E. (2017). Tratamiento antipsicótico en metabolizadores lentos CYP2D6 en la práctica clínica: a propósito de un caso: Actas Esp. Psiquiatr, Departamento de Psiquiatría y Psicología.45(5):248-55.
- Fisterra. Guía clínica sobre esquizofrenia, 2013. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/esquizofrenia/>.
- Fernández, M. (2018). Fármacos antipsicóticos, 19(1), 48.https://www.samfyc.es/wp-content/uploads/2018/10/v19n1_09_repasaFarmacos.pdf

- García de Acilua E, Canoa A, García A, Zurbanoa S, Ajona A, Arenaza J. (2014). Efectos adversos de antipsicóticos atípicos, diferencias según sexo. *Psiquiatría Biológica* 21(3):95–101.
- García, F. (2011). Encéfalo: anatomía y función. *Bio-patología de la Edad Escolar*. Depto. MIDE. Universidad de Murcia, 3-4.
- Gejman, P. y Sanders, A. (2012). La etiología de la esquizofrenia: Center for Psychiatric Genetics, 72(3), 228. <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/22763160.pdf>
- Gaceta médica (2019). La farmacogenética, clave a la hora de individualizar los tratamientos. *Gaceta médica*. <https://gacetamedica.com/newsletter/la-farmacogenetica-clave-a-la-hora-de-individualizar-los-tratamientos-fx2257340/>.
- Gaceta Médica (2018). *Gaceta Médica*, Descubren regiones génicas involucradas en las similitudes y diferencias entre el trastorno bipolar y la esquizofrenia.1. [https://gacetamedica.com/investigacion/descubren-regiones-genicas-involucradas-en-las-similitudes -y-diferencias-entre-el-trastorno-bipolar-y-la-esquizofrenia-ex1671035/](https://gacetamedica.com/investigacion/descubren-regiones-genicas-involucradas-en-las-similitudes-y-diferencias-entre-el-trastorno-bipolar-y-la-esquizofrenia-ex1671035/)
- Gesteiral, A, Barros, F, Martín, A, Pérez, V, Cortés, A, Baiget, M, Carracedo, A (2010). Estudios Farmacogenéticos del tratamiento con Antipsicóticos: Estado actual y perspectivas: *Actas Esp Psiquiatría, Unidad de Medicina Molecular*. 38(5), 301-305.
- Gutiérrez (s.f.) *Técnicas básicas de enfermería*. <https://books.google.co.cr/books?id=BP8sDwAAQBAJ&printsec=frontcover&dq=libros+fisiolog%C3%ADa+sistema+nervioso&hl=es&sa=X&ved=2ahUKEwja-uPNkqvqAhUKnOAKHZ5PAFgQ6AEwAXoECAAQAg#v=onepage&q&f=false>
- Gómez F, Sampieri A, Carmona L. (2013). Clasificación de los biomarcadores en las enfermedades del sistema nervioso central: *Acta Pediátrica de México*. 34:171-172.
- Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O y Tran N. (2016). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists: Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 50(5): 410–472

- Heimann, C. (2014). Antipsicóticos en esquizofrenia. Revisión de guías internacionales actuales: Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq. Unidad Salud Mental de Llíria.35 (125), 79-91.
- Horgusluoglu E, Nudelman K, Nho K, Saykin A. (2016). Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: A systems biology perspective. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz W, Thibaut F, Jürgen H y el Grupo de trabajo de la Wfsbp sobre directrices de tratamiento para la esquizofrenia. (2012). Federación Mundial de Sociedades de Biología, Pautas de psiquiatría (WFSBP) para Tratamiento de la esquizofrenia, Parte 1: Actualización de 2012 sobre el tratamiento agudo de la esquizofrenia y el manejo de la resistencia al tratamiento. Revista mundial de psiquiatría biológica, 13 (5), 318-378.
- Katja Komossa, Christine Rummel-Kluge, Heike Hunger, Sandra Schwarz, Paranthaman Seth S Bhoopathi, Werner Kissling, Stefan Leucht. Ziprasidona versus otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia. Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
- Kahn, R. (2010). Por qué el tratamiento temprano, el tratamiento adecuado y el tratamiento de por vida son importantes en la esquizofrenia. Ann Gen Psychiatry 9, S67. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-9-S1-S67>.
- Leiva L y Laverde L. (2012). Adverse reactions associated to antipsychotics use at the mental health unit of University Hospital in Neiva: Revista Facultad de Salud, Unidad de Salud mental del hospital universitario de Neiva. 4 (2) :25-35.
- Lobo A y De la Mata I. (2011). Nuevos antipsicóticos. Psiquiatras del Servicio de Salud Mental de Salamanca. Área 2. 25: 1-8.
- Martín C, Acuña M, Labrador J, Blanco M y Casas C. (2018). Factores de disfunción sexual en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos de segunda generación: no solo prolactina: Actas Esp Psiquiatr, Unidad de Gestión Clínica de Salud Mental. 46(6):217-25.

- Mata, I., Beperet, M., Madoz, V. and Grupo Psicost (2019). Prevalencia e incidencia de la esquizofrenia en Navarra. Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/6412>
- Medrano, J. (2012). Las bodas de diamante de la clorpromazina. Boticarium.
- Mendianta H, Valdes H, Toro A. (2012) Efectos adversos extrapiramidales (eaep) por uso de antipsicoticos tipicos en los pacientes hospitalizados en la unidad mental del hospital universitario de Neiva, en el periodo comprendido entre 1 de agosto a 1 de diciembre de 2011. (Título de Médico). Universidad Sur-colombiana, Colombia.
- MedlinePlus (2020). Interacciones y efectos secundarios de los medicamentos. Recuperado desde <https://medlineplus.gov/spanish/drugreactions.html#:~:text=Los%20efectos%20secundarios%20son%20efectos,los%20medicamentos%20son%20las%20alergias>.
- National human genome research Institute. (2020). <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen>.
- Orus D, Aceituno D. (2016). Are depot as effective as oral antipsychotics on first-episode psychosis. Revista biomédica revisada por pares. <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/6447>.
- OMS (2014) <https://www.who.int/es>.
- Piñuel, c. (2019). Reacciones adversas de los antipsicóticos utilizados en esquizofrenia. [Fin de grado, Universidad complutense, España.] Farmacia, <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/SARA%20PERIBA%C3%91EZ%20DOMINGUEZ.pdf>
- Peinado, J. (2015). Eficacia de los fármacos neurolépticos de segunda generación en el tratamiento de la esquizofrenia. Fin de grado. Universidad de jaén, España. Enfermería. http://tauja.ujaen.es/bitstream/10953.1/1743/1/TFG__Adrin_Peinado_Santiago.pdf
- Rasetti R, Mattay VS, Wiedholz LM, Kolachana BS, Hariri AR, et al. (2009) La evidencia de que la actividad de la amígdala alterada en la esquizofrenia está relacionada con el estado clínico y no con el riesgo genético. *Soy J Psychiatry* 166: 216-225

- Ramírez, R. (2012). Revisión bibliográfica sobre el manejo farmacológico del primer episodio psicótico en esquizofrenia. Universidad de Costa Rica, 55-62.
- Shivnaveen, B. y Asim, A. (2012). Los avances en la Fármaco-epidemiología y Drogas de Seguridad: Departamento de Psiquiatría, Medicina Familiar y Comunitaria Baylor College of Medicine. 1(2) 1, sexual-side-effects-of-antipsychotic-drugs-2167-1052.1000109.
- Shin J, Kayser SR, Langaee TY. (2009) Farmacogenética: del descubrimiento al cuidado del paciente. *Soy J Health Syst Pharm.* 66: 625-637.
- Sampieri, R. H., Collado, C. F., & Lucio, M. B. (2014). Metodología de la investigación (Sexta ed.). México: Mc Graw Hill.
- Sescam.castillalamancha.es. (2019). Disponible en: <https://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/efectosadversosantipsicoticosatipicos.pdf>
- Stahl S, Morrissette D, Citrome L, Saklad S, Cummings S, Meyer J, O'Day J, Dardashti L and Warburton K. (2013). "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. *CNS Spectrums*, Cambridge University Press, pp. 1-13.
- Tresguerres F, Cardinali D, Loysaga P. (2005). Fisiología humana. McGraw-Hill.
- Tortosa, A. (s.f.). Sistema nervioso: anatomía. Colegio oficial de enfermeras Barcelona, 2-6
- Valdeolivas, E. (2016). Neurogénesis en el cerebro adulto. [Grado en medicina, Facultad de medicina, universidad de Cantabria, España. Unican, <http://repositorio.unican.es:8080/xmlui/bitstream/handle/10902/8736/ValdeolivasUrbelzE.pdf?sequence=4&isAllowed=y>.
- Vázquez, A. (2020). Estudio comparativo sobre el efecto de la risperidona y la olanzapina en la caracterización de las espinas dendríticas de regiones límbicas en el modelo de lesión neonatal de hipocampo ventral en rata. [Tesis licenciada en biomedicina, Benemérita universidad autónoma de puebla, México]Facultad de medicina, <https://repositorioinstitucional.buap.mx/bitstream/handle/20.500.12371/4568/878319TL.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Velasco Martin, A. and Lorenzo, P. (2015). Velázquez farmacología básica y clínica.
- Vargas, MJ. (2013) Esquizofrenia: detección oportuna en atención primaria. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX (606) 295-301
- Vasan R. (2006). Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. Circulation.113(19):2335-62.
- Verdura E, Ballesteros D, Sanz J (2012). Monitorización de niveles plasma de antipsicóticos atípicos: Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría. 32 (115) :499-519.
- Who.int. (2019). Esquizofrenia. Disponible en: [https://www.who.int/es/news -room/fact-sheets/detail/schizophrenia](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia).
- Zoch, C. (2016). Esquizofrenia: Temas en psiquiatría. Hospital Nacional Psiquiátrico. Capítulo VI. <https://www.binasss.sa.cr/poblacion/esquizofrenia.htm>