



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL MANEJO  
TERAPÉUTICO EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS”

***T E S I S***

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUÍMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A :

**LUIS OMAR TRUJILLO DÁVILA**

ASESOR:

M. en F.C. MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLÁN, IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS

Con todo respeto y cariño a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan de la Universidad Nacional Autónoma de México por hacer de mi formación toda una evolución de mi persona.

A la profesora Marina Morales Galicia y a la profesora Martha Patricia Campos Peón por sus comentarios e importante apoyo en la finalización del presente trabajo.

A todos los profesores del paquete terminal de Farmacia Hospitalaria: Ma. Eugenia R. Posada Galarza, Beatriz de J. Maya Monroy, Ricardo Oropeza Cornejo y Cecilia Hernández Barba por otorgar un gran ejemplo a seguir en la construcción de tan importante labor del farmacéutico.

En especial a la profesora Ma. Eugenia R. Posada Galarza por su gran apoyo, confianza e importante dirección en todo momento para que el presente trabajo cumpliera sus objetivos.

Otorgo estos agradecimientos también a todas aquellas personas que contribuyeron en la recopilación de la información como fueron: amigos, profesores, familiares y voluntarios no tan voluntarios e involuntarios muy voluntarios.

## DEDICATORIA

Con cariño y admiración a mi madre Leonor Dávila M. por ser un ejemplo de amor, resistencia y coraje ante la vida.

A mi padre José L. Trujillo R. que siempre supo darme un consejo y que me enseñó a ver en la adversidad una oportunidad para tomar un respiro, reírme y continuar en esta lucha constante de mis sueños.

Con todo mi amor a mi esposa Olimpia Echeverría C. por ser mi gran hermoso pretexto que día a día me recuerda la importancia de estar aquí.

A mi hermana Citlali E. Trujillo D. por su enorme apoyo y por ser un gran ejemplo a seguir.

A mi hermano Luis I. Trujillo D., a mi cuñada Gisela, a mis sobrinos Luis Enrique y Axel por ser parte de mi hermosa familia.

Con mucho cariño a mi suegra Ana Rosa Castañeda por su incondicional apoyo y por los buenos consejos.

A mis amigos de la generación 23ava. Victor, Javo, Lalo, Neto, Compadre por esos buenos tiempos llenos de alegrías, sueños y experiencias también a Cesar, Chio, Consuelo y Eli por ser buenos amigos en el trabajo.

Cuando quiero saber cuán sabio, o cuán estúpido, o cuán bueno o cuán malvado es alguien, o cuáles son sus pensamientos en ese momento, adecuo la expresión de mi rostro lo más exactamente posible a la expresión del suyo, y luego espero a ver qué pensamientos o sentimientos surgen en mi mente o en mi corazón, que se adecuen o correspondan con mi expresión.

Edgar Allan Poe

La simple formulación de un problema es a veces mucho más esencial que su solución. Encontrar nuevas preguntas, nuevas posibilidades, mirar los problemas antiguos desde otro punto de vista requiere imaginación creativa y caracteriza los verdaderos avances de la ciencia.

Albert Einstein

# INDICE

	<b>Página</b>
<b>1 Introducción</b> .....	1
<b>2 Objetivo</b> .....	3
<b>3 Generalidades</b>	
3.1 El Sistema Nervioso Central.....	4
3.2 Descripción Anatómica y Funcional.....	11
3.3 El Sistema Nervioso Periférico.....	16
3.4 Sistema Nervioso Simpático.....	17
3.5 Sistema Nervioso Parasimpático.....	19
3.6 Aspectos Neurobiológicos.....	22
3.7 Organización celular del encéfalo.....	23
3.8 Patología del Sistema Nervioso.....	42
3.9 Cambios Neuroquímicos.....	45
3.10 Signos y Síntomas de la Esquizofrenia.....	49
3.11 Definición de Esquizofrenia.....	56
3.12 Clasificación de la Esquizofrenia.....	56
<b>4 Manejo Terapéutico</b>	
4.1 Manejo terapéutico y la Importancia de la atención farmacéutica en pacientes Esquizofrénicos.....	60
4.2 Importancia del diagnostico presuntivo en la Esquizofrenia.....	61
4.3 Antecedentes de la Esquizofrenia.....	65
4.4 Prevención en la Esquizofrenia.....	69
<b>5 Terapia Farmacológica</b>	
5.1 Antipsicoticos típicos.....	71
5.2 Fenotiazinas.....	73
5.3 Derivados Piperidínicos.....	73
5.4 Derivados Piperazínicos.....	73

5.5	Tioxantenos.....	74
5.6	Butirofenonas.....	74
5.7	Antipsicóticos Atípicos.....	74
5.8	Benzamidas.....	74
5.9	Dibenzodiazepinas.....	77
5.10	Dibenzotiazepinas.....	77
5.11	Benzisoxazol.....	78
<b>6</b>	<b>Mecanismos de las acciones fundamentales.....</b>	<b>81</b>
<b>7</b>	<b>Reacciones Adversas de los Antipsicóticos.....</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>Interacciones Farmacológicas.....</b>	<b>91</b>
<b>9</b>	<b>Terapia no Farmacológica</b>	
9.1	Tratamiento no biológico.....	97
9.2	Delfinoterapia.....	98
9.3	Terapia electro convulsiva.....	99
9.4	Terapia megavitaminosa.....	101
9.5	Otras terapias.....	102
<b>10</b>	<b>Técnicas de seguimiento.....</b>	<b>104</b>
<b>11</b>	<b>Análisis de resultados.....</b>	<b>113</b>
<b>12</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>115</b>
<b>13</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>116</b>

## Índice de Tablas y Figuras

T1.- Neurotransmisores y neuromoduladores distribuidos en el cerebro	35
T2.- Manifestaciones clínicas de la esquizofrenia	51
T3.- Algunos antipsicóticos y sus dosis	72
T4.- Nomenclatura de agentes antipsicóticos	80
T5.- Efectos neurológicos adversos de los fármacos neurolepticos	86
T6.- Antipsicóticos atípicos	93
T7.- Antipsicóticos típicos	95
F1.- Diagrama que representa el encéfalo	5
F2.- Las vías principales de los ganglios basales, supuestos NT's y funciones	8
F3.- Esquema que representa el sistema límbico	10
F4.- Formación reticular ascendente del tronco cerebral	14
F5.- Nervios y órganos efectores autonómicos	21
F6.- La neurona y sus terminaciones	24
F7.- Sinapsis	32
F8.- Dirección de propagación del impulso nervioso	37
F9.- Ventriculomegalia	45
F10.- Circuitos sinápticos implicados en la génesis de la esquizofrenia	47
F11.- Receptores dopaminérgicos	48
F12.- Alteración de los circuitos encargados de filtrar la información periférica	55
F13.- Algoritmo de tratamiento en la esquizofrenia	67
F14.- Sitio de acción de los antipsicóticos atípicos	76
F15.- Relación entre los circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos	79

## **GLOSARIO**

**Acatasia.** Trastorno caracterizado por una exagerada actividad motriz que incapacita al enfermo para permanecer quieto, así como una necesidad imperiosa de cambiar la postura, acompañada de desasosiego interno. Puede ser orgánica o psicológica.

**Aferente.** (o -peto, como en centrípeto) se refiere a llevar a una estructura como un núcleo o dentro de éste; aferente a menudo se usa como sensitivo.

**Alogia.** (Limitación en el pensamiento y habla) Imposibilidad de hablar, debida a una lesión de los centros nerviosos. Conducta estúpida, irrazonable.

**Alucinaciones.** Percepciones sensoriales de cosas que no están presentes.

**Anamnesis.** Acción previa a cualquier estudio clínico o psicosocial que trata de recoger todos los datos personales, hereditarios, familiares y del entorno del enfermo o de la persona con deficiencia, anteriores a la enfermedad o a la situación de deficiencia.

**Anhedonia.** Pérdida de la sensación de placer en los actos que normalmente lo producen, especialmente en los sexuales.

**Atetosis.** Trastorno caracterizado por movimientos continuos involuntarios bastante lentos y extravagantes, de dedos y manos principalmente debido por lo común a una lesión del cuerpo estriado.

**Balismo.** Temblor, parálisis agitante, corea.

**Células piriformes.** Células en forma de pera.

**Colliculus superior.** Pequeña elevación o eminencia en los dos cuerpos o tubérculos cuadrigésimos anteriores.

**Corea.** Movimientos bruscos, breves, rápidos irregulares y desordenados, que afectan uno o varios segmentos del cuerpo, sin ritmo ni propagación determinada. Habitualmente se localizan en cara, lengua y parte distal de las extremidades.

Decúbito. Actitud del cuerpo en estado de reposo sobre un plano más o menos horizontal.

Delirio. Declinación de las facultades mentales.

Delirio. Creencias falsas pero que se mantienen con firmeza, percibidas como totalmente reales por quien las padece.

Difusión. Movimiento molecular aleatorio de sustancias a través de aberturas en la membrana o en combinación con una proteína transportadora causado por la cinética normal de la materia.

Distal. Remoto, periférico, más alejado del centro, origen o cabeza; opuesto a proximal.

Distonía. Alteración de la tonicidad o tensión de un tejido u órgano.

Eferente. (o -fugo, como en centrífugo) se refiere a la salida de una estructura como un núcleo; eferente a menudo se usa como motor.<sup>(19)</sup>

Escindir. Cortar, dividir, separar.

Efectos colaterales son del tipo atropínico. Atropina Alcaloide de la belladona. Bloqueante del sistema nervioso parasimpático, por antagonizar competitivamente las acciones de la acetilcolina. Como consecuencia, produce relajación de la musculatura lisa extravascular (por ej. Intestinal), dilatación pupilar y parálisis de la acomodación (ciclopejía), disminución de las secreciones (saliva, sudor) taquicardia, etc.

Fibras preganglionares. Fibras situadas delante de un ganglio.

Galactorrea. Secreción abundante o excesiva de leche.

Hipotensión ortostática. Disminución de la presión arterial cuando se adopta la posición vertical, después del decúbito, asociada o no con vértigos y lipotimias.

Indemne. Dícese de lo que está libre o exento de daño.

Letargo. Estado patológico de sueño profundo y prolongado.

Lipotimia. Desmayo, delirio, pérdida súbita del conocimiento.

Nervios oculomotores. Relativo a los músculos del ojo.

Neurona en reposo. Célula cargada que no está conduciendo un impulso nervioso.<sup>(19)</sup>

Neurotrópico. Que afecta o daña al sistema nervioso.

Midriasis. Dilatación anormal y permanente de la pupila.

Pericarión. Región de la célula que contiene al núcleo. Zona trófica de la célula. Contiene abundante retículo endoplásmico rugoso y ribosomas libres (sustancia cromidial, cuerpos de Nissi), retículo endoplásmico liso, aparato de Golgi, gránulos de pigmentos y lípidos.

Permeabilidad de la membrana. Se define como la tasa de transporte a través de un área unitaria de membrana para una diferencia de concentración dada.

Preponderancia. Mayor peso o fuerza.

Reacciones coreoatetósicas o distónicas. Estado caracterizado por movimientos coreicos y atetóicos.

Sedación. Apaciguar, sosegar, calmar.

Signo. Son las manifestaciones clínicas que se pueden ver y medir, es lo que vemos.

Síndrome. Cuadro o conjunto sintomático; serie de síntomas y signos que existe a un tiempo y definen clínicamente un estado morboso determinado.

Síntoma. Es la información que el paciente o los familiares nos dan.

Somátofugo. El somátofugo es un flujo axoplásmico lento o rápido.

Casi todos los materiales del axoplasma se mueven con lentitud a un ritmo de 0.5 - 5 mm/día, se piensa que incluye moléculas grandes las cuales se utilizan en la conservación y reparación del axón.

Somnolencia. Pesadez y torpeza de los sentidos motivada por el sueño. Ganas de dormir.

Transporte activo. Movimiento de iones u otras sustancias a través de la membrana en combinación con una proteína transportadora pero, además, contra un gradiente de concentración, un proceso que requiere energía química para producir el movimiento.<sup>(29)</sup>

Tratamientos somáticos. Tratamiento dirigido a una enfermedad orgánica o a síntomas somáticos.

## Abreviaturas

AG	Aparato de Golgi
AMPc	Adenosinmonofosfato cíclico
AMPc	3,5-Adenosinmonofosfato
ATP	Adenosintrifosfato
ATPsa	Adenosintrifosfatasa
CPK	Creantifosfocinas
DMT	Dimetilotriptamina
DMPEA	Dimetoxifeniletamina
Dβ-H	Dopaminaβhidroxilasa
EE	Expresión emocional
FNMT	Feniletanolamina-N-Metil-Transferasa
GABA	Gama-aminobutirico ácido
GMPc	Guanosinmonofosfato cíclico
PRM	Posibles Reacciones Medicamentosas
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nerviosos Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SNS	Sistemas Nervioso Simpatico
SNp	Sistema Nervioso Parasimpático
L-AAAD	L-Aminoácido aromático descarboxilasa
LCR	Líquido Cefalorraquídeo

## Abreviaturas

LSD	Ácido D-Lisérgico Dietilamida
NA	Noradrenalina
mV	Milivolts
mg	Miligramos
mL	Mililitros
ng	Nanogramos
nm	Nanometros
NC	Nervios Craneales
NT's	Neurotransmisores
REr	Retículo Endoplasmico Rugoso
REl	Retículo Endoplasmico Liso
Hz	Hertz

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia tiene un índice de prevalencia durante toda la vida de aproximadamente un 1% en todas las culturas.<sup>(5)</sup> La penosa evolución lleva a menudo a incapacidad duradera e importante y llega a provocar pérdidas impresionantes por valor de 20,000 millones de dólares anuales por falta de productividad. Se estima que en México hay entre 500 y 600 mil personas con esquizofrenia, aunque sólo el 10% recibe atención médica hospitalaria.<sup>(3)</sup>

La esquizofrenia, enfermedad que se manifiesta con alucinaciones auditivas, ideas incoherentes y conducta desorganizada, ocupa la tercera parte de la atención que brindan los hospitales psiquiátricos en el país.<sup>(49)</sup> Existen muchos mitos y creencias sobre estos problemas, lo que ocasiona un sentimiento de vergüenza y provoca que no se busque atención a tiempo, para evitar empeorar. Sin embargo se sabe que con un oportuno diagnóstico y un adecuado tratamiento desde el principio de su aparición podría evitarse que este trastorno se vuelva crónico.<sup>(3)</sup>

El manejo terapéutico es considerado como la opción terapéutica más apropiada para un paciente en enfermedades agudas o crónicas; a través de individualizar la terapia farmacológica, como no farmacológica (dieta, hábitos higiénicos, reposo, etc.) mediante el establecimiento de cambios en su estilo de vida, con el fin de reestablecer el estado de salud y mantener la calidad de vida del paciente.<sup>(37)</sup>

El estudio retrospectivo tiene como finalidad, conocer el manejo terapéutico de los pacientes esquizofrénicos como función importante del farmacéutico, junto con el resto de los profesionales del equipo de salud, mediante la evaluación de los esquemas terapéuticos utilizando parámetros clínicos de laboratorio y farmacocinéticos para conocer la eficacia y seguridad de la terapia actual realizando un seguimiento farmacoterapéutico.

Para llevar a cabo esta tarea el farmacéutico clínico tiene que poseer conocimientos básicos de patología, interpretación de exámenes de laboratorio y farmacológicos, interacciones y reacciones adversas. Además debe tener la destreza de extraer y entregar la información al médico, la enfermera y el paciente.<sup>(32)</sup>

Es decir dentro del manejo terapéutico existe la atención farmacéutica que consiste en buscar y resolver los problemas derivados del tratamiento de los pacientes con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente, estos resultados son:

- Curación de la enfermedad
- Eliminación o reducción de la sintomatología del paciente
- Interrupción o un lento desarrollo del proceso patológico
- Prevención de una enfermedad o de una sintomatología.<sup>(54)</sup>

El farmacéutico al emplear los principios farmacológicos en la clínica puede monitorear la terapia farmacológica para sugerir la modificación del régimen terapéutico en pro del paciente. Con la gran cantidad de medicamentos disponibles y el aumento de reacciones adversas así como de interacciones farmacológicas, está clara la necesidad que presenta el equipo de salud de contar con un asesor terapéutico como lo es el farmacéutico el cual puede ayudar a establecer una terapia efectiva y segura en pacientes esquizofrénicos.<sup>(4)</sup>

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer el avance del manejo terapéutico de los pacientes esquizofrénicos en los últimos 10 años por medio de una investigación bibliográfica, hemerográfica y electrónica para determinar la eficacia y seguridad de la terapia actual.

### **Objetivos Particulares**

Establecer la importancia de la terapia farmacológica en el manejo terapéutico del paciente esquizofrénico como herramienta del farmacéutico mediante el análisis de la información obtenida para ofrecer una mejor calidad de vida al paciente.

Conocer la educación sanitaria del paciente esquizofrénico en nuestro país mediante una visita a algún instituto de salud pública de la ciudad de México para determinar la eficacia de dichas actividades.

Determinar las diferentes terapias alternas del paciente esquizofrénico en la ciudad de México mediante investigación bibliográfica y electrónica para ofrecer opciones terapéuticas al paciente esquizofrénico.

### 3. Generalidades

#### 3.1 El Sistema Nervioso Central

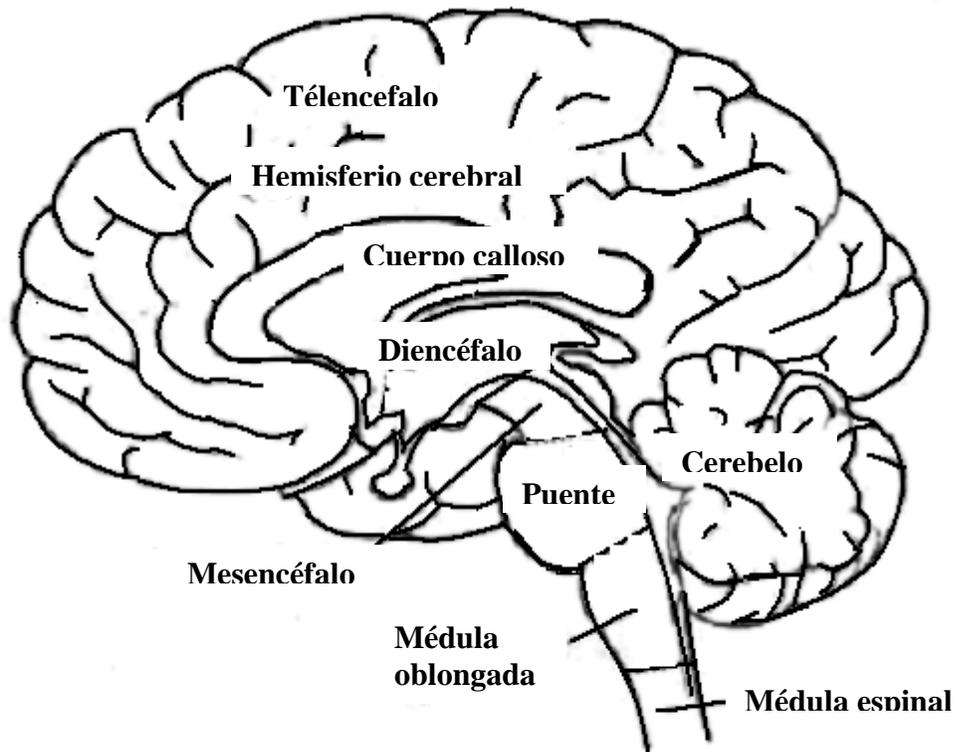
El sistema nervioso se define como un conjunto de elementos que en los organismos animales está relacionado con la recepción de los estímulos, la transmisión de los impulsos nerviosos o la activación de los mecanismos de los músculos. El sistema nervioso se subdivide en: a) anatómicamente en el sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico y b) funcionalmente, en el sistema nervioso somático y el sistema nervioso autónomo (visceral). El SNC comprende el encéfalo y la médula espinal.

- **Encéfalo**

El encéfalo es una masa gelatinosa que está cubierta por una sucesión de tres membranas de tejido conectivo llamadas meninges (la piamadre, que es la más interna y está adherida al parénquima nervioso; la aracnoides, de situación intermedia, entre cuyas hojas circula el LCR, y la más externa o duramadre, que tal como indica su nombre es la más consistente)<sup>(18)</sup> y lo protege una cápsula ósea externa, el cráneo.

El encéfalo se puede dividir en el cerebro, tallo cerebral y cerebelo (véase figura 1). El cerebelo se localiza dorsalmente al puente. La porción inferior del tallo cerebral (puente y médula oblongada) se llama bulbo o región bulbar.<sup>(13)</sup>

El término cerebro se usa por lo regular para incluir el par de hemisferios cerebrales y el diencefalo. Los hemisferios cerebrales están formados por la corteza cerebral (sustancia gris), la sustancia blanca subyacente, el cuerpo estriado, el cuerpo calloso, la comisura anterior, y la amígdala. El cuerpo calloso es la mayor de las comisuras y la comisura anterior es la menor. Ambas están formadas de fibras nerviosas que interconectan las cortezas de los dos hemisferios. La amígdala es un núcleo del sistema límbico.<sup>(13)</sup>



**Fig. 1. Diagrama que representa al encéfalo**

El diencéfalo está compuesto de cuatro subdivisiones: epitálamo, tálamo (tálamo dorsal), hipotálamo y tálamo ventral (subtálamo). El epitálamo, el plexo coroideo del tercer ventrículo y el cuerpo pineal forman el margen superior (techo) del diencéfalo. Ventral al tálamo se encuentran el hipotálamo, la hipófisis (glándula pituitaria) y los cuerpos mamilares. El tálamo ventral se localiza lateralmente al hipotálamo.<sup>(13)</sup>

La zona que cubre el tálamo e hipotálamo se le conoce como el diencéfalo, literalmente "entre el cerebro", ya que se localizan entre los hemisferios cerebrales y el tallo encefálico.

El tálamo procesa casi toda la información sensorial que va hacia la corteza cerebral y también la mayor parte de la información motora que viene de la corteza cerebral hacia el tallo encefálico y la médula espinal.

El hipotálamo contiene centros que regulan temperatura corporal, ingestión de alimentos y equilibrio hídrico. El hipotálamo también es una glándula endocrina que controla la secreción de hormonas de la glándula hipófisis.<sup>(13)</sup>

Los hemisferios cerebrales están constituidos por la corteza cerebral, una sustancia blanca subyacente y tres núcleos profundos (ganglios basales, hipocampo y amígdala). Las funciones de los hemisferios cerebrales son percepción, funciones motoras elevadas, cognición, memoria y emoción.<sup>(12)</sup> Hay además un hemisferio cerebral que es el dominante (el izquierdo en los manidextros y el derecho en los zurdos).<sup>(18)</sup>

Los hemisferios poseen en su superficie incisuras semejantes a canaladuras llamadas surcos. El término cisura se utiliza algunas veces para designar un surco especialmente profundo y constante. A la elevación que se ubica entre dos surcos se le llama giro o circunvolución.<sup>(13)</sup> Los dos hemisferios cerebrales, que constituyen la porción más grande del encéfalo, están separados por la cisura interhemisférica. Las superficies de los hemisferios cerebrales son la dorsolateral, la medial y la basal. Ellas contienen muchos surcos o cisuras.

Cada hemisferio cerebral puede ser dividido en los lóbulos frontal, parietal, occipital y temporal, la ínsula y el rinencéfalo.

El rinencéfalo, porción filogenéticamente antigua del hemisferio cerebral, incluye las partes encargadas de la percepción de las sensaciones olfativas.

La sustancia blanca de los hemisferios cerebrales contiene fibras nerviosas mielinizadas de muchos tamaños, así como neuroglia.

Tres tipos de fibras mielinizadas constituyen el centro del hemisferio cerebral; fibras transversas, fibras de proyección y fibras de asociación.

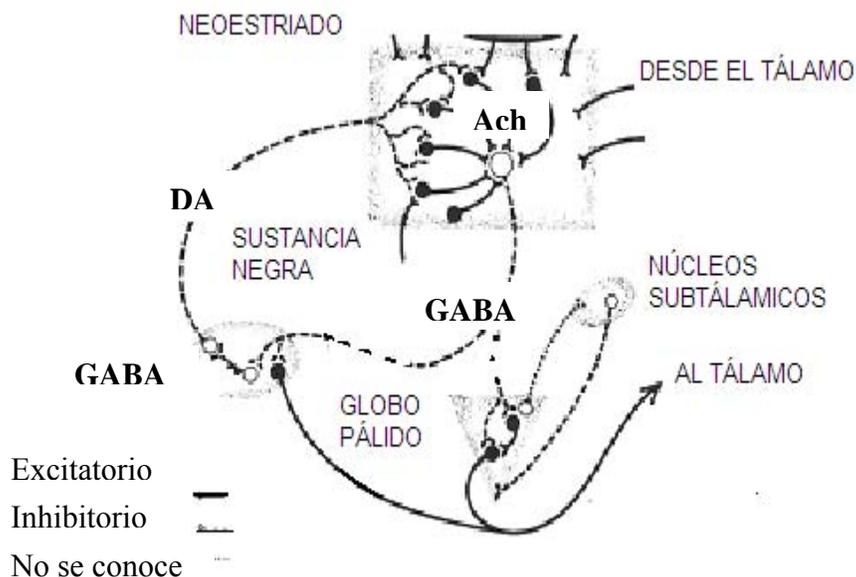
Las fibras transversas (comisurales) interconectan a los 2 hemisferios cerebrales. El cuerpo calloso es el conjunto más grande de fibras y la mayoría de ellas se origina en diversas partes de un hemisferio cerebral y termina en el área simétrica del hemisferio cerebral opuesto.

Las fibras de proyección conectan la corteza cerebral con las porciones inferiores del encéfalo y la médula espinal.

Las fibras de asociación conectan las diversas porciones del mismo hemisferio cerebral.<sup>(17)</sup>

Los ganglios basales son masas de sustancias gris situados profundamente dentro de los hemisferios cerebrales. Ellos son el núcleo caudado, el núcleo lenticular, el núcleo subtalámico y la sustancia negra. El núcleo caudado y el núcleo lenticular son llamados en forma colectiva cuerpo estriado, el núcleo lenticular se subdivide en el putamen y el globo pálido (pálido, paleostriado). El putamen y el núcleo caudado se denominan el estriado (neostriado). El núcleo subtalámico se localiza en el tálamo ventral. La sustancia negra es un núcleo que se localiza en el mesencéfalo. Los ganglios basales reciben estímulos de todos los lóbulos de la corteza cerebral y envían prolongaciones, a través del tálamo, hacia la corteza frontal para ayudar a la regulación del movimiento. Por tanto, los ganglios basales, forman un segmento esencial del sistema motor extrapiramidal, este sistema complementa la función del sistema motor piramidal (o voluntario).<sup>(30)</sup>

Funcionalmente, los ganglios basales pueden ser divididos en zonas de entrada y zonas de salida de impulsos.<sup>(11)</sup>



**Fig. 2. Las vías principales de los ganglios basales, supuestos neurotransmisores y funciones. DA = Dopamina, Ach = Acetilcolina y Gaba = Ácido gamaaminobutírico**

El cuerpo estriado comprende el área receptora, que recibe una importante proyección desde la corteza cerebral, los núcleos talámicos de la línea media y la parte compacta de la sustancia negra. Se observa una cascada en la salida de impulsos de los ganglios basales que se dirige desde el núcleo caudado hacia el putamen y de allí al globo pálido. El globo pálido representa el principal núcleo de salida y divide sus proyecciones en tres partes. El segmento externo del globo pálido se proyecta hacia los núcleos subtalámicos, los cuales cumplen una función poco conocida hasta el momento y proyectan fibras que retornan hacia el segmento interno del globo pálido. El hecho de que las lesiones de los núcleos subtálamicos dan origen a síntomas de balismo implica que este circuito de algún modo se relaciona con el control de la estabilidad postural de los músculos proximales.

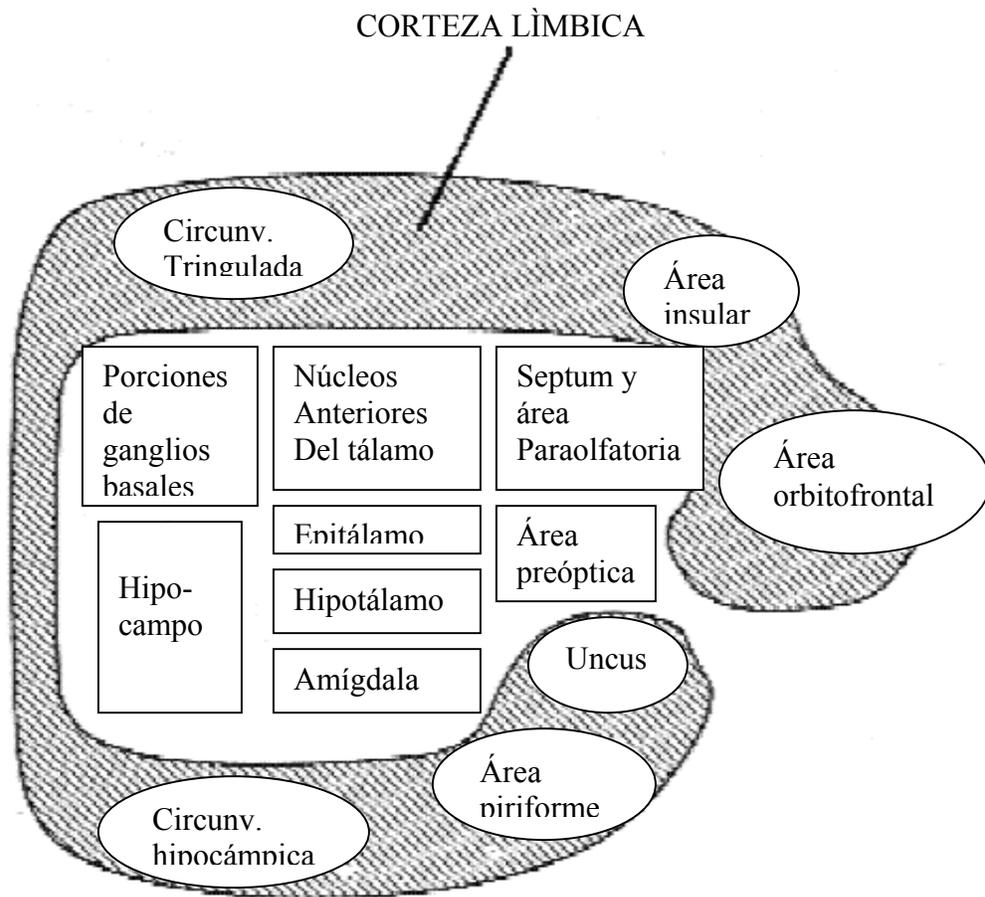
La sección interna del globo pálido envía tres proyecciones principales. La vía más pequeña, y única vía descendente directa, se dirige hacia el colliculus superior y la formación reticular del cerebro medio, donde puede contribuir a la orientación de la cabeza, el cuello y los ojos en el espacio.

El segundo componente desciende hacia la porción reticular de la sustancia negra, cerrando el circuito de retroalimentación bien conocido que existe entre esta estructura y los ganglios basales. Finalmente, la vía principal de salida del globo pálido se proyecta hacia el núcleo ventral anterior del tálamo, donde es reenviada hacia la corteza premotora y precentral del lóbulo frontal.<sup>(26)</sup>

El sistema límbico es un conjunto de regiones del encéfalo (formación del hipocampo, complejo amigdaloides, septum, núcleos olfatorios, ganglios basales y algunos núcleos del diencefalo) agrupadas alrededor de bordes subcorticales de la parte central subyacente del encéfalo (véase figura 3).<sup>(30)</sup> El sistema límbico funciona especialmente para controlar las actividades emocionales y el comportamiento. Algunas de las partes importantes son:

- La amígdala es una pequeña estructura nuclear localizada profundamente en el interior de cada lóbulo temporal, se cree que la amígdala ayuda a controlar el comportamiento adecuado de la persona para cada tipo de situación social.
- El hipocampo, uno de cada lado, es una porción primitiva de la corteza cerebral que se ubica a lo largo del límite medial del lóbulo temporal. Se cree que el hipocampo interpreta para el cerebro la importancia de la mayor parte de nuestras experiencias sensitivas. Sin el hipocampo, la capacidad de una persona para almacenar recuerdos se torna muy deficiente.
- Los cuerpos mamilares están ubicados inmediatamente por detrás del hipotálamo y funcionan en estrecha asociación con el tálamo, hipotálamo y tronco encefálico para ayudar a controlar muchas funciones del comportamiento tales como el grado de alerta de una persona y quizás también su sentimiento de bienestar.<sup>(26)</sup>
- El septum pellucidum se ubica por delante del tálamo, por arriba del hipotálamo y entre los ganglios basales en el plano medio del cerebro. La estimulación en diferentes partes de este septum puede provocar muchos efectos diferentes en el comportamiento, incluyendo el fenómeno de la ira.

- La circunvolución del cuerpo caloso, el cíngulo, la ínsula y la circunvolución parahipocámpica forman todos un anillo de corteza cerebral en cada hemisferio cerebral alrededor de las estructuras más profundas del sistema límbico. Se cree que este anillo de corteza permite la asociación entre funciones del comportamiento cerebral consciente y funciones del comportamiento subconsciente.



**Fig. 3. Esquema que representa el sistema límbico**

- **Médula Espinal**

La médula espinal es la porción más caudal del SNC y se extiende desde la base del cráneo hasta la primera vértebra lumbar se encuentra en el interior de la columna vertebral. Está segmentada y contiene 31 pares de nervios raquídeos, que se componen de nervios sensoriales (aférentes) y nervios motores (eferentes). Los nervios sensoriales llevan información hacia la médula espinal desde la piel, articulaciones, músculos y órganos viscerales de la periferia por la vía de la raíz dorsal y los ganglios de los nervios craneales. Los nervios motores llevan información desde la médula espinal hacia la periferia e incluyen nervios motores del SNA que inervan músculo cardíaco, músculo liso, glándulas y células secretoras.<sup>(14)</sup>

### 3.2 Descripción Anatómica y Funcional

La anatomía neuroquímica de los ganglios basales, está regida por los siguientes principios anatómicos. La principal vía de entrada desde la corteza hacia el cuerpo estriado es glutaminérgica, mientras que el impulso nigroestriado es dopaminérgico. Probablemente existan sinapsis dopaminérgicas sobre todos los tipos neuronales en el interior del cuerpo estriado, aunque los receptores funcionalmente más importantes parecen estar localizados a nivel de las terminaciones de las fibras corticoestriadas que llegan. Una pequeña proyección mesencefaloestriada parece ser serotoninérgica. El cuerpo estriado posee una población significativa de interneuronas colinérgicas cuyas funciones principales parecen oponerse u obrar en sentido opuesto a la actividad dopaminérgica en los ganglios basales.

La cápsula interna es un abundante manojito de fibras nerviosas que contienen casi todas las fibras de proyección desde los núcleos subcorticales a la corteza cerebral y desde la corteza cerebral a las estructuras subcorticales en el cerebro, tallo cerebral y médula espinal. Se divide en brazo anterior, rodilla y brazo posterior.

El tallo cerebral comprende el mesencéfalo, puente, y médula oblongada por lo que constituye la gran zona de tránsito de las vías nerviosas que discurren desde los centros nerviosos superiores a la médula, y en sentido inverso; existen también en el agrupaciones celulares que, además de constituir los núcleos de los pares craneales, representan "centros nerviosos" de primera importancia.

Las pirámides, las olivas y las raíces de siete pares craneales son visibles en la superficie anterior de la médula oblongada. Las pirámides se componen por las fibras de los tractos piramidales (tracto corticospinal). La oliva es una protuberancia formada por el núcleo olivar inferior.<sup>(13)</sup>

Diez de los doce nervios craneales (NC III-XII) se originan en el tallo encefálico, transmiten información sensorial a este tallo y llevan información motora desde el tallo encefálico hacia otros sitios. Los componentes del tallo son los siguientes:

- El bulbo raquídeo es la prolongación rostral de la médula espinal. Contiene centros autónomos que regulan la respiración y la presión arterial y también centros que coordinan la deglución, tos y reflejos del vómito.
- El puente es rostral al bulbo raquídeo y, junto con centro de dicho bulbo, participa en la regulación de la respiración. Además, en el puente tiene lugar el relevo de información procedente de los hemisferios cerebrales en dirección al cerebelo.
- El mesencéfalo es rostral al puente y participa en el control de los movimientos oculares. Contiene núcleos de relevo de los sistemas auditivo y visual.<sup>(12)</sup>

El cerebelo es una estructura foliada unida al tallo encefálico y situado en posición dorsal al puente y al bulbo raquídeo. Las funciones del cerebelo son la coordinación del movimiento, planeación y ejecución de movimientos, conservación de la postura y coordinación de los movimientos de la cabeza y ojos. Clásicamente se diferencian en el cerebelo:

- El arqueocerebelo y el núcleo del techo poseen funciones de tipo laberíntico (equilibrio postural y en general corporal; equilibración espacial).
- El paleocerebelo regula el tono y el equilibrio postural de los músculos axiales del cuerpo.
- El neocerebelo coordina los movimientos voluntarios homolaterales.

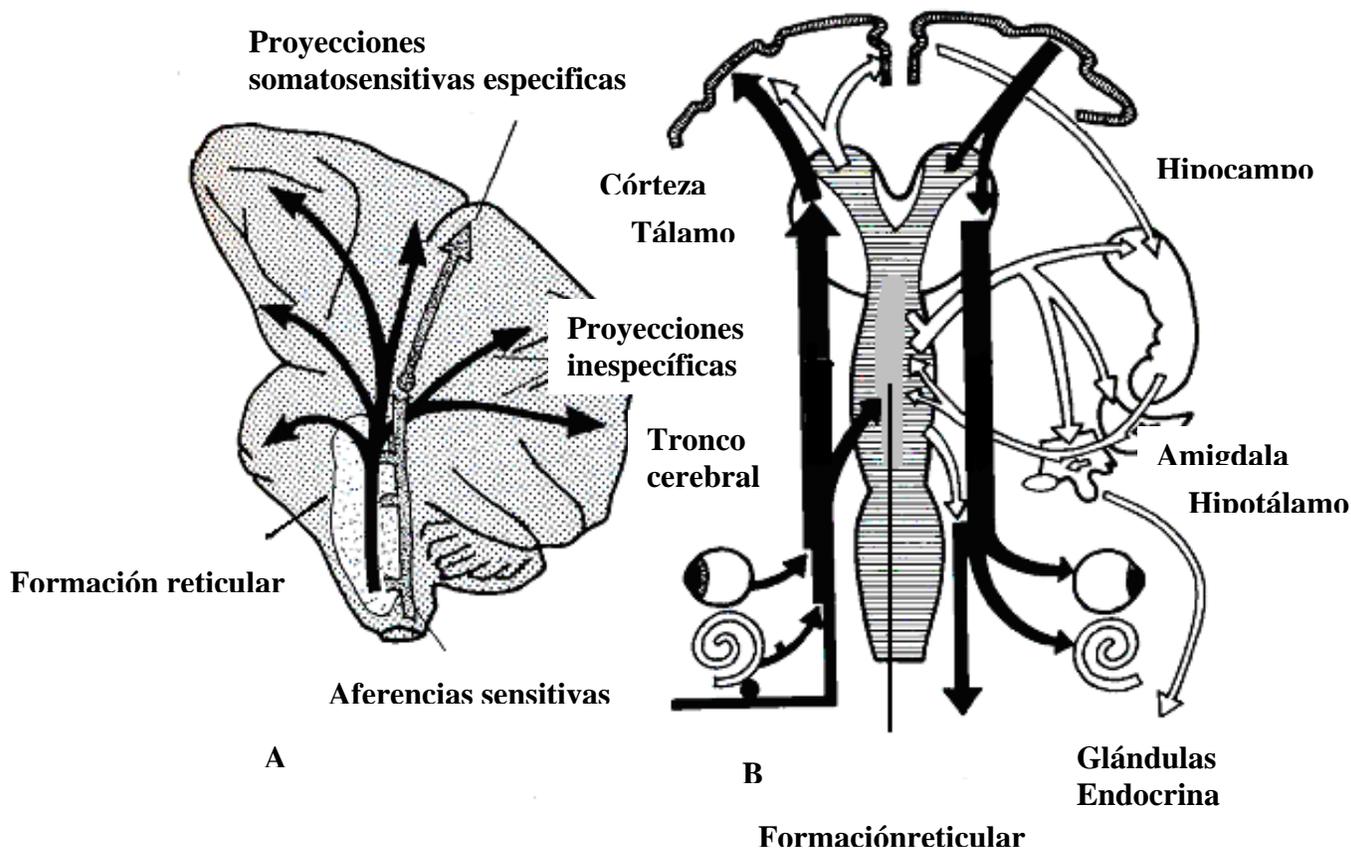
La corteza cerebelosa está formada esencialmente por las células de Purkinje, grandes células piriformes cuyas dendritas se arborizan en la periferia y cuyos axones van a los núcleos del cerebelo.<sup>(18)</sup>

Las principales estructuras anatomofuncionales que permiten cumplir el funcionalismo neurológico son:

➤ Formación reticulada del tronco cerebral.

La formación reticular regula funciones importantes como la vigilia y el sueño, lo que se ejercería especialmente a través de la activación o inhibición del denominado sistema reticular activador ascendente. Además de este último, situado a lo largo del tronco cerebral, se distingue dentro de la formación reticular el sistema reticular talámico, sistema de "proyección difusa no específica" el cual, como su nombre indica, está situado en los núcleos intralaminares del tálamo e interviene, al parecer, en el fisiologismo de los estados de atención y alerta. Así como el sistema reticular ascendente, poseedor de un poder discriminativo más grosero, comportaría cambios lentos y persistentes de la reactividad del sistema nervioso, el sistema talámico de proyección difusa originaría cambios rápidos y bruscos de la reactividad cortical. Finalmente, dentro de la formación reticular del tronco cerebral se identifica la formación reticular bulbopontina, que interviene, además de en la configuración de los diferentes estadios del sueño, en la regulación del tono de postura en el sentido de inhibición o de facilitación.

La figura 4 muestra las relaciones de la formación reticular del tronco cerebral con el rinencéfalo, hipotálamo y glándulas endocrinas por intermedio de la hipófisis.<sup>(24)</sup>



**Fig. 4. Formación reticular ascendente del tronco cerebral**

➤ Sistema motor.

En el estudio general anatomofisiológico del sistema motor se ha de mencionar la "corteza motora", la "vía piramidal", el "sistema extrapiramidal", el "cerebelo" y las "motoneuronas del asta anterior". Las principales áreas motoras corticales son: El área motora prerrolandia, El área premotora, situada por delante de la anterior, el área oculomotora esta situada en la segunda circunvolución frontal. Existen, además, el área suplementaria motora, el área secundaria de representación motriz y el área supresiva de Hines.<sup>(18)</sup>

Los neurólogos a veces emplean los términos sistema motor piramidal y extrapiramidal para designar las diversas fibras motoras descendentes que ejercen influencia sobre el

movimiento muscular estriado. (Las vías cerebelosas siempre han sido descriptas en forma diferente, dado que aunque coordinan el movimiento iniciado en otros centros motores no lo originan independientemente).<sup>(11)</sup>

La vía piramidal esta constituida por los axones del conjunto de células motoras corticales, o primera neurona motora, siendo pocos, proporcionalmente, los que parten del área 4 en comparación con los procedentes del resto de las áreas motoras. La separación anatómica clásica entre sistemas piramidal y extrapiramidal está hoy en vías de revisión, pues ambos sistemas están muy intrincados. En el sistema extrapiramidal se distinguen hoy tres niveles: 1) uno superior formado por las áreas corticales extrapiramidales, sobre todo ubicadas en la región premotora.; 2) un piso intermedio que engloba los distintos núcleos subcorticales, que son el neostriado (núcleo caudado + putamen); el globo pálido (o paleostriado); el núcleo subtalámico del diencéfalo y el núcleo rojo y locus niger en el mesencéfalo. Estos núcleos son ricos en hierro. 3) a un nivel más inferior existe la formación reticular del techo del mesencéfalo y del rombencéfalo. La médula espinal recibe a nivel de su asta anterior la influencia de las fibras extrapiramidales descendentes integradas en los haces retículo-espinal, rubro-espinal, vestibulo-espinal, tecto-espinal y olivo espinal.<sup>(18)</sup> Las funciones principales del sistema extrapiramidal se refieren a los movimientos asociados, ajustes posturales e integración autonómica. Las lesiones a cualquier nivel pueden obscurecer o abolir los movimientos voluntarios y reemplazarlos con involuntarios.<sup>(17)</sup>

La motoneurona del asta anterior. La motoneurona periférica constituye la vía final común de todas las órdenes motoras segmentarias, supraespinales, subcorticales y corticales, y está, por lo tanto, al servicio de los sistemas piramidal, extrapiramidal y vestibulocerebeloso.<sup>(18)</sup>

#### ➤ Sistema somestésico

Las vías sensitivas están constituidas por la neurona periférica (cuya célula nerviosa se encuentra en el ganglio intervertebral) y una o varias neuronas que conducen el impulso nervioso al encéfalo a través de la médula espinal.

La velocidad de conducción de los impulsos nerviosos captados dependen del grosor de las fibras nerviosas, distinguiendo Gasser tres grupos (A, B y C), las dos primeras mielinizadas y las C amielínicas, conductoras lentas del dolor.

La sensibilidad se logra al ser integrados en los correspondientes centros encefálicos los estímulos captados por los diversos receptores sensoriales y conducidos por las neuronas sensitivas, en forma de impulsos nerviosos.<sup>(18)</sup>

### 3.3 El Sistema Nervioso Periférico

El SNP está compuesto de los nervios que emergen del tallo cerebral.<sup>(14)</sup> Comprende los doce pares craneales desde su emergencia del encéfalo y las raíces raquídeas a nivel de la medula espinal.<sup>(18)</sup> Los nervios periféricos conducen mensajes neurales a) desde los órganos de los sentidos y receptores sensoriales del organismo hacia el SNC y b) desde el SNC a los músculos y glándulas del cuerpo.<sup>(12)</sup>

La porción del sistema nervioso que controla las funciones viscerales del cuerpo es llamado sistema nervioso autónomo. El sistema nervioso autónomo es una división del sistema nervioso periférico que se distribuye al músculo liso y glándulas de todo el cuerpo. Por definición es enteramente un sistema motor (eferente) y es "automático" en el sentido de que la mayoría de sus funciones son ejecutadas por debajo del nivel consciente.<sup>(17)</sup>

Este sistema ayuda a controlar la presión arterial, motilidad y secreción gastrointestinal, vejiga urinaria, vaciamiento, sudoración, temperatura corporal y muchas otras actividades.

El sistema nervioso autónomo es activado principalmente por centros localizados en la medula espinal, tallo cerebral e hipotálamo. También, por porciones de la corteza cerebral, especialmente de la corteza límbica, pueden transmitirse impulsos a lo centros bajos y de esta manera influir en el control autonómico.

Las señales autonómicas eferentes son transmitidas a el cuerpo a través de dos subdivisiones llamadas el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático.<sup>(12)</sup> Los términos simpático y parasimpático son estrictamente anatómicos y se refieren al origen en el SNC de las neuronas preganglionares.<sup>(14)</sup>

### 3.4 Anatomofisiología del Sistema Nervioso Simpático

Las neuronas preganglionares de la división simpática proceden de núcleos de los segmentos torácico y lumbar de la médula espinal, específicamente desde el primer segmento torácico hasta el tercer segmento lumbar. Por tanto, la división simpática se conoce como toracolumbar.<sup>(14)</sup> Cada vía simpática desde la medula al tejido estimulado está compuesta de dos fibras, una neurona preganglionar y una neurona postganglionar. El cuerpo celular de cada neurona preganglionar cae en el cuerno intermediolateral de la médula espinal; sus fibras pasan a través de una raíz anterior de la médula hacia un nervio raquídeo.

Inmediatamente después que el nervio raquídeo sale de la columna, las fibras simpáticas preganglionares lo dejan y pasan a través de las ramas blancas hacia uno de los ganglios de la cadena simpática. Después, la fibra sigue alguno de los siguientes tres cursos: 1) hace sinapsis con las neuronas postganglionares en el ganglio en que penetran; 2) pasa arriba o hacia abajo en la cadena y hace sinapsis en otros ganglios de la cadena, o 3) recorre distancias variables a través de la cadena y después por uno de los nervios que salen de la cadena, terminando por último en un ganglio simpático distante. Por tanto, la neurona postganglionar puede originarse en uno de los ganglios de la cadena simpática o en uno de los ganglios distantes. Cualquiera que sea su origen, las fibras postganglionares viajan después en los diversos órganos.

Los ganglios del sistema nervioso simpático se ubican cerca de la médula espinal, sea en los ganglios paravertebrales (conocidos como la cadena simpática) o en los prevertebrales. Los ganglios cervicales superiores se prolongan hacia órganos de la cabeza, como ojos y glándulas salivales. Los ganglios celiacos se dirigen al estómago e intestino delgado. Los ganglios mesentéricos superiores se proyectan hacia los intestinos delgado y grueso y los ganglios mesentéricos inferiores viajan hacia la parte baja del intestino grueso, ano, vejiga y genitales.<sup>(14)</sup>

Las neuronas preganglionares de la división simpática siempre son colinérgicas. Liberan acetilcolina, que interactúa con receptores nicotínicos sobre los cuerpos celulares de las neuronas postganglionares.

Las neuronas posganglionares de la división simpática son adrenérgicas en todos los órganos efectores, excepto en las glándulas sudoríparas termorreguladores y el músculo liso vascular del músculo esquelético (donde son colinérgicas).<sup>(14)</sup>

El sistema nervioso simpático juega un papel muy importante en la regulación de la circulación. Las fibras nerviosas simpáticas vasomotoras abandonan la médula espinal con todos los nervios torácicos y el primero o los dos primeros nervios lumbares. Pasan luego a la cadena simpática, y de ahí hasta los vasos sanguíneos de todo el cuerpo por dos vías diferentes: 1) siguiendo los nervios simpáticos periféricos, y 2) siguiendo los nervios raquídeos. La inervación de arteriolas, arterias pequeñas, vénulas y venas pequeñas permite que la estimulación simpática altere la resistencia de los vasos y, por tanto, modifique la intensidad del riego sanguíneo a través de los tejidos. La inervación de los grandes vasos, en particular las venas, permite que la estimulación simpática cambie el volumen de estos vasos y, de esta forma altere el volumen del sistema circulatorio en conjunto, desempeñando un papel fundamental en la regulación de la función cardiovascular.

Además de inervar los vasos sanguíneos, las fibras simpáticas llegan también al corazón por lo que la estimulación simpática aumenta netamente la actividad cardíaca, la frecuencia del corazón y su intensidad de acción como bomba.

### **Sistema Vasoconstrictor Simpático y su control por el Sistema Nervioso Central**

Las fibras simpáticas vasoconstrictoras se distribuyen prácticamente por todos los segmentos de la circulación. Pero esta distribución es mayor para unos que para otros. Es menos potente tanto el músculo esquelético como el cardíaco y en el cerebro, en tanto que es más intensa en riñones, intestinos, bazo y piel. La sustancia secretada en las terminaciones de los nervios vasoconstrictores es la noradrenalina. Esta actúa directamente sobre el músculo liso de los vasos provocando vasoconstricción.

Los impulsos vasoconstrictores simpáticos se transmiten a las médulas suprarrenales al mismo tiempo que a todos los vasos sanguíneos. Estos impulsos hacen que las médulas secreten noradrenalina y adrenalina, que pasan a la sangre circulante.<sup>(12)</sup>

Tanto el sistema simpático como el parasimpático forman sinapsis en los ganglios periféricos con acetilcolina como transmisor químico. Estos sistemas difieren sin embargo en que la transmisión química a nivel del órgano efector desde las fibras simpáticas se lleva a cabo mediante noradrenalina, y desde las fibras parasimpáticas mediante la acetilcolina.

Los receptores adrenérgicos también son de al menos dos tipos: los receptores alfa estimulados principalmente por la noradrenalina son sobre todo estimulatorios y provocan vasoconstricción, dilatación pupilar y contracción pilomotoras en la piel. Los receptores beta, estimulados por la adrenalina y la noradrenalina, son estimulantes o inhibidores y conducen a una vasodilatación de los vasos sanguíneos intramusculares, relajación del duodeno, bronquios y paredes intestinales y taquicardia. Los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ , pueden ser a su vez, subdivididos, cada uno de ellos, en dos o más receptores distintos con diferentes propiedades. Los receptores  $\alpha_1$ , son postsinápticos y los receptores  $\alpha_2$ , son presinápticos sobre la terminación nerviosa probablemente inhibiendo la liberación del neurotransmisor como mecanismo de retroalimentación. Los receptores  $\beta_1$  son responsables del aumento de la frecuencia y la contractibilidad cardíacas, mientras que los receptores  $\beta_2$  median la relajación del músculo liso bronquial y de los vasos sanguíneos.

### 3.5 Anatomofisiología del Sistema Nervioso Parasimpático

Las fibras preganglionares parasimpáticas abandonan en el sistema nervioso central siguiendo varios nervios craneales, y el segundo y tercer pares sacros de la médula espinal y a veces el primero y el cuarto; Por tanto, la división parasimpática se denomina craneosacra.<sup>(14)</sup> El 75%, de todas las fibras nerviosas parasimpáticas pasan por los nervios vagos, para todas las regiones torácicas y abdominales. Estos proporcionan fibras parasimpáticas a corazón, pulmones, esófago, estómago, todo el intestino delgado, la mitad proximal del colon, hígado, vesícula biliar, páncreas y parte alta de uréteres.

Las fibras parasimpáticas del tercer par craneal van a los esfínteres pupilares y músculos ciliares del ojo. Las fibras del séptimo par pasan a las glándulas lagrimales, nasales y submaxilares; las fibras del noveno par pasan a la glándula parótida.

Las fibras parasimpáticas sacras se reúnen para formar los nervios erigentes, llamados también nervios pélvicos, que salen del plexo sacro a cada lado de la médula y distribuyen sus fibras periféricas al colon descendente, recto, vejiga y porciones bajas de los uréteres.

Con excepción de algunos nervios parasimpáticos craneales, las fibras preganglionares pasan sin interrupción hasta el órgano que va a ser excitado por impulsos parasimpáticos.

En la pared del órgano están localizadas neuronas posganglionares del sistema parasimpático. Las fibras preganglionares hacen sinapsis en ellos; luego fibras posganglionares cortas, de un milímetro a pocos centímetros de longitud, abandonan el ganglio y se difunden por la sustancia del órgano.

Todas las neuronas preganglionares son colinérgicas tanto en el sistema nervioso simpático como en el parasimpático, liberan acetilcolina e interactúa con receptores nicotínicos situados en los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares. Las neuronas posganglionares del sistema parasimpático son asimismo colinérgicas. Los receptores para acetilcolina en los órganos efectores son receptores muscarínicos y no receptores nicotínicos.

A diferencia de los ganglios simpáticos, localizados cerca del SNC, los ganglios del sistema nervioso parasimpático están situados cerca, sobre o dentro de los órganos efectores (p. ej. ciliar, pterioopalatino, submandibular, ótico). La mayor parte de los órganos tienen inervación simpática y parasimpática. Estas inervaciones operan de manera recíproca o sinérgica para generar reacciones coordinadas.<sup>(14)</sup>

**Fig. 5. Nervios y órganos efectores  
autónomos**

### 3.6 Aspectos Neurobiológicos

Es conveniente dividir el sistema nervioso central y periférico en dos grupos funcionales: tejidos nerviosos y sus estructuras de sostén. Los tejidos nerviosos están compuestos por los cuerpos de las células nerviosas y los procesos que las conectan entre sí, a sus receptores y a sus efectores. Los tejidos nerviosos comprenden el tejido ejecutivo que lleva a cabo la tarea única de transmisión de mensajes del cerebro y la médula espinal.

A partir de las señales derivadas de receptores sensoriales y del conocimiento innato almacenado en sus genes intracelulares las células nerviosas reciben información, la codifican, la vehiculizan a través de variados circuitos centrales de diversa complejidad y antes o después la incorporan a una señal que determina la producción de un trabajo intelectual, motor o neurosecretor. Las estructuras que soportan los tejidos neurales incluyen las células gliales, las vainas de mielina, los vasos sanguíneos, las meninges centrales y las vainas nerviosas periféricas. Estos elementos aíslan las células nerviosas, las nutren y mantienen un medio ambiente dentro de límites físicos y químicos estrechos. Estas estructuras garantizan el equilibrio iónico del líquido extracelular, mantienen la temperatura orgánica, eliminan los productos de desecho, protegen de lesiones al nervio, lo envuelven y aportan desde la sangre los nutrientes que el tejido nervioso requiere en grandes cantidades para satisfacer su enorme apetito.<sup>(11)</sup>

El sistema nervioso, junto con el sistema endocrino, asegura las funciones de control del organismo. En general el sistema nervioso controla actividades rápidas, como las contracciones musculares, fenómenos viscerales rápidamente cambiantes, e incluso la intensidad de secreción de algunas glándulas endocrinas. El sistema endocrino, por lo contrario, regula principalmente las funciones metabólicas de la economía. El SNC se forma por sustancia gris y sustancia blanca. La sustancia gris está constituida de cuerpos neuronales, dendritas, terminales axónicas, sinapsis y células de la glía y es altamente vascularizada. La sustancia blanca se forma de haces de axones muchos de los cuales están mielinizados y oligodendrocitos; el color blanco proviene de la mielina. Carece de cuerpos celulares y está menos vascularizada que la sustancia gris.<sup>(13)</sup>

La comunicación intricante entre las áreas del cerebro es dependiente de procesos neuroquímicos que envían impulsos a lo largo de las neuronas.<sup>(2)</sup>

### 3.7 Organización Celular del Encéfalo <sup>(30)</sup>

Independientemente de que las neuronas operen dentro de estructuras en capas (como bulbo olfatorio, corteza cerebral, formación del hipocampo y cerebelo) o en agrupamientos apiñados (acumulaciones definidas de neuronas centrales que forman núcleos), es a través de los patrones de los circuitos neuronales como las neuronas individuales forman conjuntos funcionales que regulan el flujo de información dentro de las regiones cerebrales y entre ellas. Se encuentran, de manera característica, organizaciones neuronales jerárquicas largas en las vías sensoriales y motoras primarias. En éstas, la transmisión de la información se produce de manera básicamente secuencial, y las neuronas interconectadas se relacionan entre sí de una manera jerárquica. Este esquema jerárquico de organización brinda un flujo preciso de información, pero tiene la desventaja de que la destrucción de cualquier enlace incapacita a todo el sistema.

Las neuronas de los circuitos locales establecen sus conexiones principalmente dentro de su vecindad inmediata. Se cree que regulan (es decir, amplían o limitan) el flujo de información a través de su dominio espacial pequeño. A causa de sus axones cortos, pueden funcionar sin generar potenciales de acción, lo cual es esencial en la transmisión a larga distancia entre las neuronas conectadas de manera jerárquica.

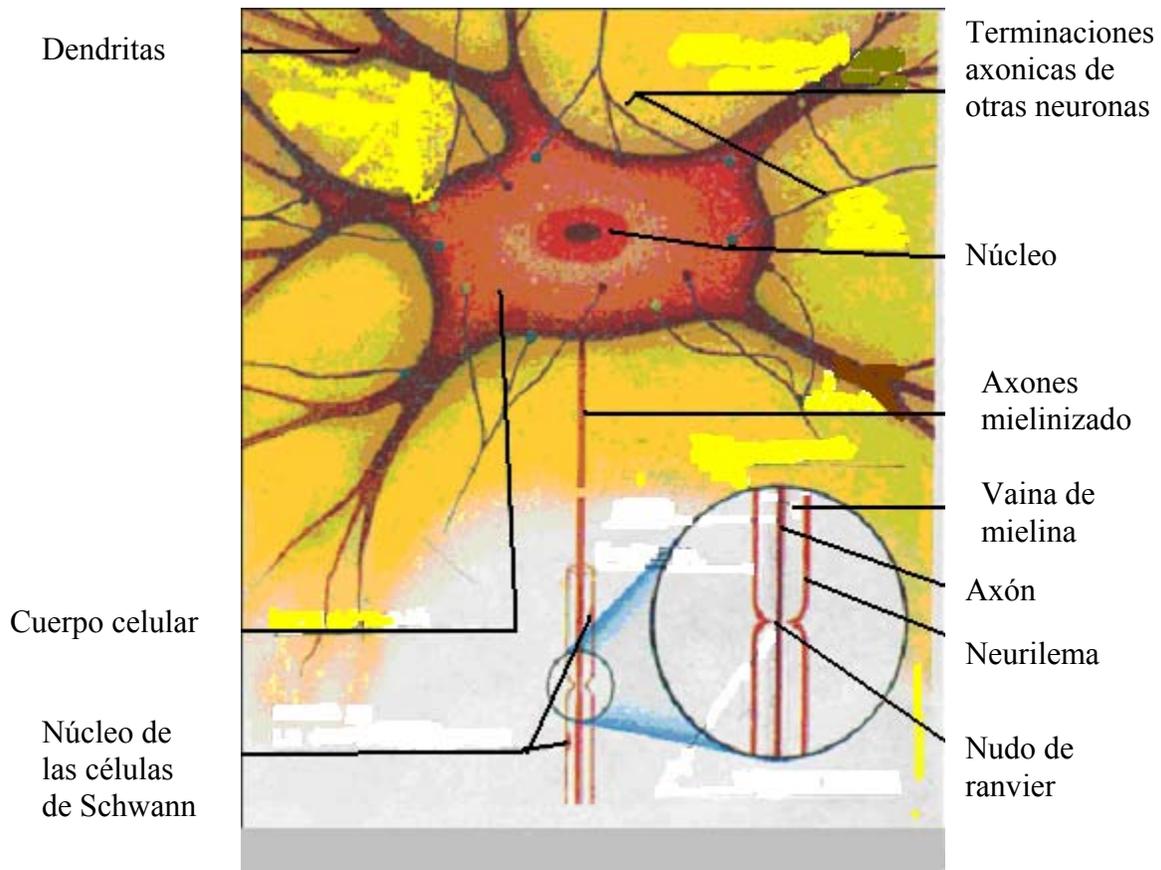
Algunos sistemas neuronales del hipocampo, la protuberancia cerebral y el tallo encefálico recurren a circuitos divergentes de una sola fuente a partir de su localización anatómica en cúmulos, estas neuronas extienden conexiones ramificadas y divergentes múltiples hacia muchas células blanco, casi todas las cuales se encuentran fuera de la región cerebral en la que están localizadas estas neuronas.

#### **La Unidad Nerviosa: La Neurona**

Las neuronas se clasifican de muchas maneras diferentes según su función (sensorial, motora o interneuronal), su localización, o la identidad del neurotransmisor que sintetizan y descargan. <sup>(30)</sup>

El término neurona incluye la totalidad de la célula nerviosa, el núcleo que contiene un prominente nucléolo, el citoplasma perinuclear, denominado pericarion, un alto contenido de ribosomas así como un elevado número de mitocondrias.

Características esenciales son las prominentes prolongaciones que forman extensiones de la membrana celular externa: las dendritas, los cilindroejes o axones.<sup>(29)</sup> La totalidad de la célula, incluyendo las arborizaciones terminales, se encuentra envuelta por una membrana fosfolípida que separa el material intracelular del medio extracelular se muestra en la figura 6.<sup>(11)</sup>



**Fig 6. La neurona y sus terminaciones**

Los axones mielinizados constituyen las rutas principales para la conducción rápida y eficiente del impulso nervioso (eferente) desde la neurona hasta otra parte del sistema. Las dendritas son usualmente más gruesas, más cortas y muy ramificadas, no tienen vaina de mielina y llevan el impulso (aférente) desde las sinapsis hasta la célula nerviosa.

Estas prolongaciones contienen neurotúbulos, aparentemente idénticos a los microtúbulos del aparato mitótico y de los tejidos contráctiles y se piensa que están asociados con el transporte axonal de materiales desde el pericarion a través del axón.<sup>(29)</sup>

Se estima que el cuerpo humano contiene entre 10,000 millones hasta un trillón o más de neuronas. Dentro de esta enorme cantidad es posible hallar varias formas anatómicas y tamaños diferentes que reflejan una adaptación evolutiva ante demandas biológicas específicas. El cuerpo de algunas neuronas comprende sólo un 1% del volumen total de la célula, y el resto se encuentra ocupado por procesos axonales extensos o dendritas ramificadas.<sup>(11)</sup>

Las células nerviosas tienen dos propiedades especiales que las distinguen de las demás células del cuerpo. Primero, pueden conducir señales bioeléctricas a través de grandes distancias sin pérdida alguna en la intensidad de la señal. Segundo, poseen conexiones intercelulares específicas con otras células nerviosas y con tejidos inervados como músculos y glándulas.<sup>(15)</sup> En los organismos vertebrados el cuerpo de la células nerviosas se encuentra dentro de la sustancia gris del sistema nervioso central o en los ganglios que se hallan fuera de éste, por ejemplo raíz espinal posterior, ganglios craneanos o autónomos. La sustancia gris recibe una abundante irrigación sanguínea de los vasos de la piamadre, mientras que el aporte sanguíneo a la sustancia blanca es menos considerable.

El citoplasma de la célula nerviosa contiene una serie de elementos estructurales cualitativamente similares a los hallados en otras células eucarióticas de los mamíferos, pero distribuidos de acuerdo con necesidades específicas.<sup>(11)</sup> En el citoplasma o pericarion de la neurona se observan diversas estructuras: a)neurofibrillas; b)cuerpos de Nissl o sustancia tigroide; c)aparato de Golgi; d)mitocondrias; e)ribosomas; y f)el retículo endoplasmático. Las mitocondrias, que se encuentran a lo largo de todo el axón, contienen todas las enzimas necesarias para la actividad respiratoria de la célula y, por lo tanto, son responsables de las funciones que dependen del metabolismo aeróbico. Las neurofibrillas se ven como finos filamentos que cruzan el citoplasma desde las dendritas hasta el cilindroeje.

## **Membrana nerviosa**

La membrana celular está compuesta por una capa bimolecular de fosfolípidos. Su superficie se encuentra estabilizada por proteínas estructurales y está poblada por una diversidad de receptores proteicos que responden a sustancias activadoras específicas.

La membrana separa el medio extracelular, un medio compuesto por una solución sólo moderadamente diferente del filtrado plasmático, del citoplasma intracelular, que posee una composición iónica y proteica muy diferente.<sup>(10)</sup>

Las células deben responder a agentes fisiológicos que integran la actividad de diferentes poblaciones celulares con la del organismo en general. Algunos de estos agentes son moléculas receptoras específicas, incapaces de atravesarla. La integración es posible debido a que el plasmalema de las células blanco está provisto de moléculas receptoras específicas que interactúan sobre su superficie externa con ligantes fisiológicos, por ejemplo hormonas peptídicas neurotransmisores, inmunoglobulinas, lipoproteínas, mitógenos y otros (primeros mensajeros). Dentro del plasmalema el receptor activado interactúa a su vez con un sistema enzimático que genera un segundo mensajero, por lo general el AMPc o en algunos casos el GMPc, en el citosol.<sup>(11)</sup>

El transporte a través de la membrana celular, ya sea atravesando directamente la doble capa lipídica o mediante las proteínas, se produce por uno de dos procesos básicos, difusión (que también es llamado transporte pasivo) o transporte activo. Entre los factores que afectan la permeabilidad total de los canales proteicos de la membrana están:

- El número de canales a través de los que puede difundir la sustancia
- La longitud de los canales
- El grado de impedimento al movimiento a través de cada canal, o sea la resistencia del canal,
- El peso molecular de la sustancia que difunde
- La temperatura.<sup>(23)</sup>

## **Difusión**

La difusión a través de la membrana celular se divide en dos subprocesos denominados difusión simple y difusión facilitada. Por difusión simple se entiende la cinética molecular, de moléculas o iones, a través de una abertura en la membrana sin necesidad de unión con proteínas transportadoras en la membrana. Puede producirse por dos vías: a través de los intersticios de la doble capa lipídica y a través de los canales acuosos en algunas de las proteínas de transporte.

Por otra parte, la difusión facilitada requiere la interacción de las moléculas o iones con una proteína transportadora que ayuda a su pasaje a través de la membrana probablemente mediante la unión química con ella, moviéndola de un lado a otro a través de la membrana.<sup>(23)</sup>

## **Transporte activo**

El transporte activo depende del transporte de sustancias por proteínas transportadoras que penetran a través de la membrana, el transportador debe impartir energía a la sustancia que esta siendo transportada para moverla contra un gradiente electroquímico. La energía para este propósito es derivada del ATP. Más aún, las proteínas transportadoras encargadas de transporte activo tienen actividad ATPásica, lo que quiere decir que pueden escindir el ATP para formar ADP o AMP con liberación de la energía de los enlaces fosfato de alta energía.

El núcleo de la neurona contiene uno, y a veces dos nucléolos aunque, como regla, no posee centrosoma. La ausencia de centrosoma indica que la célula nerviosa altamente especializada ha perdido su poder de división; una vez destruidas las neuronas son reemplazadas simplemente por neuroglia.<sup>(15)</sup>

A pesar de las grandes variaciones en la forma, el tamaño y el volumen celular la mayor parte de las neuronas contienen grandes cantidades de ribosomas no unidos, posiblemente para la síntesis de materiales intracelulares como enzimas y macromoléculas estructurales. Sin embargo, el cuerpo celular también contiene cantidades variables de retículo endoplásmico liso y rugoso, lo que indica que son células que almacenan material sintético para la secreción transcelular.

Aunque los organelos con tales capacidades sintéticas caracterizan al citoplasma de las dendritas y del cuerpo celular, nunca se encuentran en el axón. Ya que el axón no posee capacidad sintética propia, debe existir otro mecanismo que explique la forma en que el axón mantiene su vitalidad. Una de las hipótesis es que el cuerpo celular sintetiza todas las macromoléculas requeridas por el axón y que un proceso de transporte somátofugo las lleva desde el cuerpo celular a través de todo el axón.<sup>(15)</sup>

### **Cuerpos de Nissl y retículo endoplásmico**

Los cuerpos de Nissl, constituidos por ácido ribonucleico y polisomas, son masas granulares que se encuentran en el pericarión y las dendritas pero no en el axón, y que dan a la célula su aspecto rayado o atigrado.<sup>(15)</sup> Cada cuerpo de Nissl está compuesto de:

- sacos aplanados (llamados cisternas) de retículo endoplásmico rugoso incrustados con ribosomas del lado del citosol
- ribosomas libres
- cordones de ribosomas unidos entre sí, llamados polisomas.

Sufren desintegración (cromatólisis) en una célula fatigada o lesionada o cuando se le ha seccionado el axón. El RER es el organelo involucrado con la síntesis de proteínas neurosecretoras, proteínas integrales de la membrana plasmática y proteínas de los lisosomas. Los ribosomas libres y polisomas están asociados con la síntesis de proteínas del citosol y proteínas no integrales de la membrana plasmática. El REI es el lugar donde se sintetizan triglicéridos, colesterol y esteroides.<sup>(13)</sup>

### **Aparato de Golgi**

El aparato de golgi es un complejo organelo compuesto de pilas de cisternas aplanadas. Las proteínas recién sintetizadas en el RE se mueven por túbulos del RE y entonces mediante gemación originan vesículas del AG (vesículas de transporte) una vez que se realizó esto, las proteínas pasan por transporte vesicular en forma secuencial a través de varias cisternas del AG. Mientras sucede esto, las proteínas son clasificadas para que finalmente emerjan del AG por gemación de la membrana cisternal como vesículas que contienen glucoproteínas.<sup>(13)</sup>

## **Mitocondrias**

Las mitocondrias son organelos membranosos, que como las plantas de poder de la célula, son la principal fuente de energía de cada célula. Energía, agua y dióxido de carbono son los productos de la respiración celular y actividad enzimática sobre todo de carbohidratos y en menor grado de aminoácidos y lípidos. Esta energía liberada de la oxidación de los nutrientes se convierte en enlaces fosfato de alta energía como el ATP.

Los enlaces energéticos de ATP son esenciales para diversas funciones celulares dentro de las que se incluyen el transporte de iones a través de la membrana plasmática, la contracción muscular y la síntesis de proteínas.

Las neuronas, a diferencia de la mayoría de las células, carecen de la capacidad de almacenar glucógeno como fuente de energía. Como consecuencia, son dependientes para su fuente energética de la glucosa y oxígeno circulante. Esto explica el por qué se pierde la conciencia si el flujo sanguíneo al encéfalo se interrumpe aunque sea por unos pocos segundos.<sup>(13)</sup>

## **Lisosomas**

Los lisosomas son vesículas membranosas que actúan como un sistema digestivo intracelular. Contienen una diversidad de enzimas hidrolíticas que digieren y degradan sustancias originadas tanto en el interior como del exterior de la neurona. Los materiales digeridos incluyen muchos componentes celulares como receptores y membranas, algunos de los cuales pueden ser reciclados.

## **Neurotúbulos, neurofilamentos y transporte axónico**

### **(transporte axoplásmico o transporte axonal)**

Cada neurona contiene numerosos organelos fibrilares llamados a)neurotúbulos (microtúbulos), cada uno de ellos de aproximadamente 200 a 250 nm de diámetro y b)neurofilamentos (microfilamentos), de aproximadamente 100 nm de diámetro. Los neurotúbulos son cilindros sencillos compuestos de polímeros de la proteína tubulina. Están involucrados en el transporte plásmico de partículas y mitocondrias a través de toda la neurona.

Son importantes en el mantenimiento de la forma celular y son esenciales para el crecimiento y elongación del axón y las dendritas.

Los neurofilamentos son cilindros sencillos compuestos de polímeros de las proteínas actina y miosina. Se les considera como estructuras semirrígidas que proveen un esqueleto para el mantenimiento de la forma celular y tienen una posible participación en el transporte axónico.

Una especialización de los microfilamentos se presenta en las células musculares donde las proteínas contráctiles, actina y miosina, forman las miofibrillas, las cuales están involucradas con la contracción muscular.<sup>(13)</sup>

### **Transporte axónico**

La distribución de muchas sustancias desde el cuerpo celular hacia los procesos neuronales y desde los procesos hacia el cuerpo celular se lleva a cabo por el transporte axónico. Los neurotúbulos dirigen el transporte bidireccional de y hacia el cuerpo celular. Se llama anterógrado cuando el transporte se aleja del cuerpo celular y retrógrado cuando es hacia el cuerpo celular.<sup>(13)</sup> Se cree que algunos neurotransmisores son transportados de este modo desde el pericarion hacia la región sináptica, mientras que otros también son sintetizados en la región sináptica.<sup>(11)</sup> El sistema anterógrado rápido conduce organelos membranosos incluso componentes de la membrana celular, mitocondrias y vesículas que contienen péptidos precursores de los neurotransmisores y otras proteínas. El sistema retrógrado rápido conduce materiales de desecho hacia los lisosomas para su degradación, arreglo y reciclamiento y posiblemente factores de crecimiento nervioso.

El transporte lento es un sistema antero grado que conduce proteínas u otras sustancias para renovar y mantener el axoplasma (citosol) de neuronas maduras, así como para suministrar el axoplasma para el crecimiento de axones y dendritas durante el desarrollo y regeneración de neuronas. A través de la toma axonal de las sustancias extracelulares, el cuerpo celular, puede introducir por medio del transporte retrogrado diversas sustancias del ambiente extracelular. Sin embargo, el transporte retrógrado tiene su lado débil, en que a través del mecanismo neurotrópico, virus como la rabia, herpes simple y poliomielitis pueden conducirse hacia el sistema nervioso central.<sup>(13)</sup>

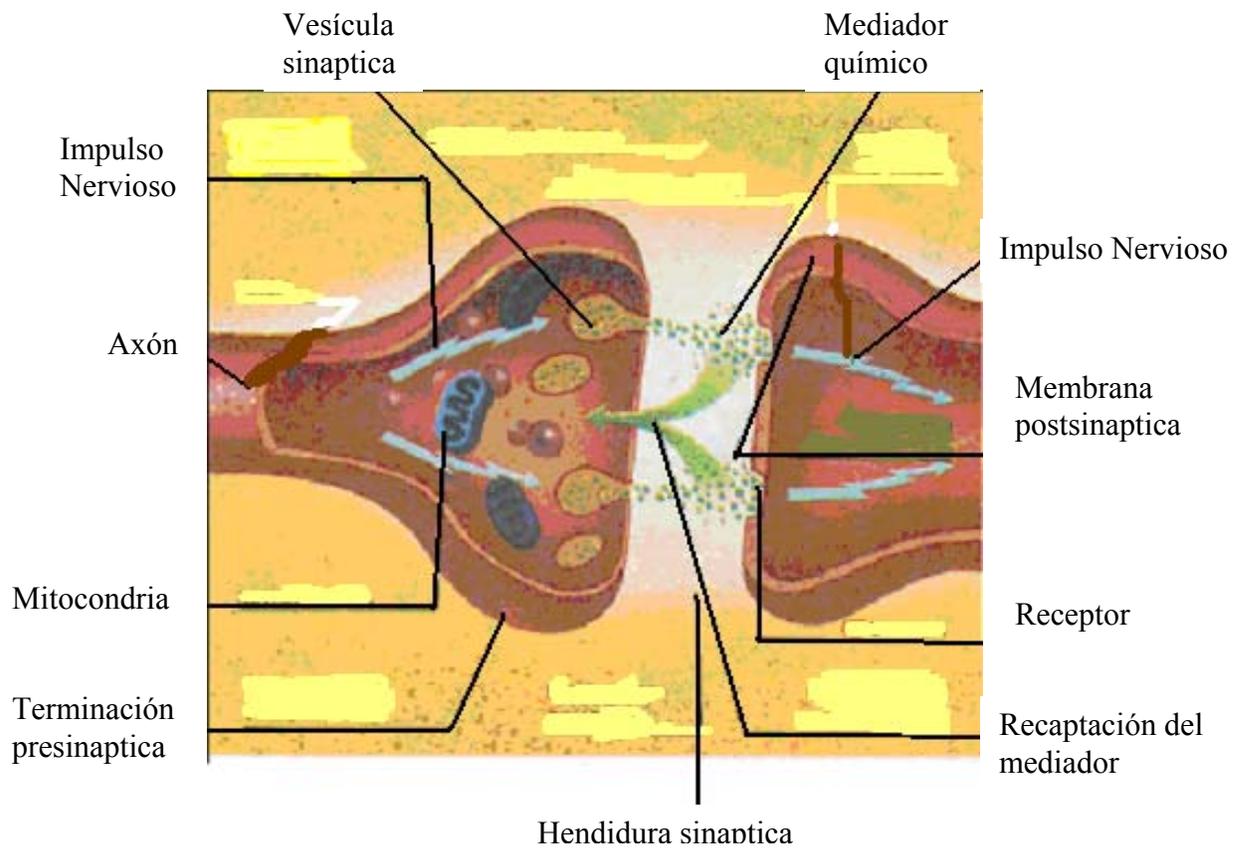
## **Dendritas y axones**

Las dendritas contienen los mismos organelos citoplasmáticos que el cuerpo celular. El axón se especializa en la transmisión de información que se codifica como potenciales de acción del tipo todo o nada. Proviene del cono axónico del cuerpo celular en el sitio llamado segmento inicial.

El neurópilo es un término colectivo para la red de axones, dendritas y procesos neurogliales dentro del sistema nervioso central.<sup>(13)</sup>

## **Sinapsis**

La sinapsis es el sitio de contacto de una neurona con otra. El complejo cuerpo celular-dendrita puede recibir contactos sinápticos de muchas diferentes neuronas (sobre las 15000 sinapsis). La membrana celular del axón en la sinapsis es la membrana presináptica y la membrana celular del complejo cuerpo celular-dendrita, músculo o célula glandular es la membrana postsináptica.<sup>(13)</sup> A medida que el axón se aproxima a su punto de contacto con la célula subsiguiente o postsináptica, se ensancha transformándose en una estructura especializada conocida como terminación nerviosa.<sup>(29)</sup> Existe un espacio submicroscópico, la hendidura sináptica, de cerca de 200 Å, entre el botón de una neurona y el cuerpo celular de otra (sinapsis axosomática), entre un botón y una dendrita (sinapsis axodendrítica) y entre un botón y un axón (sinapsis axoaxónica). Se presenta una concentración de mitocondrias y vesículas presinápticas (de 200 a 600 Å de diámetro) en el citoplasma del botón. Las vesículas contienen los precursores de los agentes neurotransmisores activos. Como se muestra en la figura 7.<sup>(13)</sup>



**Fig. 7. Sinapsis**

### **Aspectos Básicos de la función de los neurotransmisores<sup>(6)</sup>**

Existen varios criterios para que una sustancia pueda ser considerada como un neurotransmisor:

- Debe estar presente en la terminal de un nervio y en la vecindad del área del cerebro donde se cree actúe.

- Debe ser liberado de la terminal del nervio, generalmente por un proceso calcio dependiente, seguido de la estimulación del nervio.
- Las enzimas involucradas en la síntesis y metabolismo deben estar presentes en la parte terminal del nervio, o en la proximidad de la terminación nerviosa.
- Debe producir una respuesta fisiológica seguida de su liberación para activar el receptor postsináptico. Sus efectos deben ser selectivamente bloqueados por algún antagonista y simulado por un agonista específico.

### **Catecolaminas**

El encéfalo contiene sistemas neuronales separados que utilizan tres catecolaminas distintas: dopamina, noradrenalina y adrenalina las cuales son almacenadas en las células de la médula suprarrenal. Las vías centrales de adrenalina son limitadas y sólo muestran una distribución escasa en la protuberancia y el bulbo, donde participan, entre otros procesos, en los sistemas que regulan la presión central. Los sistemas centrales de noradrenalina muestran una distribución amplia en el cerebro y en la médula espinal, originándose principalmente en pequeños núcleos del tronco encefálico de los cuales el principal es el locus ceruleus.<sup>(11)</sup>

La adrenalina y la noradrenalina corresponden a una clase de compuestos sintetizados en el cuerpo a partir del aminoácido tirosina derivada fundamentalmente de fuentes dietéticas. El primer paso del ciclo biosintético, la conversión de tirosina a dopa, es la reacción limitante de la velocidad. La reacción es catalizada por la tirosina hidroxilasa, una enzima que únicamente se halla en tejidos neuroectodérmicos. La dopa es convertida a dopamina por la LAAD, y de allí, a noradrenalina por la DBH. La FNMT, la enzima que cataliza la conversión de noradrenalina a adrenalina por transferencia de un grupo metilo de S-adenosil metionios, se encuentra en cantidades considerables únicamente en la médula suprarrenal.<sup>(32)</sup>

### **Dopamina**<sup>(30)</sup>

La dopamina se encuentra en cantidades extremadamente grandes en ganglios basales (en especial núcleo caudado), núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, núcleo central de la

amígdala eminencia media y campos restringidos de la corteza frontal. Las neuronas dopaminérgicas pertenecen a tres clases morfológicas principales:

1) neuronas ultracortas dentro de las células amacrinias de la retina y de las células periglomerulares del bulbo olfatorio;

2) neuronas de longitud intermedia dentro del hipotálamo tuberoso ventral que inervan a la eminencia media y al lóbulo intermedio de la hipófisis, neuronas insertohipotalámicas que conectan a los hipotálamos dorsal y posterior con los núcleos septales laterales, y pequeñas series de neuronas dentro del perímetro del núcleo motor dorsal del vago, el núcleo del haz solitario y la sustancia gris periacueductal, este sistema es responsable de la regulación de hormonas como la prolactina.<sup>(6)</sup>

3) proyecciones largas entre los núcleos que contienen dopamina en la sustancia negra y el tegmento ventral y sus blancos en el cuerpo estriado, las zonas límbicas de la corteza cerebral y otras regiones principales del sistema límbico, salvo el hipocampo. Estas proyecciones usualmente llamadas mesocortical y sistema dopaminérgico mesolímbico respectivamente y son funcionalmente importantes en los desordenes psicóticos y en los efectos terapéuticos de los neurolepticos.<sup>(6)</sup>

A nivel celular, las acciones de la dopamina dependen de la expresión del subtipo de receptor y de las acciones convergentes contingentes de otros transmisores sobre las mismas neuronas blanco. Se identificaron dos subtipos de receptores de la dopamina, D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> siendo éstos distintos desde el punto de vista farmacológico y manifiestan afinidades diferentes no sólo por el ligante de dopamina endógeno, sino también por otros diversos compuestos. Los receptores D<sub>1</sub> incluyen al D<sub>1</sub> y al D<sub>5</sub>, en tanto que los receptores del tipo D<sub>2</sub> incluyen las dos isoformas del receptor D<sub>2</sub> además del D<sub>3</sub> y el D<sub>4</sub>. Los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub> activan a la adenilil ciclasa; los receptores D<sub>2</sub> se acoplan con múltiples sistemas efectores, entre ellos el de inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa, el de la supresión de las corrientes de Ca<sup>2+</sup> y el de la activación de las corrientes de K<sup>+</sup>.

Se encuentra glutamato y aspartato a concentraciones muy altas en el encéfalo, y ambos aminoácidos tienen efectos excitadores poderosísimos en las neuronas de virtualmente

todas las regiones del SNC. Los receptores del glutamato se clasifican, desde el punto de vista funcional, como canales de iones de compuerta de ligante “ionotrópicos” o como receptores “metabotrópicos” (acoplados a proteínas G).<sup>(30)</sup>

Algunos de los neurotransmisores y neuromoduladores que han sido identificados en el cerebro humano se muestran en la tabla 1.<sup>(6)</sup>

Neurotransmisor	Distribución en el cerebro	Función fisiológica	Enfermedad
Noradrenalina	En la mayoría de las regiones.	Receptores $\alpha 1$ — excita $\alpha 2$ – inhibe $\beta 1$ –inhibe $\beta 2$ –excita	Depresión Manía
Dopamina	En la mayoría de las regiones	Receptores $D_1$ – inhibe $D_2$ – inhibe	Esquizofrenia Manía?
5-Hidroxitriptamina	En la mayoría de las regiones	Receptores $5$ - HT $1A$ —inhibe $5$ -HT $_2$ ? $5$ -HT $_3$ ?	Depresión? Esquizofrenia
Acetilcolina	En la mayoría de las regiones	Receptores $M_1$ – excita $M_2$ – inhibe N – excita	Demencia Manía?
Adrenalina	Cerebro medio y tronco cerebral	Posiblemente la misma que para la noradrenalina	Depresión?
GABA	Interneuronas <b>supraspinal</b>	Receptores A inhibición Receptores B?	Ansiedad Ataques Epilepsia
Glicina	Interneuronas espinales; modulaci	Hiperpolarizar membranas Inhibición	Ataques?
Glutamato y Aspartate	Todas las interneuronas		Ataques Esquizofrenia?

**Tabla 1. Neurotransmisores y neuromoduladores distribuidos en el cerebro**

En el caso de algunos transmisores, como las monoaminas y otros péptidos, puede participar una acción “condicional”. Esto es, una sustancia transmisora intensifica o suprime la reacción de la neurona blanco a los transmisores excitadores o inhibidores clásicos, a la vez que se originan poco o ningún cambio en el potencial de membrana o en la conducción iónica cuando se aplica de manera aislada. Estas reacciones condicionales se han denominado moduladoras. Florey (1967) empleó el término modulador para referirse a las sustancias que puedan influir en la actividad neuronal de una manera distinta a la de los neurotransmisores. En el contexto de esta definición, el aspecto distintivo de un modulador consiste en que se origina en sitios celulares y no sinápticos, pero influye en la excitabilidad de las células nerviosas.<sup>(30)</sup>

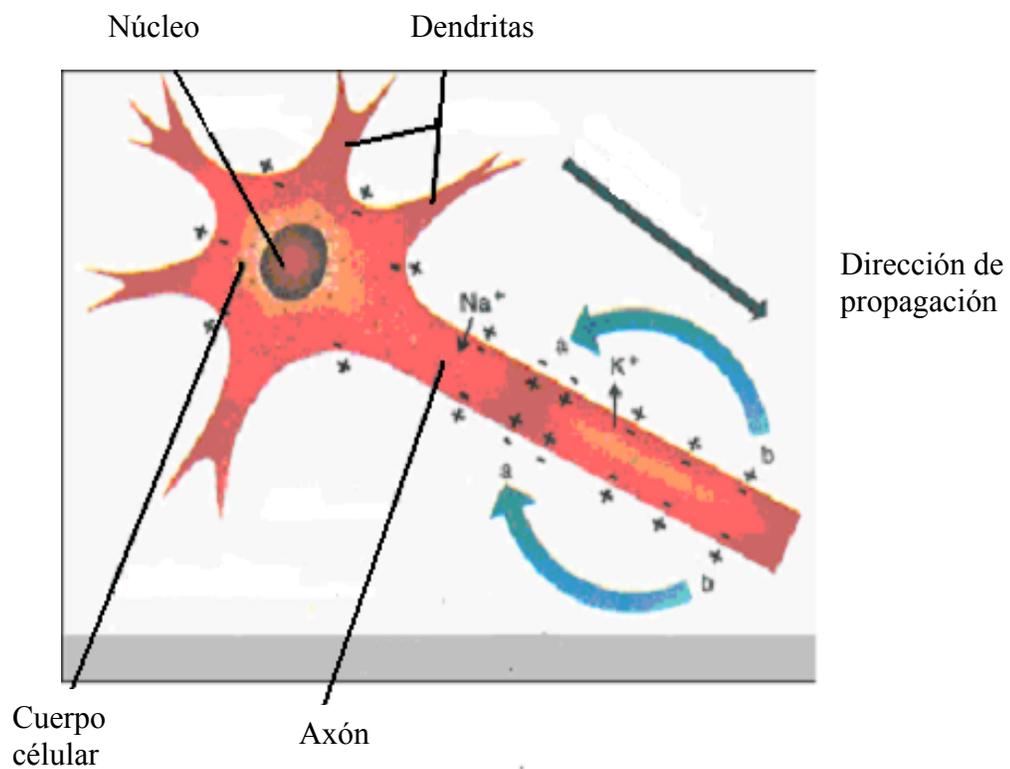
Las sustancias que participan en el desencadenamiento de la reacción posináptica a un transmisor son llamadas neuromediadores. Los más claros de estos ejemplos son los ofrecidos por la participación del AMPc, el GMPc y los fosfatos de inositol como segundos mensajeros en sitios específicos de la transmisión sináptica.

### **Neurofisiología**

En la mayoría de las neuronas la unidad cuerpo celular-dendrita se especializa como un receptor e integrador de las aferencias sinápticas de otras neuronas, mientras que el axón se especializa en conducir información codificada de la unidad cuerpo celular-dendrita a las uniones sinápticas, donde toman lugar funciones de transformación con otras neuronas o efectores (músculos y glándulas). Para efectuar estas tareas la neurona se organiza en:

- un segmento receptor (dendritas cuerpo celular)
- un segmento conductor (axón)
- un segmento efector (sinapsis).

Las neuronas de primer orden conducen hacia el SNC la información acerca del mundo externo y el medio interno del organismo. Los procesos periféricos de estas neuronas terminan en la retina, órganos vestibulares, piel, músculos, articulaciones y vísceras internas, mientras que su proceso central termina en el SNC.<sup>(13)</sup>



**Fig 8. Dirección de propagación del impulso nervioso**

## Potencial en reposo

Todas las neuronas, y en forma más general, todas las células del organismo, presentan una membrana plasmática cargada eléctricamente, debido a que una tenue nube de aniones y cationes se distribuyen sobre la superficie interna y externa de la membrana.<sup>(23)</sup> Ellos son: Los iones sodio y cloruro, los cuales están en mayor concentración en el líquido intersticial y los iones de potasio y proteínas (orgánicos) que están en mayor concentración en el neuroplasma.

El paso de iones a través de la membrana es conocido como conductancia. De esta manera, la membrana plasmática semipermeable es selectivamente permeable por medio de canales abiertos no controlados para los iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$  e impermeable para los grandes iones proteicos. Estos canales, que están siempre abiertos, son importantes para la determinación del potencial de reposo. Las concentraciones iónicas a cada lado de la membrana se producen y se mantienen por un sistema de bombas en la membrana. Llamadas bombas de sodio o de sodio-potasio. La mayoría de las neuronas no tienen bomba de  $\text{Cl}^-$ ; de aquí que los iones de  $\text{Cl}^-$  difunden pasivamente por la membrana.<sup>(13)</sup> En estado de reposo, la membrana es desproporcionadamente permeable a los iones de  $\text{K}^+$ .

Estos últimos se difunden del citoplasma, en el cual se encuentran muy concentrados, hacia la superficie exterior de la membrana celular. De esta manera, la superficie adquiere un potencial positivo en reposo de 80 mV durante la excitación, cuando el potencial de la membrana ha disminuido cerca de 10 ó 15 mV del valor del umbral de la misma, hay un repentino cambio funcional de la membrana, caracterizado por un aumento selectivo en la permeabilidad a los iones  $\text{Na}^+$  es relativamente alta en el exterior, lo que ocasiona una inversión en la carga o un potencial de acción.<sup>(10)</sup> La actividad de la bomba favorece el paso de iones de  $\text{Na}^+$  al exterior e iones de  $\text{K}^+$  al interior de la neurona. La consecuencia es la insaturación de una concentración de iones de  $\text{K}^+$ , de 30 o más veces superior dentro del neuroplasma que en el líquido intersticial y una concentración de iones de  $\text{Na}^+$  de 10 veces y de  $\text{Cl}^-$  de 14 veces superior en el líquido intersticial que en el neuroplasma. La diferencia transmembrana entre estos fluidos crea una carga eléctrica de aproximadamente -70 mV entre el interior y el exterior de la célula.<sup>(11)</sup>

## **Excitabilidad de la Neurona**

La excitabilidad es una propiedad que capacita a una neurona a responder y a transmitir información en forma de señales eléctricas. Un cambio en el potencial de membrana en reposo inducido por un estímulo se asocia con respuestas de los canales iónicos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$ ) de la membrana plasmática en la vecindad del sitio de aplicación. Cuando los canales están abiertos permiten el paso de iones específicos a través de la membrana de acuerdo con el gradiente de concentración del ión específico. Los cambios resultantes pueden despolarizar lo suficiente la membrana para producir un potencial de acción (impulso nervioso) característico de un axón o un potencial graduado típico de la unidad cuerpo celular-dendrita. Las neuronas generan señales eléctricas mediante la regulación de compuerta, apertura y cierre de los canales iónicos.

Hay dos tipos de canales:

- abiertos
- de compuerta.

Hay dos tipos de respuesta de la membrana:

- la de hiperpolarizarse temporalmente
- despolarizarse.

Durante la hiperpolarización, la membrana comienza a ser más negativa en su lado interno con respecto a su lado externo. Durante la despolarización la membrana empieza a ser menos negativa en su lado interno respecto a su lado externo e incluso puede revertir la polaridad con su lado interno siendo positivo con respecto a su lado externo.<sup>(11)</sup>

Cuando un neurotransmisor excitatorio como la acetilcolina es liberada desde un nervio terminal difunde a través de la sináptica fisura a la membrana postsináptica donde estimula al receptor. Algunos receptores, tales como los receptores nicotínicos, están directamente ligados a canales de  $\text{Na}^+$  así que cuando la acetilcolina estimula a los receptores nicotínicos los canales de sodio se abren permitiendo un intercambio de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  cruzando la membrana del nervio tales receptores son llamados receptores ionotrópicos.

Como la membrana de la neurona es 20 veces más permeable para potasio que para iones de sodio, los iones de potasio salen de la célula hasta que el equilibrio es alcanzado entre las concentraciones internas y externas. Como los iones de  $\text{Na}^+$  fluyen hacia adentro de la célula para reemplazar los iones de  $\text{K}^+$  el potencial final despolarizado alcanza  $-10$  mV. El flujo hacia adentro de iones  $\text{Na}^+$  y el flujo hacia fuera de iones de  $\text{K}^+$  conduce a la acción de potencial y deja el nervio membranoso en un estado despolarizado. Todos los neurotransmisores excitatorios producen potencial excitatorio postsináptico el cual dura alrededor de 5 ms, son aditivos y no se propagan. Debe un receptor postsináptico ser estimulado por un inhibidor tal como el GABA o glicina, el canal de cloro se abre y los iones  $\text{Cl}^-$  y  $\text{K}^+$  fluyen hacia adentro de la célula hasta que el potencial restante de  $-90$  mV se alcanza. El proceso termina en una hiperpolarización y resulta un potencial inhibitorio postsináptico. En la práctica la actividad de una neurona depende del equilibrio entre la cantidad de procesos inhibidores y la cantidad de procesos excitatorios los cuales pueden ocurrir simultáneamente así que el potencial de membrana de cualquier célula puede estar en un estado constante de flujo.<sup>(6)</sup> La repolarización de una membrana excitable está asociada con el reestablecimiento del estado de la membrana, en el cual la concentración de los iones  $\text{Na}^+$  es mayor afuera y de iones  $\text{K}^+$  es mayor adentro de la membrana.

Esto se logra por la energía dependiente de la eliminación de iones de  $\text{Na}^+$  en contra de un gradiente de concentración desde el interior de la célula y su reemplazo por iones de  $\text{K}^+$ , la enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dependiente ( $\text{Na}^+\text{K}^+ - \text{ATPasa}$ ) es responsable del proceso de repolarización. La energía proviene de la mol ATP generada por el metabolismo oxidativo de azúcares etc. dentro de la mitocondria. Cuando los receptores están directamente ligados a los canales, rápidamente ocurren potencial postsináptico excitatorio o inhibitorio. Sin embargo, se sabe que ocurren cambios de potencial más lentos debido a que los receptores están ligados a canales de iones indirectamente vía el 2º mensajero. Por ejemplo, la estimulación de beta adrenoreceptores por la noradrenalina resulta en la activación del adenilatociclasa en el interior de la membrana. Esta enzima cataliza el rompimiento del ATP a un compuesto cíclico de muy alta energía AMP cíclico. El AMPc activa a las proteínas cinasas las cuales al fosforilar proteínas específicas de la membrana, abren un canal iónico que causa un flujo de  $\text{K}^+$  y un influjo de  $\text{Na}^+$ . Tales receptores son llamados metabotrópicos.<sup>(6)</sup>

## Neuroglia

Las células gliales no poseen las características excitables de la célula nerviosa y son generalmente más pequeñas, pero también poseen prolongaciones que emanan de sus cuerpos celulares. De acuerdo a la región, ellas sobrepasan en número a las neuronas desde 5 a más de 50 veces y forman cerca del 40% del volumen total del SNC. Sus principales funciones son sostener, nutrir y mantener un ambiente relativamente constante para las neuronas.<sup>(13)</sup>

Las células gliales incluyen la astroglia, la oligodendroglia y la microglia. La microglia probablemente se origine en el mesodermo y funcionan principalmente como fagocitos.<sup>(11)</sup>

La astroglia (astrocitos) es abundante, especialmente en la sustancia gris. Los astrocitos poseen cuerpos celulares relativamente pequeños, pero dan origen a extensiones ramificadas que conforman una densa red que ocupa una gran parte de la neuropila cortical, es decir, el denso soporte de sustancia gris compuesto por axones, dendritas, y procesos gliales en los que se encuentran embebidos los cuerpos celulares. Los astrositos desempeñan un papel crucial en la detoxificación de productos del metabolismo cerebral, dado que contienen en concentraciones exclusivas o elevadas las enzimas glutamina sintetasa, anhidras carbónica y ATP-asa  $K^+$  dependiente<sup>(29)</sup>. Los astrocitos incorporan, metabolizan e incluso pueden liberar algunos neurotransmisores.<sup>(11)</sup>

El segundo tipo de neuroglia se conoce como oligodendrocito. Se le llama satélite celular cuando se encuentra cerca de las neuronas y células de Schwann cuando se encuentra en el sistema nervioso periférico.<sup>(15)</sup> La mielina del sistema nervioso central es el producto de las células de la oligodendroglia.

La mielina recubre los axones a lo largo de segmentos que varían aproximadamente entre 0.5 y 1.5 mm de longitud. La gran propiedad aislante de la mielina además de circunscribir el impulso nervioso a células individuales impidiendo de tal modo la estimulación cruzada de axones adyacentes, sirve para aumentar la velocidad de conducción.

En el sistema nervioso humano, la conducción procede eléctricamente en el interior de las células nerviosas, y casi por completo por medios químicos entre las células nerviosas o entre los nervios y sus efectores. La conducción normal en el interior de la neurona es unidireccional, desde las dendritas hacia el axón, y responde al principio del "todo o nada"; es decir, la célula descarga o no lo hace.

La intensidad de la estimulación neuronal no depende de la amplitud de su potencial de acción sino del número de potenciales que transcurren a lo largo de su axón y de la frecuencia con la que la célula los descarga.

El potencial de acción de un nervio consiste en la despolarización sucesiva de la membrana nerviosa desencadenan inicialmente por la suma algebraica de las influencias electromecánicas que actúan sobre las dendritas y el cuerpo celular.

### **3.8 Patología del Sistema Nervioso**

Los criterios y teorías sobre la patofisiología de la enfermedad han variado a lo largo de los siglos. Las más tempranas, referencias de esta enfermedad mental mayor halladas hasta ahora corresponden al papiro de Eber (cerca de 4000 a. C.). En el siglo XIV a.C. aparecen descripciones de cuadros parecidos a los que hoy llamamos esquizofrenia en los textos hindúes del Ayur-Veda. En el siglo 1 d. C. hallamos menciones en los escritos de Areteo de Capadocia. Durante los siglos venideros el origen de la enfermedad es atribuido a un desequilibrio de los fluidos corporales (basado en la visión Hipocrática que clasificaba a las enfermedades mentales en manía, melancolía, histeria y frenitis) o a manifestaciones diabólicas o de hechicería.

Durante el siglo XIX, el énfasis se puso en la observación de la naturaleza, abandonándose las teorías acerca de lo sobrenatural y convirtiendo a las ciencias médicas en disciplinas científicas. Los médicos dedicados a las enfermedades mentales comenzaron a buscar un sistema diagnóstico coherente que fuera lógico en términos de identificar y aislar las enfermedades y predecir sus evoluciones.

La búsqueda de una base anatómica de la esquizofrenia tiene una historia larga y tortuosa. Las alteraciones estructurales se han buscado a nivel macroscópico, microscópico y ultraestructural. La base de la hipótesis de que algunos pacientes esquizofrénicos tienen los ventrículos laterales del cerebro dilatados mayor volumen de líquido cisternal, inversión de la simetría normal del cerebro o atrofia del vermis anterior del cerebro.<sup>(22)</sup>

Macroscópicamente los cerebros de los enfermos esquizofrénicos no ofrecen ninguna alteración característica. La mayoría de los autores no han podido observar dilatación alguna de los ventrículos. Ello está en contraposición con los hallazgos neurológicos de Huber y últimamente también de Nagy<sup>(20)</sup>. Dichos autores observan sobre todo una dilatación del tercer ventrículo, ya que para ellos es patológica a partir de 6 ó 7 mm de diámetro, lo cual teniendo en cuenta la variabilidad individual de los ventrículos podría no ser adecuado. Sin embargo los estudios en apoyo de estos hallazgos no son consistentes.

Zingerle; Josephy; Klarfel; Fünfgeld; Miskolczy<sup>(20)</sup>; etc. Según dichos autores, en la corteza de todas las áreas del cerebro, especialmente en los estratos tercero y quinto, se observan zonas, en número y extensión variables, que presentan una disminución del número de células. En una parte de estos "campos lacunares" las células han desaparecido completamente, mientras que otros contienen todavía alguna célula retraída y en una disposición irregular.

Hechst y Miskolczy<sup>(20)</sup> consideran de interés el comprobar en cada caso la suma de las destrucciones celulares, lo que sólo es posible explorando las numerosas áreas cerebrales. En opinión de dichos autores, con ello se podría relacionar la destrucción de las células nerviosas con los síntomas clínicos. Así, por ejemplo, Miskolczy atribuye las posibles alucinaciones ópticas o acústicas a una destrucción celular, especialmente intensa, de la corteza temporal y occipital.

Th. Kutsch<sup>(20)</sup> exploró las distintas áreas de cerebros de pacientes psíquicamente sanos, que fundamentalmente habían fallecido a consecuencia de enfermedades agudas, pudiendo observar alteraciones análogas. La aparición de estas zonas, cuyas células están disminuidas en número o desaparecidas por completo, en cerebros de sujetos no esquizofrénicos, así como la falta de reacción del tejido de sostén, hace suponer que el origen de los "campos lacunares" no es la destrucción celular sino variantes normales en la estructura celular de la corteza.

Alzheimer y Walter<sup>(20)</sup> han observado, en la esquizofrenia, proliferaciones neuróglícas focales en la zona limítrofe entre la corteza y la sustancia blanca. Estos focos, de pequeño tamaño, estaban formados por 10 o más neuroglías, apretadas unas contra otras.

Según Josephy, tales alteraciones sólo se han observado en casos crónicos y, dada su frecuente aparición en otras enfermedades, no pueden considerarse específicas.

En cerebros esquizofrénicos crónicos pueden encontrarse cantidades mínimas de productos del catabolismo lipoideo, sobre todo en la sustancia blanca subcortical. Sin embargo, estas sustancias también existen en los cerebros de pacientes que presentaban otras enfermedades, así como en cerebros de sujetos sanos.

Por parte de la Biología Genética se ha aportado pruebas suficientes de que en la psicosis esquizofrénica existe una somatosis. Si el aspecto genético fuera la única parte, se esperaría un promedio de concordancia del 100%. Entre gemelos dicigotos el promedio de concordancia es del 12%. Existe el 40% de riesgo de desarrollar esquizofrenia si ambos padres lo tienen.

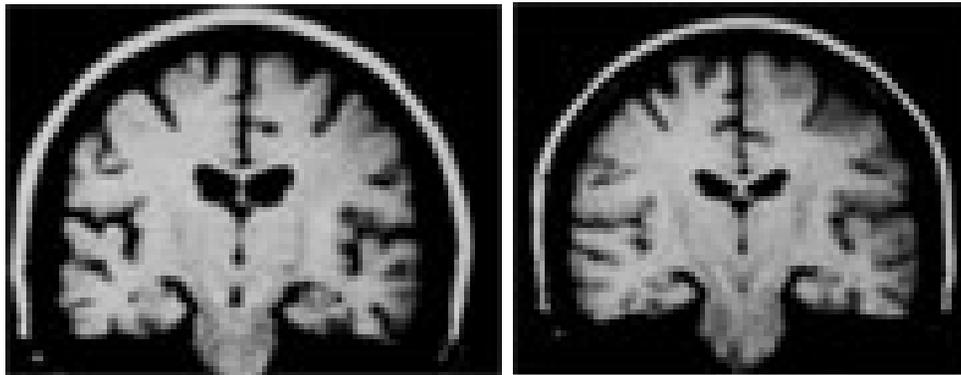
En la actualidad, están en estudio varias regiones del genoma humano, relacionadas con una predisposición genética a la enfermedad. Concretamente, el brazo corto de los cromosomas 6 y 8, así como el brazo largo del cromosoma 22.<sup>(54)</sup> Sin embargo, hacen falta más estudios para demostrar la existencia de los genes implicados.

El modelo estrés-diátesis sugiere que algo en el ambiente puede llevar a una persona a desarrollar la enfermedad si la persona es genéticamente predispuesta.

Se sabe también que un gran número de tóxicos afectan el metabolismo funcional de las neuronas sin que su integridad estructural sufra cambios duraderos.

Los trastornos funcionales de origen metabólico son suficientes para que aparezcan fenómenos clínicos reversibles y probablemente desempeñen un papel fundamental en la psicosis. Por ello, podría perfectamente compaginarse la hipótesis, actualmente en boga, de que la psicosis es consecuencia de un trastorno enzimático de origen genético con la negatividad en los hallazgos anatomopatológicos.

RMI T1 corte coronal:  
ventriculomegalia



RMI T1 corte coronal a) paciente  
normal

**Fig.9 Ventriculomegalia**

Imágenes funcionales de cerebros de pacientes con esquizofrenia muestran baja función del lóbulo frontal. También existe un problema con la migración de células corticales. Normalmente durante el segundo trimestre del desarrollo fetal cuando comienza la conexión de las células nerviosas en pacientes esquizofrénicos por razones no conocidas las células corticales no migran y no existe una correcta conexión, lo cual lleva a los síntomas de la esquizofrenia.<sup>(8)</sup>

La esquizofrenia puede también tener influencia viral. Una madre expuesta a un virus pudo afectar el desarrollo del feto. Esta teoría ayudaría a explicar porque algunos hermanos tienen esquizofrenia y otros no.

### 3.9 Cambios Neuroquímicos

La esquizofrenia puede resultar de una transmetilación defectuosa (O-metilación específicamente aberrante) de las catecolaminas, produciendo DMPEA, un compuesto estrechamente similar a la mescalina. También se ha investigado un defecto de la metilación de las indolaminas, sobre todo de la serotonina, por su posible significación en la esquizofrenia. La teoría se ha denominado modelo psicodélico de la esquizofrenia.

Se basa en la observación de que dos sustancias, la bufotenina y la DMT (Los derivados N-metilados de la serotonina y la triptamina, respectivamente), tienen propiedades alucinogénicas.<sup>(22)</sup> Algunas teorías de disturbios químicos en la esquizofrenia se han basado en los efectos de los fármacos psicotrópicos incluyendo a los que exacerban y aquellos que mejoran los síntomas psicóticos.

La hipótesis de Gaddum y Woolley y Shaw, menciona que es un déficit de transmisión serotoninérgica lo cual se basa en observaciones de síntomas psicóticos que se presentan después de la ingestión de LSD siendo evidente que el LSD antagoniza la acción de la serotonina. Similar es la hipótesis de Randrup y Munkvad la cual refiere que la transmisión dopaminérgica es excesiva, esto basado en observaciones clínicas de personas que presentan psicosis por la ingesta de anfetaminas parecidas a las de personas esquizofrénicas o en animales de experimentación en los cuales los efectos de las anfetaminas en su comportamiento depende de la liberación de dopamina. Se especuló sobre que el mecanismo responsable del fenómeno es un bloqueo de los receptores de dopamina inducido por el fármaco, que desencadena una mayor producción del transmisor.

La hipótesis de la dopamina está apoyada también por el hecho de que la clorpromacina y otros fármacos antipsicóticos bloquean los receptores de la noradrenalina y dopamina y permiten un almacenamiento de dopamina en los terminales nerviosas.<sup>(22)</sup> Otra prueba en apoyo de esta hipótesis es que los agentes que aumentan las cantidades de catecolaminas en el cerebro aumentan los síntomas psicóticos. La dopamina y sus agonistas, como la apomorfina, producen síntomas que se parecen a los de la psicosis inducida por anfetaminas. Sin embargo, cuando se lesionan los conductos de la dopamina, altas dosis de anfetaminas y de fármacos del tipo de la dopamina no producen conductas estereotipadas.

Por convincente que sea esta hipótesis, no se ha dilucidado todavía la naturaleza exacta del defecto subyacente del sistema de la dopamina. Muchos investigadores opinan que la hiperdopaminergia es, simplemente, la expresión más evidente de otro defecto fisiopatológico.<sup>(22)</sup>

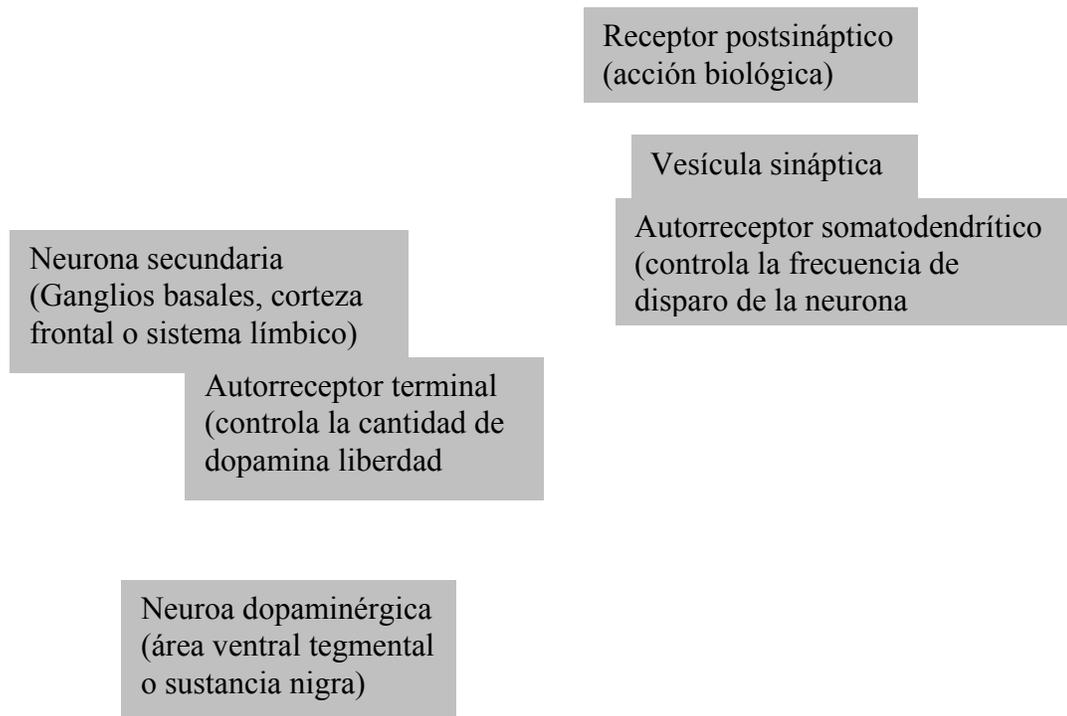
Las principales alteraciones han sido detectadas en los circuitos de dopamina del sistema nervioso central, originados en la sustancia *nigra* y el área ventral tegmental. La sustancia *nigra* es un núcleo de neuronas dopaminérgicas, localizadas en el mesencéfalo y que da origen al sistema nigroestriado se proyectan hacia el núcleo caudado y el putamen del cuerpo estriado, participa en el inicio y la coordinación de los movimientos musculares. Esta vía es de interés debido a su participación en los síndromes de inducción neuroléptica extrapiramidal y discinesia tardía. El área ventral tegmental contiene células dopaminérgicas que envían proyecciones a la corteza frontal y al lóbulo límbico, conformando los circuitos mesocortical y mesolímbico respectivamente. Tales circuitos intervienen en la modulación del afecto, el comportamiento y la cognición, y su disfunción está muy relacionada con la aparición de síntomas psicóticos. En la esquizofrenia y otras enfermedades psicóticas, posiblemente haya en esta vía un exceso de dopamina o hipersensibilidad y cambios patológicos.<sup>(54)</sup>



**Fig. 10. Circuitos sinápticos implicados en la génesis de la esquizofrenia.**

De hecho, estudios funcionales del sistema nervioso empleando PET han demostrado aumento en la densidad y sensibilidad de los receptores dopaminérgicos en el núcleo caudado (hallazgo que se correlaciona con la presencia de manifestaciones positivas de la esquizofrenia), junto con una reducción en el número y funcionamiento de los receptores a nivel frontal (implicada en la aparición de signos negativos).

Existen al menos cinco receptores diferentes para dopamina. El tipo D<sub>1</sub> predomina en la corteza cerebral, el D<sub>2</sub> en el cuerpo estriado, mientras que los subtipos D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> se encuentran en el sistema límbico. Los receptores presinápticos están ubicados en el cuerpo celular (autorreceptores somatodendríticos) o en la región distal del axón (autorreceptores terminales). Mientras los primeros modulan la frecuencia de descarga de la neurona, los últimos controlan la liberación del neurotransmisor. Por su parte, los receptores postsinápticos son los responsables de la acción biológica de dopamina.



**Fig. 11. Receptores dopaminérgicos.**

Stein y Wise<sup>(19)</sup> afirman que existe una deficiencia de transmisión adrenergica en la esquizofrenia esta hipótesis fue formulada para explicar la anhedonia o el aplanamiento afectivo de la esquizofrenia. Estos síntomas son vistos como un déficit en la función de los mecanismos de recompensa para los cuales es evidente la dependencia de la transmisión adrenergica.

El cuerpo estriado posee una población significativa de ínter neuronas colinérgicas cuyas funciones principales parecen oponerse u obrar en sentido opuesto a la actividad dopaminérgica en los ganglios básiates. Esta acción explica los beneficios derivados de los agentes anticolinérgicos en la enfermedad de parkinson, y también podría ayudar a comprender la fisiopatología de la esquizofrenia, dado que la eficacia de los fármacos en el alivio de los síntomas esquizofrénicos está directamente relacionada con la capacidad de estos fármacos para bloquear la acción central de la dopamina.<sup>(11)</sup>

Las causas de la esquizofrenia no son conocidas, a pesar de los numerosos e intensos estudios realizados al respecto y de las múltiples teorías propuestas. El concepto de esquizofrenia es el de enfermedad mental endógena (del griego éndon = dentro, en el interior, y genos = producido, engendrado) para indicar que, aun no conociéndose ni la causa ni las lesiones cerebrales que la determinan, se trata de una psicosis ligada a factores «internos» del organismo, o sea, a procesos que tienen lugar primitivamente en el substrato material de la psique.<sup>(31)</sup>

### **3.10 Signos y Síntomas de la Esquizofrenia**

Unos de los rasgos más característicos de la esquizofrenia es el destacado simbolismo expresado por el paciente en su conducta, ideación y lenguaje. Este simbolismo puede ser imposible de comprender si uno no invierte mucho tiempo en analizarlo.

#### **Trastornos verbales<sup>(38)</sup>**

- Incoherencia. Para el esquizofrénico, el lenguaje es sobre todo un medio de auto expresión más que de comunicación. Sus producciones verbales son a menudo ya vacías, ya oscuras.

- Neologismo. Ocasionalmente, el esquizofrénico crea una expresión totalmente nueva, un neologismo, cuando tiene que expresar un concepto para el cual no existe ninguna palabra habitual.
- Ecolalia. Ocasionalmente, los pacientes esquizofrénicos presentan ecolalia, repitiendo en sus respuestas a las preguntas del entrevistador muchas de las mismas palabras que ha utilizado éste.
- Lenguaje enfático. Algunos esquizofrénicos hacen esfuerzos extraordinarios por mantener sus relaciones sociales. Pero a veces traducen su rigidez y artificialidad en todas las relaciones interpersonales por un lenguaje peculiarmente enfático y grotescamente extraño.
- Verbigeración. Se observa casi exclusivamente en pacientes esquizofrénicos crónicos, consiste en la repetición sin sentido de las mismas palabras o frases; a veces puede durar días.
- Manierismos. Los manierismos en el lenguaje hablado y los ademanes repetitivos son típicos de muchos esquizofrénicos. Tal ocurre con la gesticulación, que a veces es difícilmente detectable y otras llegan a un grado grotesco.
- Mutismo. Esta inhibición funcional del lenguaje y la vocalización dura a veces horas o días, y a veces años o décadas en los esquizofrénicos crónicos de tipo catatónico. Muchos esquizofrénicos tienden a ser monosilábicos y responden a las preguntas lo más brevemente posible. Tratan de limitar el contacto con el entrevistador cuanto sea posible sin dejar de cooperar al propio tiempo.

### **Aislamiento social**

Casi sin excepción, los pacientes esquizofrénicos se caracterizan por aislamiento social, por la distancia emocional que uno siente en su presencia y por falta de capacidad para establecer una relación con los demás.

## **Sensibilidad**

Todos los esquizofrénicos son, por lo menos originalmente, más sensibles que la persona media. Es probable que esta sensibilidad aumentada y respuesta aumentada a la estimulación sensorial y emocional se encuentre presente en los esquizofrénicos desde una edad temprana, posiblemente desde el nacimiento.

## **Variabilidad**

Un paciente esquizofrénico puede ser incapaz en un momento dado de llevar una conversación racional y sencilla, y, en cambio, al cabo de media hora puede escribir una carta sensible y notablemente bien compuesta a un pariente.

## **Apariencia y modales deteriorados**

Los pacientes esquizofrénicos tienden a descuidar su apariencia. Sus esfuerzos por vestirse y asearse se convierten a veces en mínimos. Y en general, no sienten mucho respeto por las amenidades sociales. A veces no responden a un saludo o a una sonrisa; no toman parte en una conversación; tienen modales rudos en la mesa y denotan de muchos otros modos su falta de consideración por la presencia y los sentimientos de los demás.<sup>(38)</sup>

Los síntomas de la esquizofrenia son clasificados como positivos o negativos como se muestran en la tabla 2.<sup>(54)</sup>

<b>Síntomas Positivos</b>
Trastornos sensorioceptivos (ilusiones y alucinaciones)
Alteraciones del pensamiento (ideas delirantes, asociaciones laxas e idiosincráticas)
Lenguaje desorganizado (neologismos, logorrea, puede simular afasia)
Cambios en el comportamiento (excéntrico, estereotipias, agresividad o catatonía)
Trastornos en la atención
<b>Síntomas Negativos</b>
Alogia (limitación en el pensamiento y habla)
Abolición (falta de iniciación del comportamiento)
Aplanamiento del afecto
Anhedonia (incapacidad para experimentar placer)
Aislamiento social

**Tabla 2 Manifestaciones clínicas de la esquizofrenia**

Los síntomas positivos son aquellos síntomas y comportamientos que representan “suma” o exceso de las funciones normales.

Los síntomas negativos son comportamientos que han sido disminuidos o perdidos.

### **Trastornos del pensamiento**

Debido al deterioro de la función cerebral, el pensamiento lógico de muchos pacientes está deteriorado si se compara con el que tenían antes de su enfermedad. Sus pensamientos y su lenguaje están alterados. Las ideas no se relacionan entre sí por ningún nexo lógico, sino que suceden al azar inoportunamente, y de forma deshilvanada.

El esquizofrénico puede considerar que dos cosas son idénticas sólo porque tienen algunas propiedades idénticas. No es ya capaz de diferenciar lo realmente importante de lo irrelevante. Pierde la capacidad de generalizar correctamente.<sup>(38)</sup>

### **Trastornos de la afectividad**

El proceso disociativo lleva al esquizofrénico a una alteración de las relaciones entre la afectividad y las otras manifestaciones de la vida psíquica. Es decir hay un verdadero y auténtico trastorno de la vida instintivo-afectiva, que consiste en el marchitamiento, empobrecimiento, «vaciamiento».

Es decir, contrariamente a lo que sucede en la melancolía y en la manía, donde tenemos una exageración de la afectividad en el sentido respectivamente de la tristeza (dolor) y de la felicidad (alegría), asistimos en la esquizofrenia, a una disminución de la misma, que puede llegar hasta la total desaparición de todo sentimiento e instinto.<sup>(31)</sup> Una reacción emocional típica del esquizofrénico es una respuesta incongruente o inadecuada a las situaciones vitales.<sup>(38)</sup>

### **Trastornos de la voluntad**

Se trata, típicamente, de una debilitación de la voluntad, de una incapacidad de tomar iniciativas y, por lo tanto, de actuar.<sup>(31)</sup>

## **Alucinaciones**

Las alucinaciones son experiencias sensoriales que se originan dentro del cerebro en vez de tener su origen en el exterior. Estas impresiones sensoriales no familiares para el paciente, a menudo le trastornan mucho y, generalmente, tiene dificultades para diferenciar lo que son alucinaciones y lo que son percepciones reales. El paciente «oye» las voces más diversas (de amenaza, de mandato, de alabanza, etc.) y las reconoce como pertenecientes a personas conocidas o no. Muchas veces, el esquizofrénico afirma que ya no es dueño de su propio pensamiento, sino que lo roban. Son corrientes también las llamadas alucinaciones viscerales o cinestésicas sensaciones de alteración en los órganos corporales sin ningún aparato receptor especial que explique estas sensaciones: por ejemplo el sujeto «siente» que su cerebro está frío, presión en los vasos sanguíneos abdominales, que el estómago está arrugado, que el corazón se ha petrificado, que su cuerpo es de vidrio, etc. <sup>(31,38)</sup>

## **Ideas delirantes**

Son creencias falsas y persistentes, que son constantes, no fluctuantes o simples deseos que son compartidas por otros. Que el paciente cree reales incluso aunque haya pruebas de lo contrario. Debido a las percepciones alteradas del paciente y al deterioro de la función cerebral, al paciente llega a creerse, por ejemplo, que es perseguido (paranoia), o que es dios (ideas delirantes religiosas), o que es la figura central de lo que ocurre alrededor de él (idea de referencia).

Estas “falsas” convicciones son debidas a un deterioro de la función cerebral y, generalmente, estas convicciones no se cambian mediante hechos o razonamientos, sino sólo mediante un tratamiento. Ciertamente, también en el delirio se manifiesta la perturbación disociativa característica de la enfermedad; es esta la razón por la que la conducta del esquizofrénico no está determinada por el delirio de modo lógico, consecuente y constante, sino que se desenvuelve de manera completamente imprevisible y, en todo caso, no de acuerdo con el contenido de la construcción delirante. <sup>(31)</sup>

La pérdida de los límites del yo síntoma que puede dar al paciente la convicción delirante de que está leyendo el pensamiento de otras personas. Su propia identidad puede fundirse con la de cualquier objeto del universo que le rodea y puede sufrir mucho cuando se entera de que algún objeto de su ambiente está siendo atacado. Esta pérdida de límites del yo, y por lo tanto de identidad, produce sentimientos de despersonalización, seguidos de experiencias de desrealización. La pérdida de contacto con la realidad resultante es el síntoma nuclear de cualquier psicosis. Muchos esquizofrénicos tienen ideas delirantes elaboradas de que sus mentes son controladas por medio de telepatía o hipnosis. El esquizofrénico moderno expresa a menudo ideas delirantes acerca de energía atómica, rayos X o naves espaciales que controlan su mente o su cuerpo.<sup>(38)</sup>

### **Depresión**

Por ejemplo, humor deprimido, falta de auto confianza y falta de energía. Es un síntoma frecuente de esquizofrenia (y también de otras enfermedades). A menudo, es un signo precoz de recaída y factor de riesgo para el suicidio. Si el paciente está muy deprimido y piensa en el suicidio, debe buscarse inmediatamente la ayuda de un profesional.

### **Retraimiento social**

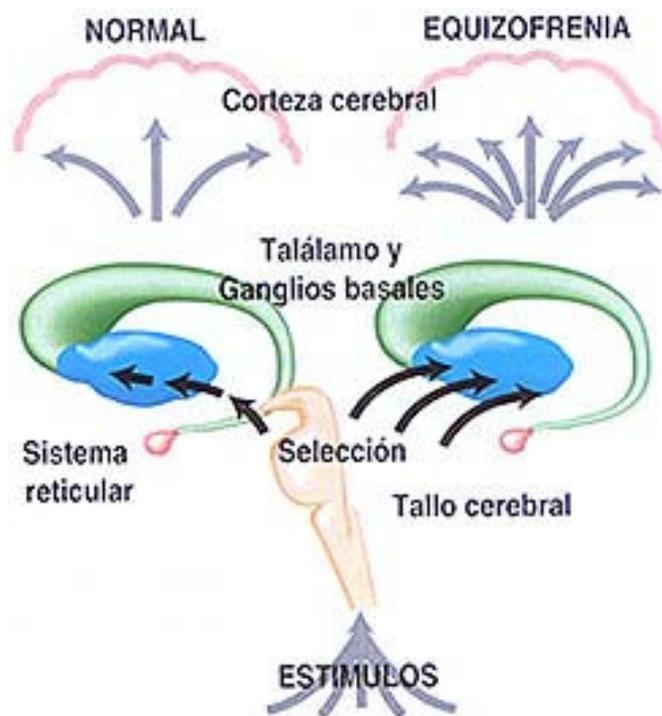
A menudo se observa en los pacientes esquizofrénicos. El paciente puede reducir sus contactos con otras personas al mínimo e, incluso, con sus amigos y familiares. Debe evaluarse a cada paciente por separado para saber si este rechazo al contacto con otras personas es expresión de un mecanismo de defensa contra la hipersensibilidad asociada a la enfermedad, o si bien el paciente debe de ser animado a tratar de romper su aislamiento social.

### **Trastornos cognitivos**

Los individuos con esquizofrenia son capaces de manipular cantidades bajas de información para resolver problemas sencillos. Sin embargo, cuando son sometidos a pruebas complejas, que demandan mayor atención y análisis simultáneo de muchos datos, son incapaces de concluir las tareas asignadas debido a la saturación de sus mecanismos cognoscitivos.

El sustrato anatómico de este fenómeno se encuentra en un circuito sináptico, encargado de transferir información hacia los lóbulos frontales, y conformado por el sistema reticular, el tálamo, los ganglios basales y la corteza frontal. Al parecer, en los pacientes con esquizofrenia hay una disfunción tal que ingresa demasiada información a la corteza (por falla en los mecanismos de filtro a nivel subcortical), o bien, el volumen de datos es el adecuado pero carecen de la suficiente capacidad para procesarlos. De igual manera, la memoria y el aprendizaje están disminuidos, quizás por disfunción en los ganglios basales, los lóbulos frontales o el sistema temporo-límbico.

En el lóbulo frontal residen las funciones ejecutivas que incluyen, entre otras, la planeación y control de la conducta motora, análisis y resolución de problemas, así como la capacidad para enfocar selectivamente los estímulos ambientales. Los pacientes con esquizofrenia muestran deficiencias en tales procesos, que se ven reflejadas en un comportamiento desordenado, con desconocimiento de las normas culturales y con dificultad para asumir roles sociales y laborales.<sup>(54)</sup>



**Fig. 12. Alteración de los circuitos encargados de filtrar la información periférica**

Los síntomas descritos pueden manifestarse todos en un mismo sujeto, simultáneamente o en fases sucesivas; de ordinario, sin embargo, prevalecen uno o algunos de ellos, mientras que los demás permanecen ausentes o revisten una importancia secundaria. Esto ha permitido distinguir las diferentes formas de esquizofrenia como más adelante se menciona.

### 3.11 Definición de Esquizofrenia

Es mérito capital de Eugen Bleuler (1911) el haberla identificado; el vocablo esquizofrenia, lo expreso en estos términos: squizo significa en griego «escindir», «dividir», y fren «mente»; en la esquizofrenia se tiene, pues, una escisión, una división de la mente, o, mejor, una falta de coordinación, de asociación, es decir, una disociación entre las diferentes actividades psíquicas, entre pensamiento, afectividad y voluntad, aparte de entre los varios elementos del pensamiento mismo.<sup>(31)</sup>

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud: “La esquizofrenia está caracterizada por un disturbio fundamental de la personalidad, una distorsión del pensamiento, delusiones bizarras, percepciones alteradas, respuestas emocionales inapropiadas y un grado de autismo.

Estos síntomas son experimentados en presencia de conciencia clara y (generalmente) capacidad intelectual conservada”.<sup>(53)</sup>

### 3.12 Clasificación de la Esquizofrenia

En 1968 la Asociación Americana clasifico a la esquizofrenia en: Psicosis no atribuible a causas físicas. Esquizofrenia:

a)Simple

b)Hebefrénica

c)Catatónica

- Tipo catatónica, excitado
- Tipo catatónica, retraído

d)Paranoide

e)Episodio esquizofrénico agudo

- Latente
- Residual

f)Esquizaafectiva

- Esquizaafectiva, excitada
- Esquizaafectiva, deprimida

g)Infantil

h)Crónica indiferenciada

### **Simple**

Los pacientes se depauperan intelectual y afectivamente, disminuyendo su capacidad para juzgar correctamente, así como para trabajar y cuidar de sí mismos. Parecen estúpidos y finalmente muestran un cuadro de severa demencia. La esquizofrenia simple progresa lentamente en un período de muchos años. No tiene alucinaciones ni ideas delirantes; si se dan estos síntomas, habitualmente no persisten. Se aleja del contacto de otras personas, tiende a permanecer en su habitación, evita comer o encontrarse con los demás miembros de la familia y deja de ver a su familia y deja de ver a sus amigos. Durante los estadios precoces de su enfermedad, el paciente puede manifestar muchas molestias somáticas, que son diagnosticadas como fatiga, nerviosismo, neurosis, enfermedad psicósomática o pereza. Usualmente se requiere cuidado institucional.<sup>(38)</sup>

### **Desorganizada**

(Antes llamada hebefrenia) Esta es una psicosis seguida por deterioro, pero sin manifestaciones paranoides o cata tónicas se inicia entre los 12 y 25 años de edad. Las manifestaciones principales son sentimientos pronunciados de incapacidad mental y física, sensaciones patológicas, embotamiento emocional, tontería grotesca y preocupación sexual. El paciente hebefrénico se muestra habitualmente activo, pero sin objeto y de una forma no constructiva. Este tipo de pacientes sonríe y hace muecas con frecuencia y es posible describir su conducta como tonta o fatua. Sus trastornos del pensamiento son intensos y su contacto con la realidad es extremadamente pobre.<sup>(38)</sup>

### **Catatónica**

Los signos principales son estupor, mutismo, negativismo y peculiaridades en la marcha. Períodos de excitación cata tónica pueden ocurrir con actividad impulsiva, auto desprecio,

insomnio y sobre actividad reiterada. En la fase cinética, el paciente puede mostrar flexibilidad cérea, resistencia a deglutir y respuestas automáticas a las ordenes. El inicio es, con frecuencia, agudo y el estado de ánimo del paciente puede alternar entre la manía y la melancolía.

### **Paranoide**

Los pacientes se vuelven suspicaces e interpretan aun los eventos y objetos inocuos como amenazas para ellos. Creen que otros están conspirando contra ellos y oyen voces que les hablan de esto, lo cual puede empujarlos a la acción violenta como huir de o volverse contra un supuesto verdugo. Cuando el padecimiento se hace más crónico, pueden aparecer ideas de omnipotencia e ideas delirantes de grandeza.

Debido a que la edad usual de inicio es más tardía y el número de síntomas resulta limitado, los pacientes con este subtipo tienden a presentar un cuadro clínico más estable, con menos deterioros y mejor pronóstico que aquellos con otros subtipos. Los individuos de este subgrupo pueden ser muy inteligentes y bien informados.<sup>(24)</sup>

### **Episodio esquizofrénico agudo(Latente y Residual )**

La esquizofrenia latente se diagnostica en aquellos pacientes que presentan síntomas claros de esquizofrenia, tales como peculiaridades conductuales ocasionales o trastornos del pensamiento, pero que no manifiestan constantemente ningún tipo de patología psicótica clara. Esta forma, que se conoce a veces como esquizofrenia borderline o seudoneurotica se caracteriza por una tríada de ansiedad, neurosis y sexualidad caótica.<sup>(38)</sup> La esquizofrenia residual es similar a la esquizofrenia latente. Pero así como la esquizofrenia latente es un estadio que puede provocar un brote esquizofrénico o no, la esquizofrenia residual es el estado que sigue a un brote.

### **Esquizoafectivo**

En el tipo esquizoafectivo existe una intensa mezcla de síntomas esquizofrénicos y de un estado de ánimo ya depresivo, ya eufórico. Los pacientes esquizoafectivos pueden estar muy deprimidos e inhibidos y tener tendencia al suicidio; al propio tiempo, puede expresar

ideas delirantes de persecución absurdas, quejarse de ser controlados por fuerzas externas y tener claros trastornos esquizofrénicos del pensamiento. O bien pacientes con síntomas esquizofrénicos similares pueden estar eufóricos juguetones, distraídos, e hiperactivos. En el diagnóstico de estos casos, los síntomas esquizofrénicos resaltan más que los síntomas afectivos, y se ha recomendado que se distingan en la clasificación los tipos excitado y deprimido.<sup>(38)</sup>

### **Infantil**

La esquizofrenia infantil se manifiesta a menudo en los niños pequeños en forma de autismo. Los niños autistas presentan ciertas anomalías en su conducta motora y tono muscular en el primer año de vida y su desarrollo se detiene el segundo o tercer año. El rasgo más acusado del autismo infantil es una ausencia de conducta comunicativa normal. A menudo no responden normalmente al afecto de sus madres ni a ningún cariño. No les es posible distinguir claramente entre objetos animados e inanimados y tienen un trastorno de su imagen corporal. El pronóstico es malo.<sup>(38)</sup>

### **Crónica indiferenciada**

Estos pacientes presentan trastornos del pensamiento, los sentimientos y la conducta, pero no síntomas bastante específicos como para permitir un diagnóstico más preciso. Con el paso del tiempo pueden manifestarse síndromes más específicos.

## 4. Manejo Terapéutico

### 4.1 Manejo terapéutico y la Importancia de la atención farmacéutica en pacientes Esquizofrénicos.

El objetivo del manejo terapéutico es disminuir complicaciones o cuadros agudos que pongan en riesgo la vida del paciente y evitar el alargamiento de tratamientos o recaídas.<sup>(37)</sup>

El farmacéutico como parte del equipo de salud puede ser el responsable del tratamiento farmacológico, teniendo comunicación con el paciente y evaluando su estado al reanudar una prescripción.<sup>(4)</sup> Al administrar medicamentos debemos tomar en cuenta diversas variables, como son: la variabilidad biológica, la edad, la presencia de reacciones adversas, interacciones farmacológicas (fármaco-alimento, fármaco-fármaco, etc.) así como la tolerancia y toxicidad entre otros.<sup>(37)</sup>

En 1990 se publicó un artículo titulado: *“Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical care”*. En este artículo se propone un nuevo ejercicio profesional, para que el farmacéutico asistencial se implique en las reducciones de la morbilidad y mortalidad asociadas al uso de medicamentos.

La definición de Pharmaceutical care: Es la provisión responsable de la Farmacoterapia con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente.<sup>(47)</sup>

En 1993 la O.M.S. elabora el Documento *Tokio* sobre “El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud” donde se acepta que el futuro del farmacéutico asistencial es realizar Atención Farmacéutica al paciente y a la comunidad.

En el 2000 se diseña y se pone en marcha desde la Universidad de Granada, el programa Dáder de Seguimiento del tratamiento farmacológico, con fines formativos para farmacéuticos asistenciales.

En el año 2003 una empresa mexicana solicita al grupo de Investigación en Atención Farmacéutica integrar a México como país participante en el programa Dáder, solicitud que es aceptada.

La atención farmacéutica es la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente. Estos resultados son: 1) curación de la enfermedad, 2) eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, 3) interrupción o un lento desarrollo del proceso patológico y 4) prevención de una enfermedad o de una sintomatología.

Por lo que se dice que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con la terapia farmacológica aumentando la efectividad y disminuyendo la inseguridad de ésta. Realizando diversas actividades como dispensación, indicación farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico.

Beneficios de la atención farmacéutica para el paciente

- Espacio para la atención farmacéutica: Servicio individualizado
- Mejor calidad de vida para el paciente: Mayor seguridad en el tratamiento
- Ficha farmacoterapéutica: Mayor seguridad para paciente y farmacéutico<sup>(47)</sup>.

#### **4.2 Importancia del diagnóstico presuntivo en el Manejo Terapéutico de la Esquizofrenia**

Para el diagnóstico de la esquizofrenia se debe reunir toda la información del paciente tal como de la familia, historial clínica, amigos, y el sistema escolar para encontrar factores precipitantes.<sup>(8)</sup> Si bien el especialista puede utilizar tests y escalas de evaluación universalmente aceptadas (Entrevistas estructuradas, PANSS, BPRS, etc.) o estudios complementarios (Aminograma, Electroencefalograma, Tomografía Computarizada, etc) la clínica continúa siendo soberana.<sup>(53)</sup>

No se han identificado hallazgos de laboratorio que sirvan para el diagnóstico de esquizofrenia. Sin embargo, hay datos de laboratorio que son anormales en grupos de sujetos con esquizofrenia en relación con sujetos normales.

En los sujetos con esquizofrenia como grupo se ha demostrado consistentemente la existencia de anomalías estructurales del cerebro; las anomalías estructurales más frecuentes son el ensanchamiento del sistema ventricular y el aumento de los surcos de la corteza.

La Asociación Americana de Psiquiatría estableció el criterio de diagnóstico en la cuarta edición del Manual Estadístico y de Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-IV).<sup>(2)</sup>

A. Síntomas Característicos: Cuando dos o más de los siguientes se presenten en un período significativo de tiempo durante un mes:

1. Delirio
2. Alucinaciones
3. Habla desorganizada
4. Comportamiento Catafónico
5. Síntomas Negativos

Si los delirios son bizarros o se presentan alucinaciones auditivas, comentarios de pensamientos o acciones de las personas o si dos o más voces conversan entre ellas solo se necesita uno de estos síntomas.

B. Disfunción Social/Ocupacional

Una ocupación en la vida del paciente es afectada en función, incluyendo los estudios y áreas interpersonales en los adolescentes.

C. Duración

Continúan por más de seis meses a partir del último mes de haberse presentado alguno de los síntomas en A.

D. Otras enfermedades mentales o médicas son descartadas, y si existe un persistente desarrollo del trastorno, predominan los delirios o alucinaciones por un mes.

## Esquizofrenia, Paranoide

A. Preocupación con uno o más delirios o frecuentes alucinaciones auditivas

B. Ninguno de los siguientes síntomas predomina: habla desorganizada, desorganización o comportamiento catatónico o aplanamiento.

## Esquizofrenia Desorganizada

A. Todos los síntomas siguientes predominan:

1. Habla desorganizada
2. Comportamiento desorganizado
3. Aplanamiento o afecto inapropiado

B. No se conoce criterio para el tipo cata tónico

## Esquizofrenia del tipo Catatónico

Al menos dos de los siguientes síntomas predominan:

1. Inmovilidad motora, como catalepsia o estupor
2. Excesiva actividad motora sin propósito aparente y sin influencia a un estímulo externo
3. Negativismo extremo
4. Peculiares movimientos voluntarios como la postura, movimientos estereotipos, manierismo o excesivas muecas

## Esquizofrenia no diferenciada

La presencia de los criterios en los síntomas A pero no se conoce el criterio para los tipos cata tónico, paranoide y desorganizada

## Esquizofrenia Residual

A. Ausencia de delirios, alucinaciones, habla desorganizada y comportamiento totalmente desorganizado o cata tónico

## Resumen del criterio para diagnosticar la esquizofrenia

A. Presencia de dos o más de los siguientes síntomas en un tiempo significativo en el último mes:

Delirio

Alucinaciones

Habla desorganizada

Comportamiento totalmente desorganizado o catatónico

Abolición

Afecto Embotado

Pensamientos concretos

Falta de espontaneidad

Disfunción en una o más áreas u ocupaciones

Fallas académicas

Incapacidad para trabajar

Disturbios de relación interpersonal

Deficiencia en el cuidado personal

B. Presencia de los disturbios anteriores durante seis meses con al menos un mes con los síntomas.

C. Exclusión de desordenes esquizoafectivos o de humor

D. Exclusión de síntomas debidos a medicamentos u otras sustancias

E. Exclusión de síntomas debidos a la relación del comportamiento en desordenes penetrantes de personalidad.

Diagnóstico diferencial de la esquizofrenia<sup>(53)</sup>

Solo a modo de referencia se mencionará qué enfermedades deben ser diferenciadas de la esquizofrenia. Utilizando como eje los síntomas psicóticos (positivos y negativos):

a) Enfermedades no psiquiátricas que cursan con síntomas psicóticos: condiciones clínicas generales como accidentes cerebrovasculares, epilepsia del lóbulo temporal, desordenes metabólicos, enfermedades autoinmunes, tóxicos y el uso de estimulantes, alucinógenos, anticolinérgicos, suspensión brusca de alcohol o barbitúricos en pacientes adictos.

b) Enfermedades Psiquiátricas: Pueden semejarse a la esquizofrenia, en un primera impresión, los siguientes cuadros: Desorden por Pánico, Trastorno Bipolar, Trastorno esquizoafectivo.<sup>(53)</sup>

#### 4.3 Antecedentes del manejo terapéutico en la esquizofrenia.

Los tratamientos durante el siglo XIX y comienzos del siglo XX, consistieron en sedación, limitaciones físicas y confinamiento. El tratamiento de hospitalización con frecuencia resultaba en un internamiento continuo en la institución, hasta la muerte precipitada por enfermedades nutricionales e infecciosas. Las terapias psicosociales desarrolladas desde el decenio de 1920, han participado de modo importante en este proceso. Hasta el decenio de 1930, los únicos tratamientos somáticos que en realidad se realizaban con resultados benéficos, eran la inducción de coma / sueño prolongado por medios químicos o la inmovilización forzada durante periodos largos mediante camisas de fuerza y bandas de sábanas, hidroterapia, también se desarrollo la psicocirugía, la extracción quirúrgica de los conductos entre los lóbulos frontal y temporal y el mesencéfalo para cambiar los pensamientos y la conducta. Entre otros esfuerzos quirúrgicos se habían tratado la adenolectomía, las extracciones dentales completas, e incluso colectomías. En algunos pacientes, la inhalación de bióxido de carbono o la aplicación intravenosa de barbitúricos producían "intervalos lúcidos", pero éstos eran cortos, y los pacientes volvían a su sintomatología en poco más que unas cuantas horas.<sup>(9)</sup> Los tratamientos convulsivos, inducidos de manera original por medios químicos, pero mediante electricidad (TEC) desde el decenio de 1940, se volvieron el tratamiento de elección para la esquizofrenia aguda, hasta que fueron desplazados por los neurolépticos en los años del decenio de 1960.<sup>(24)</sup> Aunque la terapia electro convulsiva aun juega un papel importante en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia de tipo catatónico y en pacientes en los cuales el medicamento ha fallado.<sup>(8)</sup>

En 1949, Charpentier sintetizó la clorpromazina. Para 1952, varios individuos habían notado los efectos benéficos de la clorpromazina en la manía, paranoia y otras psicosis. Se observó que los pacientes mejoraban principalmente al disminuir los pensamientos desorganizados, sentimientos y comportamientos.

La clorpromazina fué introducida en Estados Unidos para uso general en 1954, creando una revolución en el cuidado de los pacientes esquizofrenicos.<sup>(14)</sup>

La reserpina es un alcaloide que se extrae de la "raíz serpiente" de la India, Rauwolfia serpentina. Müller, Schlittler y Bein pudieron aislar y describir los efectos farmacológicos de un alcaloide activo, la reserpina. El primer uso de Rauwolfia en los Estados Unidos de América fué hecho por Wilkins y Judson en el tratamiento de la hipertensión en 1953. Ese mismo año, Hakin en la India informó que con Rauwolfia había obtenido la remisión de 51 por ciento de 146 enfermos mentales. La combinación del tratamiento farmacológico con el electro convulsivo aumentó el porcentaje a 80. Esto aceleró la iniciación de ensayos clínicos en los Estado Unidos hechos por Kline, Noce y Williams, así como por Rapaport, quienes en 1954 informaron que el fármaco era eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia.<sup>(9)</sup> De allí en adelante otras fenotiazinas fueron desarrolladas y en 1958, mientras se intentaba encontrar un analgésico más efectivo, Janssen sintetizo Haloperidol una butirofenona con propiedades neurolépticas fuertes. Desde entonces, otros investigadores han descubierto clases adicionales de antipsicóticos incluyendo las tioxantonas, las dibenzoxazepinas y las dihidroindolonas.<sup>(14)</sup>

En la actualidad el tratamiento de la esquizofrenia tiene tres principales componentes. Primero, existen medicamentos para aliviar los síntomas y prevenir las recaídas. Segundo, la educación e intervención psicosocial ayuda a los pacientes y sus familiares a hacer frente a la enfermedad y a sus complicaciones y a prevenir recaídas. Tercero, la rehabilitación ayuda a los pacientes a reintegrarse a la comunidad recuperando sus funciones educacionales u ocupacionales.<sup>(15)</sup> Por lo que se dice que el tratamiento contemporáneo de la esquizofrenia siempre utiliza una combinación de métodos biológico, psicológicos y sociológicos, llamado tratamiento combinado.

El continuo cuidado de los pacientes esquizofrénicos tiene diferentes etapas y su eficacia se enfoca en los diferentes aspectos del desorden. Por ejemplo al inicio de la terapia se pone mayor énfasis en el control del comportamiento y la agitación del paciente. No obstante el tratamiento, algunos enfermos mantienen por años las alucinaciones auditivas y las ideas delirantes.<sup>(50)</sup>

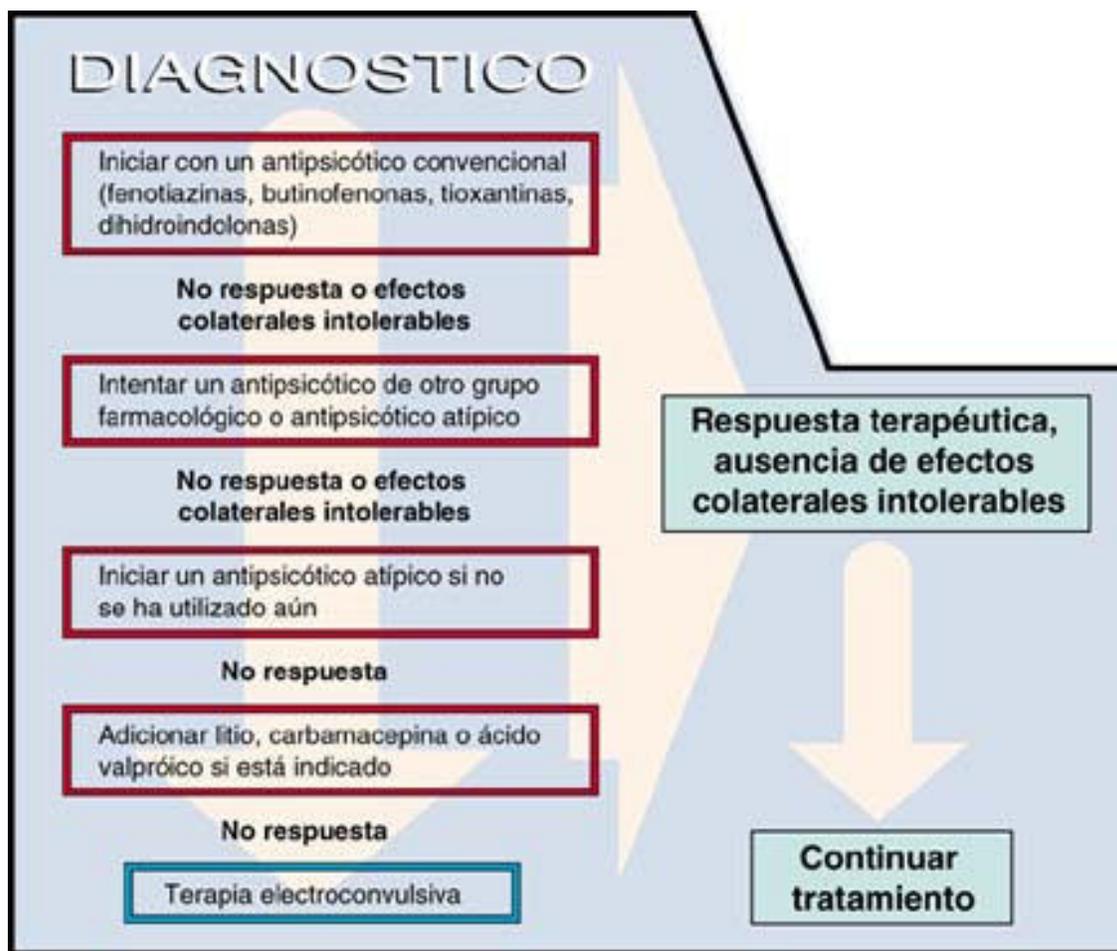


Fig.13. Algoritmo de tratamiento en la esquizofrenia.<sup>(54)</sup>

La esquizofrenia suele dividirse convencionalmente en 3 fases:

**Fase 1:** Aguda o de recaída. Puede estar o no precedida por síntomas prodrómicos que duran días, meses o años. Esta fase aguda recibe su nombre por la brusca aparición de síntomas psicóticos (alucinaciones, pensamientos severamente desorganizados, incapacidad para cuidar de sí, etc.). Esta fase (que suele recibir el nombre de “brote psicótico”) siempre requiere medicación y habitualmente internación hospitalaria o domiciliaria.

Los objetivos terapéuticos a lograr en un paciente con esquizofrenia, en fase aguda, consisten en reducir los síntomas psicóticos y la morbimortalidad de la enfermedad. En los primeros siete días se espera controlar ciertas alteraciones del comportamiento como la agresión y la hostilidad hacia sí mismo y los demás, lo mismo que la ansiedad, los trastornos en el patrón de sueño y de la conducta alimentaria.

**Fase 2:** Continuación. Esta fase sigue a la disminución (y en algunos casos) la completa desaparición de los síntomas de la fase anterior. Esta fase dura hasta unos 6 meses posteriores al comienzo del episodio agudo. Bajo ningún aspecto debe abandonarse el tratamiento medicamentoso. Es aquí dónde el consejo y la atención farmacéutica pueden resultar de suma importancia.

Por lo general, los primeros signos de mejoría ocurren dos semanas después de iniciar el medicamento, pero la respuesta terapéutica completa tarda seis a ocho semanas en llevarse a cabo. Antes de considerar un antipsicótico como ineficaz, se recomienda utilizar una dosis de 800 mg de clorpromazina, o su equivalente, durante un lapso de seis a doce semanas, siempre y cuando los efectos colaterales así lo permitan. Una vez han sido controladas las manifestaciones clínicas, los pacientes deben continuar recibiendo la medicación durante períodos prolongados, pues de esta forma la probabilidad de recaída es menor.<sup>(54)</sup>

**Fase 3:** Estabilización. En esta fase el paciente puede exhibir dos patrones diferentes:

- El paciente puede estar asintomático o no manifestar síntomas psicóticos (aunque puede mostrarse irritable, tenso, ansioso, deprimido o con síntomas negativos).

- El paciente puede tener persistencia de síntomas positivos, pero en menor magnitud que en la fase aguda (el paciente puede estar alucinado, con ideas delirantes o con desordenes del comportamiento). La completa curación de la enfermedad es, actualmente, un resultado no esperable dentro de la evolución.<sup>(53)</sup>

Ahora bien, la psicoterapia está orientada a lograr una alianza terapéutica con el paciente, lo cual asegura la adherencia al tratamiento farmacológico. Otros objetivos son fomentar la adecuación a las normas culturales y el desarrollo de estrategias que le permitan adaptarse a la sociedad. Por su parte, la terapia cognoscitiva-conductual ha sido abocada como una estrategia útil en el manejo de las alucinaciones y las ideas delirantes. Los pacientes que no responden en forma adecuada a los antipsicóticos convencionales o que presentan síntomas extrapiramidales incapacitantes, pueden ser tratados con medicamentos atípicos como clozapina, olanzapina o risperidone.

Algunos estudios han demostrado, por ejemplo, que hasta 60% de los enfermos refractarios a otros tratamientos responden en forma adecuada a clozapina.<sup>(54)</sup>

#### **4.4 Prevención en la esquizofrenia.**

La intervención de un padecimiento antes de que se desarrolle es mucho más importante que cuando ya ha dejado una serie de secuelas que hacen más difícil la recuperación del individuo que la padece.

##### **Prevención primaria.**

Informar a pacientes, familiares y la población en general sobre los factores asociados a la esquizofrenia y los grupos de riesgo para presentarla a través de pláticas, cursos, anuncios en radio, televisión, artículos en revistas y periódicos, así como carteles, trípticos y folletos. Capacitar a especialistas y médicos generales sobre los factores asociados a esquizofrenia. Exponer los conceptos “producto de riesgo” e individuo de riesgo para desarrollar esquizofrenia”. A través de cursos y manuales específicos para cada especialista de la salud.

Influir sobre el incremento de temas relacionados a la esquizofrenia en los programas de estudios de los profesionales de la salud (médicos, psicólogos, trabajadores sociales, enfermeras), haciendo énfasis sobre la prevención de la esquizofrenia.

A través de consensos con las Universidades y autoridades académicas para la modificación de los planes de estudio.

### **Prevención de recaídas y deterioro.**

Capacitar a los pacientes y familiares sobre la esquizofrenia, haciendo énfasis en la necesidad de apego al tratamiento permanente, los síntomas prodrómicos previos al episodio, la consulta periódica de control del paciente esquizofrénico con el fin de evitar recaídas y con ello la cronicidad del padecimiento. A través de cursos de psicoeducación a pacientes y familiares.

Capacitar a los especialistas en la salud mental para la detección de familias con alta E.E., con el fin de que se canalicen a terapias familiares de grupo que se coordinarán con las instituciones y las asociaciones civiles.

A través de cursos y talleres dirigidos a psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales que estén en relación con la esquizofrenia.<sup>(56)</sup>

Actualmente en un Instituto de salud pública del Distrito Federal un grupo de médicos especialistas llevan a cabo una serie de investigaciones con la finalidad de conocer más acerca de esta enfermedad, por lo que realizan entrevistas a familiares de pacientes esquizofrénicos además de realizar una serie de estudios los cuales están encaminados a conocer cuales son los factores que hacen que la enfermedad no se llegue a manifestar en generaciones continuas o incluso en hermanos ya que según los especialistas la esquizofrenia es una enfermedad genética que por causas diversas (las cuales tratan de identificar) no se llega a ver reflejada en parientes cercanos.

El estudio es de gran importancia clínica ya que puede prevenir el brote de la enfermedad siquiátrica en hermanos e hijos de pacientes esquizofrénicos los cuales tendrán un atención médica oportuna y eficaz.<sup>(57)</sup>

## 5. Terapia Farmacológica

Los fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades psicóticas como lo es la esquizofrenia son llamados neurolépticos, antipsicóticos o tranquilizantes mayores. En la actualidad para tratar trastornos psiquiátricos se dispone de cerca de 40 fármacos neurolépticos. Los neurolépticos controlan muchos de los síntomas de la esquizofrenia pero tienen mayor efecto sobre los síntomas positivos como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos como el retiro social y la apatía son los menos afectados por los neurolépticos. Por lo menos en Estados Unidos, el término neuroléptico ha adquirido connotaciones de antagonismo experimental y clínico relativamente poderoso de la actividad del receptor D<sub>2</sub> de dopamina, con riesgo importante de efectos extrapiramidales adversos.<sup>(30)</sup> Los neurolépticos requieren de varias semanas para controlar los síntomas de la esquizofrenia y la mayoría de los pacientes requieren que se mantenga el tratamiento por muchos años.<sup>(34)</sup>

Diversos reportes en la literatura han demostrado disminución de los síntomas psicóticos, la agresividad y las alteraciones en el ánimo de los pacientes con esquizofrenia, utilizando antipsicóticos combinados con litio. Por su parte, el uso simultáneo de benzodiazepinas y neurolépticos en la fase aguda de la enfermedad, ayuda a controlar de manera más eficaz la conducta violenta.<sup>(54)</sup>

Existen dos grupos de medicamentos que son utilizados actualmente en el tratamiento de la esquizofrenia: Antipsicóticos "típicos" (neurolépticos), y los antipsicóticos de segunda generación o "atípicos", algunos se mencionan junto con su dosis en la tabla 3.<sup>(2)</sup>

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>DOSIS EQUIVALENTE (mg)</b>
Fenotiazinas alifáticas Clorpromazina	100
Fenotiazinas piperazínicas Flufenazina Trifluoperazina	2 5
Fenotiazinas piperidínicas Tioridazina Tioxantinas Tiotixeno	100 4
Butirofenonas Haloperidol	2
Dihidroindolonas Molindona	10
Dibenzoxapinas Clozapina Loxapina Olanzapina	50 10 10
Benzisoxazoles Risperidona	2
Otros Sertindole Quetiapina Ziprasidona	

**Tabla 3 Algunos antipsicóticos y sus dosis**

### 5.1 Antipsicóticos Típicos<sup>(25)</sup>

Los Antipsicóticos típicos se definen de manera literal mediante:

- 1) Producción de trastornos en el movimiento (síntomas extrapiramidales y distonías);
- 2) supresión de los síntomas positivos de la esquizofrenia y
- 3) elevación de prolactina sérica.

Estos dos primeros efectos se relacionan con los efectos neurolépticos en los núcleos sobrepuestos A8, A9 y A10 de la parte ventral media del cerebro. Estos sirven como origen de los conductos que se proyectan a las neuronas dopaminérgicas en el ganglio basal (conducto 1) y a las cortezas temporal media y frontal (conductos 2 y 3). El tercer efecto resulta de las acciones neurolépticas típicas en el conducto tuberoinfundibular (conducto 4),

que regula un gran número de hormonas hipofisarias, incluyendo gonadotropinas, hormona del crecimiento y prolactina. Es incierta la relevancia del conducto dopaminérgico mesorretinal (conducto 5) para la esquizofrenia.<sup>(24)</sup>

## 5.2 Fenotiazinas<sup>(26)</sup>

Al principio, las fenotiazinas fueron los fármacos más importantes que se usaron tanto para el tratamiento hospitalario agudo de la psicosis, como para la estabilización a largo plazo de los sujetos esquizofrénicos después de que volvieron subsecuentemente a su comunidad.<sup>(24)</sup>

La fenotiazina tiene una estructura de tres anillos, en la cuál hay dos anillos benceno enlazados entre sí por un átomo de azufre y uno de nitrógeno.<sup>(30)</sup> Las fenotiazinas son subdivididas de acuerdo al tipo de cadena lateral adjunta al átomo de Nitrógeno del anillo de la fenotiazina.<sup>(34)</sup> Entre los que poseen radical alifático destaca la clorpromazina, primer fármaco que mostró tener eficacia clínica neuroléptica. Presentan menor potencia antipsicótica (en función de la dosis) y mayor capacidad de producir bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico, colinérgico e histamínico, y sedación.

## 5.3 Derivados piperidínicos: tioridazina, metopimazina y pipotiazina

Parece haber una menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales con ésta sustitución, quizá por aumento de la actividad antimuscarínica central.<sup>(30)</sup> La ventaja de estos fármacos es que son favorecidos para los pacientes de edad avanzada debido a que raramente son asociados con desórdenes de movimientos y no causan adormecimiento. Preparados de depósito: undecilenato y palmitato de pipotiazina. De las piperidínicas destacan la tioridazina, por su menor inducción de reacciones extrapiramidales, por no tener actividad antiemética y producir sedación e hipotensión.

## 5.4 Derivados piperazínicos: flufenazina , perfenazina, y trifluoperazina

Diversos compuestos antipsicóticos potentes del grupo de la fenotiazina tienen un grupo piperazina en la cadena lateral. El uso de estos compuestos, la mayor parte de los cuáles tienen actividad anticolinérgica relativamente débil entraña un mayor riesgo de inducir efectos adversos autonómicos como hipotensión, a menos que se utilicen dosis extraordinariamente grandes.<sup>(30)</sup>

Preparados de depósito: enantato y decanoato de flufenazina y enantato de perfenazina

Las piperazínicas se caracterizan por su gran potencia, provocan poca sedación, pero con frecuencia causan reacciones extrapiramidales.

### 5.5 Tioxantenos

El N del anillo central de las fenotiazinas es sustituido por Carbono.

Clorprotixeno: análogo de la clorpromazina

Tioxiteno. Análogo de la tioproperazina

Zuclopentixol: análogo de la perfenazina

Butirofenonas

Haloperidol y droperidol

Difenilbutilpiperidinas

Pimozida

Análogos de fenotiazinas

Dibenzoxazepina: loxapina

Debenzotiepina: clotiapina

### 5.6 Butirofenonas

Destaca el haloperidol por su elevada potencia antipsicótica y antiemética y a su escasa capacidad de producir sedación y signos de bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico; ambos factores contribuyen a que el índice terapéutico sea muy alto y puedan administrarse, si es preciso, dosis muy altas en períodos cortos de tiempo.

El sistema dopaminérgico consta de sólo 1% de las neuronas en el cerebro, y se organiza en cinco conductos pequeños. Todos los neurolépticos conocidos afectan a éstos conductos dopaminérgicos en grado suficiente para explicar la mayoría de sus efectos antipsicóticos.<sup>(24)</sup> La primera generación de antipsicóticos afectan a los receptores postsinápticos de dopamina-2-(D<sub>2</sub>) bloqueándolos. Al bloquear los receptores D<sub>2</sub> en el área mesolímbica, los síntomas positivos asociados con las psicosis se ven disminuidos.

Los síntomas negativos no responden a este tipo de antipsicóticos y pueden llegar a hacerse más pronunciados. Cuando los receptores D<sub>2</sub> de la médula y la periferia son bloqueados, se producen efectos antieméticos. En general, estos medicamentos son bien absorbidos oral y parenteralmente porque son lipofílicos.

### 5.7 Antipsicóticos Atípicos<sup>(25)</sup>

Los antipsicóticos atípicos se definen porque no generan trastornos del movimiento ni elevaciones en la prolactina sérica (figura 14). Es probable que las bases bioquímicas de esta diferencia clínica se encuentren en el grado con que los neurolépticos atípicos interactúan con los receptores de neurotransmisores serotoninérgicos,  $\alpha$ -adrenérgicos y colinérgicos, mientras mantienen efectos similares y modestos en los receptores dopaminérgicos, tanto D<sub>1</sub> como D<sub>2</sub>. Fármacos con una extensa variedad de estructuras tienen actividad antipsicótica, pero todos ellos tienen en común la habilidad de bloquear los receptores de dopamina. (La reserpina no es un antagonista de la dopamina pero es un neuroléptico, presumiblemente porque reduce la dopamina en el cerebro también como lo hacen la noradrenalina y la serotonina).

Benzamidas

Sulpirida, tiaprida y racloprida

Dibenzodiazepinas

Clozapina y olanzapina

Dibenzotiazepinas

Quetiapina y metiapina

Benzisoxazol

Risperidona

Para ser un medicamento de tercera generación debe tener un bajo riesgo de síntomas extrapiramidales, debe bloquear receptores de serotonina tipo 2<sub>A</sub> y serotonina tipo 2<sub>C</sub>. El bloqueo de éstos receptores causa la liberación de dopamina en la vía de nigrostriatal, la cuál combate algunos síntomas extrapiramidales y puede mejorar los síntomas negativos.

Los antipsicóticos atípicos carecen de efectos extrapiramidales, pues aumentan la liberación de dopamina por parte de las neuronas de la sustancia nigra (vease figura 13).

Existen distintas vías de la dopamina en el cerebro, siendo este bloqueo muy importante. El bloqueo en la vía de nigrostrial puede producir síntomas extrapiramidales parkinsonianos, tales como inflexibilidad, rigidez, y temblor.

Un largo periodo de bloqueo puede producir un aumento de la regulación de receptores dando como resultado la discinesia tardia. El bloqueo de la vía tuberoinfundibular puede producir la elevación de la prolactina y sus secuelas.<sup>(8)</sup>

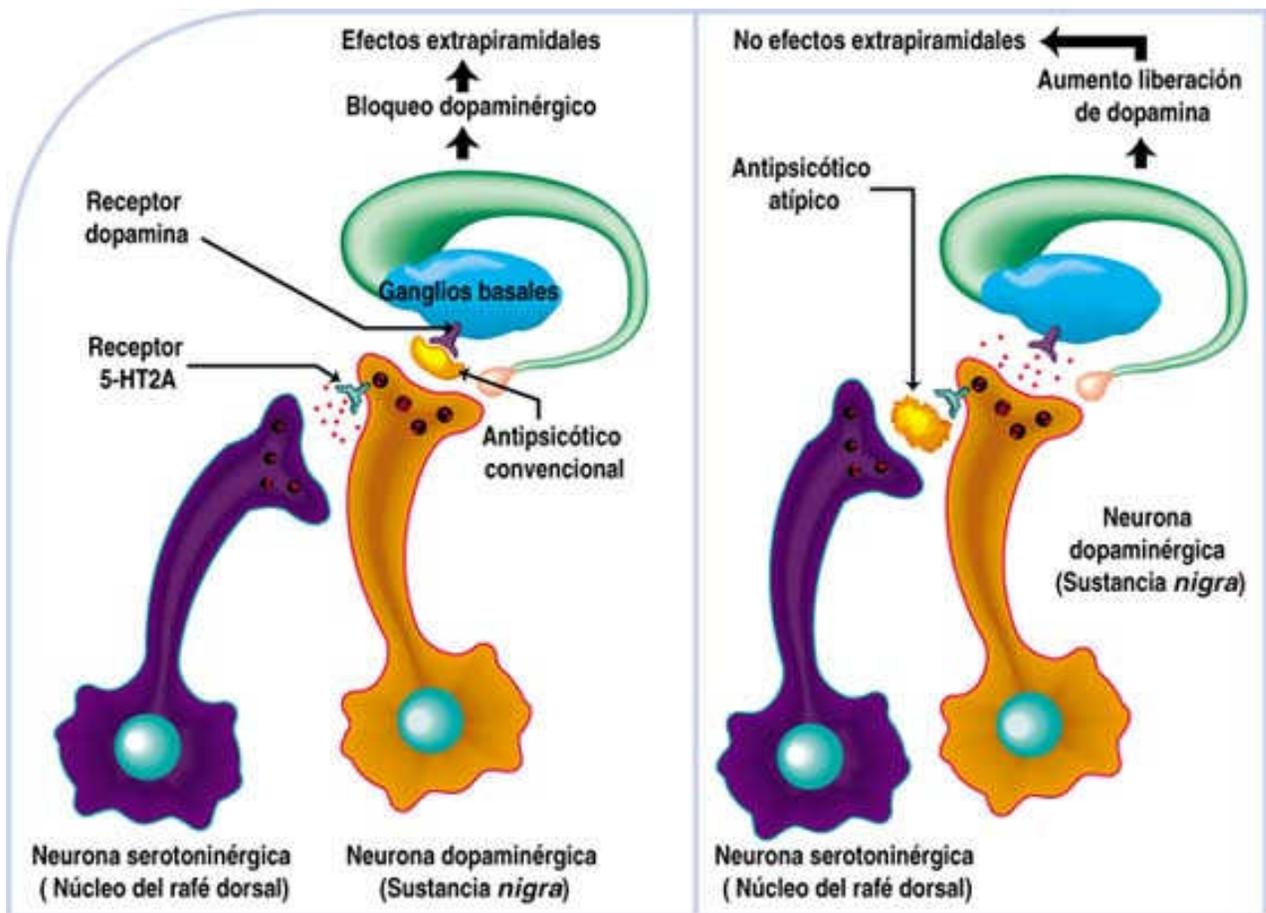


Fig. 14. Sitio de acción de los antipsicóticos atípicos

## **Clozapina**

Neuoléptico derivado dibenzodiazepínico de amplio espectro con una afinidad relativamente débil por los receptores  $D_1$  y  $D_2$ , mayor afinidad por  $D_4$ ,  $5-HT_{2a}$ ,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ -adrenoreceptores, muscarínicos y  $H_1$ . Presenta mayor selectividad de bloqueo mesolímbico que nigroestriado. Por lo tanto, clozapina es muy efectiva en el tratamiento de síntomas psicóticos sin causar síntomas extrapiramidales y no parece elevar los niveles de prolactina. Clozapina causa otros efectos adversos tales como sedación y efectos anticolinérgicos. En un número pequeño de personas, clozapina causa un significativo aumento de peso y puede producir convulsiones o salivación excesiva también puede causar una reducción importante en el número de células blancas (granulocitosis)<sup>(28)</sup>. La ventaja de la clozapina radica en la capacidad de mejorar los síntomas más negativos, los cuadros rebeldes a otros antipsicóticos (mejora el 60% de los pacientes que no responde a los típicos) y aspectos importantes de la vida ordinaria. Mejora ciertos aspectos cognitivos (fluidez verbal, recuerdo inmediato y diferido) y otras funciones del lóbulo frontal, pero ésta mejoría tarda a veces algunos meses en consolidarse. Es también útil en el tratamiento del trastorno bipolar y otros trastornos del humor.

## **Olanzapina**

Se parece a la clozapina tanto por su estructura química como por su perfil farmacológico, aunque es más potente con elevada afinidad por los receptores  $D_2$  y  $D_4$ ,  $5-HT_{2A}$  y receptores muscarínicos. Supera al haloperidol en el control de síntomas negativos, con muy escasa actividad extrapiramidal.

También es efectiva para síntomas psicóticos, maníacos y depresivos. Olanzapina puede causar algo de sedación, efectos anticolinérgicos y puede causar aumento de peso. Ha sido asociada con solo un pequeño o temporal aumento en los niveles de prolactina<sup>(28)</sup>. Debido a sus múltiples efectos sobre los diferentes receptores se deberá tener cuidado con algunos efectos colaterales previsibles: hipotensión ortostática, somnolencia, reacciones extrapiramidales e inclusive síndrome neuroléptico maligno. Se ha reportado elevación de transaminasas, sin que apareciera ictericia<sup>(48)</sup>

### **Quetiapina**

Es más selectiva para receptores de serotonina que de dopamina. Es más selectivo para receptores de la parte del cerebro responsable de síntomas psicóticos y tiene un mínimo efecto en el tono muscular. Los efectos adversos incluyen mareo, hipotensión postural, boca seca, dispepsia y somnolencia. La somnolencia puede en realidad ayudar a pacientes mayores con demencia que exhiben disturbios en ciclos de sueño o agitación vespertina.<sup>(28)</sup>

### **Risperidona**

Desde que llegó a ser disponible en 1992 la risperidona ha ofrecido un tratamiento opcional útil para los síntomas negativos del esquizofrénico y síntomas psicóticos resistentes a otros neurolepticos. Debido a que la risperidona es metabolizada por el citocromo P<sub>450</sub> 2D<sub>6</sub>, coadministrada con otros medicamentos que inhiben estas enzimas pueden elevarse los niveles plasmáticos de la risperidona<sup>(33)</sup>. La risperidona tiene un riesgo bajo de producir síntomas extrapiramidales, efectos anticolinérgicos y sedación, pero a dosis altas causa síntomas extrapiramidales por lo tanto no se recomienda para pacientes con cierto tipo de DLB comúnmente experimentan efectos adversos que pueden incluir ansiedad, prolactina elevada y náusea.<sup>(28)</sup> Se ha aducido que su indicación principal sería para aquellos pacientes con gran inhibición, mutismo, aislamiento extremo y aplanamiento afectivo todo lo cual se ha considerado como una forma especialmente difícil de la enfermedad o esquizofrenia de síntomas negativos.<sup>(48)</sup>

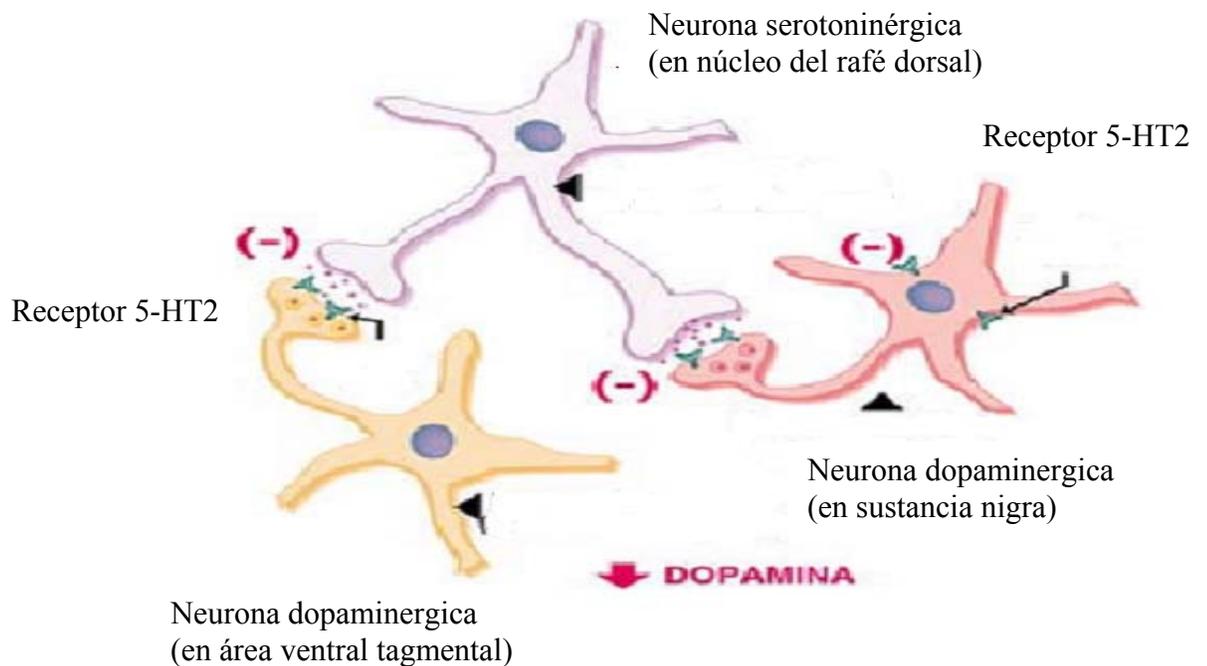
### **Ziprasidona**

Es un antagonista de dopamina y serotonina (un fármaco que se liga a un receptor y produce su acción) con los efectos más altos en los receptores de serotonina en comparación a los obtenidos en los receptores de dopamina. El fármaco es también moderadamente inhibidor de norepinefrina y de la reobtención de serotonina, lo cual aumenta la cantidad de los mismos en el cerebro. Estas cualidades están asociadas con un bajo índice de reacciones extrapiramidales y una disminución en los síntomas depresivos. Ziprasidona no parece producir un aumento de peso en el paciente pero ha sido asociado con anomalías en las propiedades eléctricas del corazón leve prolongación del intervalo QT, lo cual puede causar arritmias cardiacas.

Sin embargo, no se recomienda la toma rutinaria de electrocardiograma a los pacientes que la reciben.<sup>(28)</sup>

### Aripiprazola

Afecta a diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos. La medicación ayuda a reducir la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas que median la psicosis al mismo tiempo que aumenta la baja actividad de dopamina que afectan en síntomas cognitivos y depresivos. Los efectos adversos más comúnmente reportados son la ansiedad, insomnio, náusea y suave acatasia. Gracias a los nuevos antipsicóticos de acción selectiva sobre receptores serotoninérgicos, se demostró una estrecha relación entre los sistemas de dopamina y serotonina. Al respecto, estudios experimentales han demostrado la existencia de fibras serotoninérgicas que parten del núcleo del raquí dorsal y llegan a la sustancia nigra y cuerpo estriado, las cuales inhiben la liberación de dopamina, mediante receptores 5-HT<sub>2</sub> ubicados en el soma y axón terminal de estas neuronas dopaminérgicas véase figura 15.<sup>(54)</sup>



**Fig. 15. Relación entre los circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos.**

ANTIPSIKOTICO	RIESGOS DE SEP <sup>A</sup>	RIESGOS DE DT <sup>B</sup>	EFEECTO EN PROLACTINA	EFICACIA
Primera generación	Alto	Alto	Elevación	Síntomas Positivos
Segunda generación	Dosis-dependiente	Posible Dosis-dependiente	Elevación	Síntomas Positivos y Negativos
Tercera generación	Bajo	Bajo	Moderado	Positivos, Negativos, Cognitivos y síntomas de humor

<sup>a</sup>SEP = Síntomas Extrapiramidales

<sup>b</sup>DT = Disinecia tardía

#### **Tabla 4 Nomenclatura de agentes antipsicóticos<sup>(8)</sup>**

Desde 1990 estos antipsicóticos han sido utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia y desórdenes antipsicóticos, también como un tratamiento adjunto de manía y desórdenes dudosos de personalidad.<sup>(2)</sup> Estos medicamentos incluyen a la clozapina, quetiapina, olanzapina, risperidona, sertindola y ziprasidona siendo efectivos en el tratamiento de síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia y otros desórdenes psicóticos.

Ya que en algunos pacientes solo disminuyen algunos de los síntomas los médicos prescriben medicamentos adicionales. Estudios sugieren la adición de ansiolíticos como lorazepam o alprazolam que ayuda a la mitad de los esquizofrénicos, según James Thompson, M.D. de la Universidad de Maryland en Baltimore. Algunos estudios citados por Thompson también sugieren que los antidepresivos como la fluvoxamina pueden disminuir la depresión, aplanamiento emocional, y la inhabilidad para hablar.

## 6. Mecanismos de las acciones fundamentales (Farmacodinamia) <sup>(25)</sup>

Los neurolépticos antagonizan de manera selectiva y específica todo el espectro de acciones de la dopamina y de los agonistas dopaminérgicos directo o indirectos, tanto en su expresión conductual como motórica. Este antagonismo es consecuencia del bloqueo selectivo, aunque de intensidad variable de los receptores dopaminérgicos presinápticos y postsinápticos. El bloqueo de los receptores postsinápticos se manifiesta en las áreas y núcleos cerebrales a los que llegan las terminaciones nerviosas de los sistemas dopaminérgicos de larga y corta proyección: corteza cerebral, sistema límbico, estriado o hipófisis. El bloqueo de los receptores presinápticos suprime su acción autoinhibidora sobre la actividad de la neurona dopaminérgica, con lo que aumenta la frecuencia de descargas neuronales y la liberación de dopamina, acciones ambas que en cierto modo tratan de contrarrestar el bloqueo postsináptico y son causa del incremento en la velocidad de recambio de la dopamina. Junto a la acción neuroléptica y quizá contribuyendo en parte a ella, los neurolépticos bloquean de modo variable, según el producto utilizado y la dosis el sistema nervioso vegetativo, tanto el componente  $\alpha$ -adrenérgico como el parasimpático y tanto a nivel periférico como central. Este bloqueo contribuye a reducir la reactividad del paciente ante los diversos estímulos. <sup>(25)</sup>

Los fármacos antipsicóticos, tienen efectos en mecanismos corticales, límbicos, hipotalámicos y del tallo encefálico de importancia fundamental para la regulación de las funciones de excitación, conservación del conocimiento, afecto y autonómicas. Es muy posible que la modificación fisiológica y farmacológica de estas regiones del cerebro tenga consecuencias importantes en la conducta y efectos clínicos útiles, independientemente de la naturaleza básica o la causa del trastorno mental en cuestión. La falta de especificidad de la mayor parte de los fármacos psicotrópicos para tratar enfermedades particulares tiende a reducir las posibilidades de encontrar una correlación metabólica definida para una enfermedad específica con base en las solas acciones de los agentes terapéuticos.

### **Bloqueo dopaminérgico**

Los neurolépticos bloquean todos los subtipos de receptores dopaminérgicos, pero su máxima afinidad se expresa, en general, por el grupo formado por los subtipos D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>/D<sub>4</sub> y especialmente por el D<sub>2</sub>. El bloqueo de receptores D<sub>2</sub> aparece unas pocas horas después de la administración del fármaco, así como la aparición de algunos de sus efectos farmacológicos, mientras que los efectos auténticamente antipsicóticos necesitan procesos que tardan días y semanas en conseguirse. Ello obliga a pensar que, o bien el bloqueo dopaminérgico es sólo el comienzo de una serie de reacciones en cadena dentro de los sistemas cerebrales que necesitan tiempo para establecer un nuevo equilibrio neuroquímico, o bien los neurolépticos actúan también sobre receptores de otros sistemas neuroquímicos y sólo cuando se estabilizan las interacciones entre unos y otros aparece la actividad antipsicótica.

### **Selectividad en las acciones**

De entrada, el bloqueo D<sub>2</sub> no es indispensable para que haya acción antipsicótica. La sulpirida, clozapina y remoxiprima son bloqueantes D<sub>2</sub>, pero ofrecen una o varias de las siguientes características: a) mayor selectividad por los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical que por el nigroestriado; esto explica que provoquen menos catalepsia y menos extrapiramidalismo y b) se amplía el número y tipo de receptores que algunos de éstos fármacos bloquean; además de bloquear D<sub>2</sub> bloquean con no poca afinidad otros subtipos, como es el caso de D<sub>4</sub> para la clozapina y olanzapina o receptores de otros sistemas, como es el caso de 5-HT<sub>2a</sub> (Clozapina, olanzapina y risperidona), los  $\alpha$ -adrenoreceptores (clozapina y risperidona), los muscarínicos (clozapina y risperidona).<sup>(25)</sup>

### **Selectividad en los síntomas esquizofrénicos**

Hay indicios que apuntan a la idea de que existe una asociación entre los síntomas negativos de la esquizofrenia y la reducción de la función del lóbulo frontal. En la esquizofrenia hay una reducción en la actividad metabólica de dicha región demostrable y dentro de ella la corteza prefrontal dorsolateral desempeña un papel especial en las funciones cognitivas complejas, como son el discernimiento y la estrategia. Varios datos indican que esta área está sometida a la influencia de la inervación dopaminérgica

mesocortical. Esto significa que los síntomas negativos de la esquizofrenia serían consecuencia de una hipofunción dopaminérgica mesocortical, razón por la cual difícilmente un bloqueante dopaminérgico podría mejorarlos.

### **Dosis de neuroléptico**

Se han desarrollado nuevas estrategias de dosificación con el fin de equilibrar la necesidad de valores adecuados de neurolépticos en el tratamiento de síntomas psicóticos, con el riesgo de dosis que han de durar toda la vida durante el tratamiento farmacológico crónico que con frecuencia se requiere. Se han utilizado tres categorías: dosis pequeñas, abocarse a síntomas específicos y suspensión temporal del fármaco, con el fin de disminuir las dosis de mantenimiento en los años de enfermedad que siguen a la psicosis aguda y hospitalización. El enfoque de las dosis pequeñas, trata de encontrar la dosis mínima efectiva para evitar la recurrencia. La estrategia que consiste en abocarse a un síntoma específico requiere vigilancia estrecha del paciente por parte de un equipo a cargo del tratamiento, así como uso de fármacos sólo para síntomas específicos. La suspensión temporal del fármaco (cuando una sustancia de efecto prolongado no se toma durante 1 o 2 días cada semana) ha caído en descrédito porque parece disminuir la adaptabilidad del paciente y puede exacerbar la discinesia tardía.<sup>(24)</sup> De manera característica, el tratamiento de la enfermedad psicótica aguda, requiere dosis diarias hasta un equivalente de 10 a 20 mg de flufenazina o haloperidol (a concentraciones séricas de 5 a 20 ng/ml), o de 300 a 600 mg de clorpromazina.

### **Elección de neuroléptico**

La dosis terapéutica efectiva de los neurolépticos típicos que se requieren para tratar a un paciente, varía en relación con la capacidad del fármaco para bloquear al receptor de la dopamina. Al igual que las potencias relativas reflejan la propiedad del fármaco para bloquear los diversos receptores dopaminérgicos, los efectos colaterales reflejan la fijación relativa con otros receptores de neurotransmisor conocidos.<sup>(24)</sup> Si la elección inicial no es efectiva en un plazo de 2 a 4 semanas, es razonable tratar con otro neuroléptico que tenga un espectro químico diferente de interacciones de neurotransmisores.

Además de las potencias en miligramos, las diferencias principales entre los neurolepticos son las de los efectos colaterales, que pueden afectar la adaptabilidad pero se utilizan con ventajas para el paciente. Los fármacos de baja potencia, tienen propiedades sedativa e hipotensoras mucho mayores, a las cuales el enfermo casi siempre se vuelve más tolerante en plazo de unas pocas semanas. Además los medicamentos de baja potencia son inherentemente anticolinérgicos de modo que casi nunca es necesario utilizar anticolinérgicos adicionales para prevenir los síntomas extrapiramidales.

Los fármacos de alta potencia, que se han usado en gran medida desde el decenio de 1970, tienen poca actividad anticolinérgica inherente y con frecuencia ocasionan síntomas extrapiramidales o distonía, de modo que por lo general se requieren anticolinérgicos al menos en las semanas iniciales de tratamiento. Tienen mayor probabilidad de originar síndrome neuroleptico maligno.

Los fármacos para tratar los trastornos psiquiátricos se vuelven más precisos conforme los diagnósticos psiquiátricos ganan objetividad, coherencia y confianza<sup>(2)</sup> ya que muchos problemas de la terapéutica, sea falta de eficacia o efectos adversos, pueden depender de instrucciones inadecuadas sobre la prescripción aunque también como cita Naranjo las reacciones adversas parecen ser inherentes a la acción terapéutica de la antipsicosis, como la somnolencia y la hipotensión, otros difieren grandemente, en relación a la estructura química de cada fármaco o de cada grupo de fármacos.<sup>(36)</sup>

## **7. Reacciones Adversas de los Antipsicóticos<sup>(28)</sup>**

Los antipsicóticos pueden provocar muy variadas reacciones adversas, así como otros efectos indeseables.<sup>(36)</sup> Siguiendo parcialmente a Hollister, quien se ha ocupado extensamente de éste problema, así como a Lechmann y otros autores, tales efectos pueden clasificarse en:

- 1) Alteraciones en el comportamiento o modo de ser de los pacientes.
- 2) Alteraciones nerviosas centrales.
- 3) Alteraciones neurovegetativas.
- 4) Trastornos cardiovasculares.
- 5) Alteraciones sanguíneas.
- 6) Alteraciones endocrinas o metabólicas.
- 7) Alteraciones hepáticas.
- 8) Reacciones alérgicas.

### **1) Alteraciones en el comportamiento o modo de ser de los pacientes.**

Los efectos terapéuticos más importantes de los fármacos neurolépticos se refieren precisamente a los cambios en la conducta o en el modo de comportarse de los individuos.<sup>(36)</sup> La mayoría de los neurolépticos producen sedación y somnolencia.<sup>(36,30)</sup> Es la reacción adversa más común de estos medicamentos. La sedación ocurre con la utilización de la mayoría de los antipsicóticos, pero usualmente se presenta con agentes de baja potencia. La sedación es mayor al inicio del tratamiento.<sup>(30)</sup> Con dosis altas, casi todos los neurolépticos, inclusive los menores, pueden provocar profundo letargo y psicosis tóxica. La somnolencia aparece más frecuentemente después de las primeras dosis que se administran a los pacientes. Por lo menos en cuanto a este efecto colateral se refiere, el organismo desarrolla una rápida tolerancia y en tratamientos de larga duración, aún con dosis crecientes, la somnolencia es cada vez, menor o nula. El grado de somnolencia a más de la susceptibilidad personal depende también de la hora de administración.<sup>(36)</sup>

### **2) Alteraciones nerviosas centrales.**

Las manifestaciones extrapiramidales se deben a un aumento de actividad de los núcleos extrapiramidales, así como de la corteza piriforme y la amígdala rinoencefálica o a un

exceso de inhibición de los centros que controlan o frenan la actividad de dichos núcleos. Pueden aparecer como simples hipertonías musculares o contracciones espasmódicas y llegar hasta el ataque convulsivo parecido al gran mal. <sup>(36)</sup> Altas dosis de neurolépticos están asociadas con un alto riesgo convulsivo. El promedio de convulsiones esta por debajo del uno por ciento para la mayoría de los antipsicóticos cuando son utilizados en rangos de dosis usuales aunque aquellos con una historia de convulsiones tienen mayor riesgo.

<b>REACCIÓN</b>	<b>ASPECTOS</b>	<b>TIEMPO DE RIESGO MÁXIMO</b>	<b>MECANISMO PROPUESTO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
Distonía Aguda	Espasmos de los músculos de lengua, cara, cuello y dorso.	1 a 5 días	No se conoce	Agentes Antiparkinsonianos
Acatisia	Inquietud motora; no es ansiedad ni “agitación”	5 a 60 días	No se conoce	Reducir dosis o Cambio de Fármaco. Benzodiazepinas o el propanolol
Parkinsonismo	Bradicinesia, rigidez, temblor variable, facies de máscara, marcha pesada	5 a 30 días	Antagonismo de la dopamina	Útiles los agentes Antiparkinsonianos
Síndrome Neuroléptico Maligno	Catatonía, estupor, fiebre, presión arterial inestable, mioglobinemia, Pueden ser mortales	Semanas, Persisten durante días después de terminar la administración del neuroléptico	Puede contribuir al antagonismo de la dopamina	Detener de inmediato el neuroléptico; dantroleno o la bromocriptina. Eficaces Agentes Antiparkinsonianos
Temblor peribucal	Puede ser una variante tardía del parkinsonismo	Después de meses o años de tratamiento	No se conoce	Suelen resultar útiles los agentes Antiparkinsonianos
Discinesia Tardía	Discinesia bucofacial; coreoatetosis o distonía generalizada	Después de meses o años de tratamiento (peor durante la abstinencia)	Se supone una función excesiva de la dopamina	Es crucial la prevención: el tratamiento es insatisfactorio

**Tabla 5 Efectos neurológicos adversos de los fármacos neurolépticos<sup>(37)</sup>**

Los síntomas extrapiramidales son quizá las reacciones adversas neurológicas más serias y pueden desarrollarse de forma crónica o aguda.

Hay menor posibilidad de efectos extrapiramidales agudos adversos con los productos como clozapina, tioridazina, o risperidona en dosis bajas.<sup>(30)</sup>

Los síntomas crónicos pueden ocurrir después de meses o años de uso de los antipsicóticos, no son dosis dependientes y pueden persistir después de detenida la medicación. Estos síntomas incluyen: discinesia tardía, parkinsonismo, y acatisia

Los síntomas agudos generalmente se presentan en los primeros días o semanas del tratamiento son dosis dependientes y reversibles cuando se disminuye o descontinúa el tratamiento. Los síntomas son: síndrome neuroléptico maligno y distonía aguda.

### **Discinesia tardía**

La discinesia tardía se caracteriza por movimientos estereotipados repetitivos, indoloros, involuntarios, y coreiformes rápidos (a manera de tics) de cara, de párpados, boca, lengua, extremidades o tronco.<sup>(30)</sup> Aunque las causas específicas de la discinesia tardía no son conocidas, se cree que los medicamentos antipsicóticos son el primer factor en el desarrollo de tal desorden. Investigaciones muestran que los antipsicóticos atípicos son de 5 a 10 veces menos probables en causar la discinesia tardía que los antipsicóticos típicos. Además que la esquizofrenia puede estar asociada con el riesgo de discinesia tardía espontánea.

Una persona es más vulnerable a presentar discinesia tardía si el / ella son de edad adulta (particularmente mujeres post-menopáusicas), diagnosticados con un desorden afectivo (particularmente depresión mayor) si existe una enfermedad concurrente o se este tomando altas dosis de alguna antipsicótico. Debido a que es un desorden crónico en algunos casos los síntomas persisten después de discontinuar el medicamento.

### **Temblor peribucal**

Trastorno raro de los movimientos llamado también “síndrome del conejo”; a veces se clasifica con otras discinesias tardías, este término suele reservarse para las reacciones coreoatetósicas o distónicas que se desarrollan después del tratamiento prolongado.

En realidad, el “síndrome del conejo” comparte muchos aspectos con el parkinsonismo, porque el temblor tiene una frecuencia de 5 a 7 Hz aproximadamente, y se produce una reacción favorable a los anticolinérgicos y al retiro de la sustancia que está creando el problema.<sup>(30)</sup>

### **Síndrome neuroléptico maligno**

Parece una forma muy grave de parkinsonismo con catatonia, fluctuaciones en la intensidad del temblor burdo, signos de inestabilidad autonómica (pulso y presión arterial lábiles, hipertermia), estupor, aumento de la creatincinasa del plasma y, en ocasiones, mioglobinemia. Esta reacción se ha relacionado con diversos tipos de neurolépticos, pero su preponderancia puede ser mayor cuando se emplean dosis relativamente altas de los agentes más potentes, en especial cuando se administran por vía parenteral. Además de la interrupción inmediata del tratamiento neuroléptico y de la prestación de cuidados de sostén puede ser útil la administración de dantroleno o del agonista dopaminérgico bromocriptina.<sup>(30)</sup>

### **Parkinsonismo**

Es importante prevenir los síndromes neurológicos que complican el empleo de fármacos antipsicóticos. Se deben seguir ciertas guías terapéuticas de referencia. Suele ser innecesario el empleo sistemático de agentes antiparkinsonianos para evitar las reacciones extrapiramidales tempranas, dado que incrementaría la complejidad, los efectos adversos y los gastos ocasionados por el régimen terapéutico. El empleo sensato y conservador de fármacos antipsicóticos en pacientes con trastornos psicóticos crónicos o frecuentemente recurrentes casi con plena certeza reducirá el riesgo de discinesia tardía. Aunque la mejor esperanza de volver mínimos los efectos neurológicos adversos es reducir la dosis del agente antipsicótico en cuestión, quizá esto no sea práctico en un paciente que tiene una enfermedad psicótica incontrolable. El mejor criterio preventivo consiste en utilizar la dosis eficaz mínima de un fármaco antipsicótico para el tratamiento a largo plazo, e interrumpir el régimen tan pronto como parezca razonable hacerlo, o en caso de que no se pueda obtener una reacción satisfactoria.<sup>(30)</sup>

### **3) Alteraciones neurovegetativas.**

Los trastornos de naturaleza neurovegetativa difieren considerablemente entre los distintos grupos de neurolépticos. Generalmente son trastornos leves como cefalalgia, congestión nasal, etc. Los fármacos neurolépticos que bloquean la acción del neurotransmisor acetilcolina presentan reacciones anticolinérgicas como son: sequedad en la boca, visión borrosa, estreñimiento, mareo o incapacidad urinaria o pérdida del control de la vejiga. Mientras los fenotiazínicos a dosis bajas actúan como débiles anticolinérgicos a dosis elevadas pueden también bloquear y aún invertir el efecto de la adrenalina. Asimismo, ejercen cierto efecto gangliopléjico, antiemético y antihistamínico. Los reserpínicos, en cambio, ejercen efectos predominantemente colinérgicos pueden producir náusea, vómito, aumento de las secreciones exocrinas, aumento del peristaltismo intestinal, diarrea, etc. Los derivados del difenilmetano, producen efecto anticolinérgicos y por consiguiente sus efectos colaterales son del tipo atropínico: sequedad de las mucosas, midriasis, tendencia a la constipación, taquicardia etc. <sup>(30,36)</sup>

### **4) Trastornos cardiovasculares.**

La mayoría de los fármacos neurolépticos, por acción central, producen disminución de la presión arterial, propiedad más notoria y útil en hipertensos, pero que en normotensos puede constituir un efecto colateral molesto.<sup>(36)</sup> La hipotensión por fenotiazínicos, es más acentuada en los primeros días y aparece especialmente por administración parenteral del fármaco. Los ancianos y debilitados son más propensos a la hipotensión medicamentosa. En los tratamientos de larga duración, aun en ausencia de la hipotensión permanente aparece, en muchos pacientes, la hipotensión ortostática.

### **5) Alteraciones sanguíneas.**

La agranulocitosis es el trastorno hemático más grave que pueden provocar algunos neurolépticos fenotiazínicos; felizmente es el menos frecuente. En cambio, son mucho más frecuentes alteraciones benignas y transitorias como: eosinofilia, leucocitosis y leucopenia. Es excepcional que la agranulocitosis aparezca antes de siquiera 12 días de tratamiento continuo. La mayoría de los casos se producen entre la séptima y la octava semanas de tratamiento. Un 20 por ciento aparece tardíamente, entre los 50 y 150 días. La explicación

de este tipo de reacción adversa por parte de estos medicamentos es que se fijan a los elementos formes de la sangre originando conjugados inmunogénicos hapteno-portador por lo que los anticuerpos dirigidos contra estos conjugados pueden causar trombopenias, anemias o leucopenias, según cuál sea la célula sanguínea que actúa como portadora.<sup>(36)</sup>

#### **6) Alteraciones endocrinas o metabólicas.**

La mayoría de los neurolépticos, posiblemente por acción directa sobre el sistema límbico y el hipotálamo producen aumento del apetito y de la libido. Además, la disminución de la actividad, en general, contribuye al aumento de peso y aun a la obesidad.

Estudios indican que antipsicóticos como: clorpromazina, olanzapina y clozapina son los agentes que más probabilidades tienen de causar aumento de peso en personas que toman estos medicamentos.<sup>(27,36)</sup> El edema y la retención hídrica es también un trastorno común en tratamientos largos. El aumento de peso, si bien se debe principalmente a un aumento del apetito, se debe también a la retención hídrica.<sup>(36)</sup> La galactorrea es otro trastorno frecuente. La mayoría pero no todos los neurolépticos aumentan la secreción de la hormona de la prolactina. En las mujeres, el aumento en los niveles de prolactina puede ser asociado con producción de leche, amenorrea, afectando el interés y disfrute del sexo, pero no ocurre en todas las mujeres.

En los hombres el aumento en los niveles de prolactina debido a los antipsicóticos de primera y segunda de generación puede resultar en pérdida de la libido, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, disminución de la espermatogénesis, y osteoporosis. Para las mujeres la disminución en la densidad de los huesos esta mediada por relativa o absoluta deficiencia de los estrógenos; para el hombre esta mediada por la testosterona.<sup>(8)</sup>

#### **7) Alteraciones hepáticas.**

Como en el caso de las alteraciones sanguíneas, la ictericia de tipo obstructivo y la necrosis hepática, si bien son los accidentes más graves, de este grupo, no son lo más frecuentes. La ictericia aparece después de por lo menos una semana de tratamiento con clorpromazina. En la mayoría de los pacientes aparece entre la segunda y cuarta semanas de administración continúa del fármaco.

Algunos síntomas preceden a la ictericia: malestar, fiebre, trastornos gastrointestinales. Durante el período icterico hay agrandamiento del hígado y puede haber disminución de su consistencia.<sup>(36)</sup>

#### **8) Reacciones alérgicas.**

La fenotiazina y sus derivados son excelentes agentes fotosensibilizantes y por otra parte, actúan como alérgenos independientes de la exposición a la luz solar. Producen también sensibilización por contacto directo. El primer brote de dermatitis o urticaria generalizada aparece entre los 10 y 30 primeros días de tratamiento. Una vez sensibilizado el paciente puede reaparecer la manifestación alérgica aun después de una sola y pequeña dosis del fenotiazínico.

La sensibilidad alérgica cutánea se relaciona seguramente con el anillo fenotiazínico y no con su cadena lateral, pues hay reacción cruzada entre los distintos fenotiazínicos.<sup>(36)</sup>

## 9. Tratamiento No Farmacológico

El tratamiento farmacológico es el eje central en el tratamiento de la Esquizofrenia. Por otra parte está bien comprobada la utilidad de un grupo de acciones tales como: tratamiento psicoterapéutico de sostén, acompañamiento terapéutico, terapia familiar, grupos de contención (Asociaciones de familiares), terapia ocupacional (arte y danza), y musicoterapia, nutrición adecuada, programas de salud, masajes y experiencia adquirida.<sup>(34)</sup>

### 9.1 Tratamiento no Biológico

Otras modalidades de tratamiento complementario al farmacológico, incluyen la terapia de grupo que ofrece a las personas con esquizofrenia la oportunidad de aprender de aquellos que padecen experiencias similares, comprobar sus percepciones y corregir un comportamiento inadecuado. Esta clase de abordaje terapéutico en una atmósfera de confianza resulta particularmente útil al comienzo de su recuperación de un episodio psicótico. Los grupos de autoayuda, incluyendo aquellos formados por pacientes o grupos de familiares, proporcionan un apoyo mutuo y consejos para afrontar los síntomas y comportamientos. Mantener la propia salud forma parte fundamental de la autoayuda. Se recomienda a las personas con esquizofrenia, dormir suficiente y comer correctamente. La amistad con aquellos que tiene problemas similares fortalece a ambas partes. No se puede separar la esquizofrenia de la necesidad de un soporte social. Además de la asistencia sanitaria existen otras prioridades tales como un alojamiento adecuado, soporte económico, amigos y familiares de apoyo, y un programa de actividades apropiado.<sup>(57)</sup>

Estudios controlados en pacientes con esquizofrenia aguda muestra que sólo la psicoterapia no reduce significativamente la psicopatología y que la terapia farmacológica funciona a corto tiempo. Los beneficios de la psicoterapia se presentan aparentemente en 1 o 2 años de llevar el tratamiento y si se evalúa en términos de funciones psicosociales en vez de supresión de síntomas.<sup>(57)</sup>

La educación familiar (en ocasiones denominada terapia familiar) ofrece un abordaje de equipo a los pacientes, los familiares y los profesionales de la salud mental, para comprender y apoyar su situación. Todos ellos deben trabajar en conjunto sobre la planificación del tratamiento, el soporte mutuo y la comprensión de la enfermedad.<sup>(57)</sup> Los métodos y objetivos de la terapéutica familiar en el tratamiento de la esquizofrenia, se han reconsiderado en los últimos 20 años, después del descubrimiento de que los grados altos de emoción expresada en las familias de individuos con esquizofrenia, contribuyen de manera significativa a la incidencia de la remisión.

Un enfoque de equipo por lo general se utiliza para educar a la familia y al paciente acerca de la naturaleza de la esquizofrenia, el evitar los factores que generan estrés y el permitir que la familia profundice en los síntomas que alertan un episodio agudo inminente, para que así puedan ajustar la medicación y evitar las recaídas.<sup>(57)</sup> La exploración de conflictos emocionales pasados se evita de modo intencional; en vez de ello, la familia aprende a desarrollar técnicas de solución de problemas. Una meta fundamental en el tratamiento de los sujetos después del alta, es la de ayudarlos a reconocer qué tipos de situaciones estresantes o estímulos internos señalan el comienzo de una recaída. Cuando los pacientes se hacen conscientes de estos signos iniciales de psicosis, con frecuencia pueden recuperar el control de sus vidas tan sólo aumentando la dosis de antipsicóticos por unas cuantas semanas y redoblando su contacto con los profesionales que los están tratando.<sup>(24)</sup>

## **9.2 Delfinoterapia**

Un programa de zooterapia es una metodología psicoeducativa que incluye una técnica de asistencia animal. La delfinoterapia es una técnica que pertenece a la zooterapia, comenzó de manera incipiente en Inglaterra con un psiquiatra precursor de la técnica de interacción entre pacientes esquizofrénicos y delfines; sin embargo, fué hasta los años 70 cuando iniciaron totalmente estos programas en Florida y en 1986 se obtuvieron los primeros registros que medían la actividad eléctrica del cerebro (electroencefalograma), en los que se observaron cuantitativamente las diferencias entre pacientes que habían tenido terapias asistidas con delfines y los que no.

En México, ésta técnica apareció en 1991 realizando ensayos con pacientes y delfines para medir el tiempo en que se presentaban los efectos; en 1992 se obtuvo la metodología que se utiliza actualmente y consiste en ocho sesiones de 15 minutos durante dos semanas, tras las cuáles se observan cambios significativos a nivel conductual, en el sueño, en el apetito y cambios en el área motriz y cognitiva.<sup>(44)</sup>

También se imparte desde hace 11 años lo mismo en un parque de la Ciudad de México, situado en el acuario del Bosque de Aragón, en la Ciudad de México. A cada paciente se le hace una valoración médica más otra neurológica antes y después del tratamiento para comprobar los avances obtenidos. Por igual se efectúa en la Clínica de Trastornos del Sueño de la UNAM. La terapia es individual: una sicóloga y un delfín para cada paciente, más un médico que permanece atento, fuera del agua, a cualquier situación de riesgo.<sup>(46)</sup>

La explicación del fenómeno de la zooterapia se dá por la interacción entre el paciente y el animal, que involucra el SNC y específicamente al sistema límbico. En este sentido, la visualización y el contacto con la naturaleza inducen la liberación de endorfinas a este nivel del SNC, que generan sensaciones de tranquilidad que distencionan y gratifican los procesos mentales. Se cree también que éstos resultados se deben a los sonidos que emite el delfín, que van desde los 2 hasta los 160 mil hertz (el oído humano solo tiene la capacidad de oír entre 20 y 20 mil hertz) y se les atribuye los efectos de estimulación sobre el sistema nervioso.<sup>(44)</sup>

### 9.3 Tratamiento Electro Convulsivo<sup>(48)</sup>

La TEC es conocida popularmente como electroshock y desde su introducción en la medicina ha suscitado las más enconadas polémicas. Se le aseguran una gran cantidad de efectos, pero se ignora casi todo sobre ella. Algunos psiquiatras manicomiales llegaron a sobrevalorar su uso y con pocos temas se ha sido escasamente objetivo en la medicina. Con la aplicación previa de anestesia general y relajantes musculares, éste tipo de prácticas son llevadas a cabo con un margen amplio de seguridad y con mínimos efectos colaterales. El fenómeno adverso más frecuente consiste en fallas de la memoria anterógrada y retrógrada (por períodos variables de horas a días).

Mecanismo de acción: Se ha descrito el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo cuál permitiría un recambio de sustancias intra y extracerebrales, que normalmente no sucede. También se ha hecho mención del aumento del flujo cerebral regional y aumento del metabolismo cerebral durante su aplicación. Por otro lado, se ha encontrado que la TEC facilita la liberación de neuropéptidos hipotalámico con lo cual se pueden lograr modificaciones en el estado de ánimo. Sin embargo, igual que ha sucedido con otros enfoques, el estudio de los receptores y de los neurotransmisores ha atraído la mayor atención de los expertos. De acuerdo a un número amplio de investigaciones, se han registrado los siguientes efectos:

- Aumento en el recambio de la NA, reducción del mismo neurotransmisor y activación de la enzima tirosina-hidroxilasa, encargada de catalizar la conversión de tirosina a DOPA.
- Aumento de la sensibilidad de los receptores 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina pero sin modificación del recambio de éste neurotransmisor.
- Aumento de la sensibilidad de los receptores DA; en pacientes con enfermedad de Parkinson esto podría explicar la buena respuesta a la TEC, después que se han mostrado refractarios al uso de la L-DOPA.
- Reducción del número de receptores muscarínicos de la acetilcolina, lo cuál podría tener relación con las alteraciones de memoria que ocasiona.
- Aumento de las concentraciones de GABA e inhibición de la síntesis del mismo.
- Aumento de la sensibilidad a los opioides que podría relacionarse con una facilitación a la acción de las endorfinas.

Estos datos se han obtenido principalmente de estudios hechos en los animales de laboratorio, por lo que las extrapolaciones a los efectos en el ser humano deberán hacerse con el mayor cuidado. La aplicación de la TEC en la esquizofrenia ha venido cayendo en desuso desde la introducción de los neurolépticos de la terapéutica psiquiátrica. La principal indicación para ésta terapia fue la pobre o nula respuesta a los neurolépticos, lo cuál puede combinarse con las otras indicaciones: el riesgo suicida, la agresividad incontrolable y el embarazo con psicosis.

Acerca de esta última aplicación, hay que aclarar que el peligro de provocar malformaciones congénitas en el embrión, especialmente durante el primer trimestre del embarazo con el uso de los neurolépticos no ha sido aclarado, por lo que muchos clínicos se sienten más confiados con el uso de la TEC; este último método se ha mostrado más seguro, tanto para la madre como para el producto, por lo que la elección parece encontrarse aclarada por el momento.

En algunos servicios psiquiátricos en los que el tiempo de hospitalización puede prolongarse sin un límite definido de éste, la utilización de la TEC puede volverse realmente excepcional. Asimismo, la resistencia familiar para autorizar su utilización ha hecho que su uso se vuelva cada vez más esporádico. De cualquier manera, bajo ciertas indicaciones precisas que incluyen un riesgo alto para la vida o la integridad del paciente y más allá del análisis superficial y la enorme carga de prejuicios que conlleva, la TEC sigue siendo una alternativa dentro de los tratamientos psiquiátricos en algunos casos graves de esquizofrenia.

#### **9.4 Tratamiento Megavitaminoso**

Aunque la idea original de utilizar una vitamina (niacina) para tratar la esquizofrenia se basa en una hipótesis racional (la teoría de la transmetilación) de la teoría ortomolecular y de la teoría megavitaminosa, ha llegado a ser un culto que un método científico con bases clínicas. Este tratamiento usualmente incluye el uso de un neuroléptico con otras vitaminas y niacina.<sup>(34)</sup> Aunque casos ocasionales de disturbios en el comportamiento pueden ser reflejos de una dieta inadecuada o de toxicidad, no existe evidencia alguna que sugiera deficiencia de vitamina en el cerebro o alergias que produzcan la esquizofrenia o alguna otra forma de enfermedad psiquiátrica.<sup>(13)</sup>

El tomar antioxidantes puede reducir el riesgo a padecer esquizofrenia y la disminución de presentar reacciones adversas a los medicamentos. Investigadores han encontrado una correlación positiva entre la generación superoxidativa y los síntomas negativos en el desarrollo de la enfermedad, indicando un rol importante la oxidación en el desarrollo de la enfermedad (y la ayuda de los antioxidantes en disminuir el riesgo de la enfermedad).

Existen diversas evidencias que comprueban la contribución de los radicales libres en la esquizofrenia, incluyendo el aumento de peroxidación de lípidos, ácidos grasos, y alteraciones en los niveles de enzimas antioxidantes en sangre, (Tel Aviv Universidad de Israel). Investigaciones recientes sugieren que el daño celular causado por los radicales libres puede ser la razón por la cual algunas personas con esquizofrenia no responden al tratamiento según un estudio de la Universidad de Pensilvania. Los investigadores encontraron evidencias de procesos biológicos destructivos similares a los que se observan en personas con Alzheimer y a otras enfermedades neurodegenerativas. El consumo de antioxidantes como suplemento en la dieta (Ácido alfa lipoico, Vitamina C y Vitamina E) puede llegar a tener un impacto benéfico en la incidencia y progreso de la enfermedad.<sup>(25)</sup>

### **9.5 Otras Terapias**

Otros tratamientos somáticos como el coma insulínico y la psicocirugía no merecen mayor espacio más que en los libros de historia. Han dejado de utilizarse desde hace algún tiempo. La llamada cirugía estereotáxica, cuyos cortes son de una localización muy precisa y de extensiones pequeñas (de milímetros a unos cuantos centímetros), ofrece una esperanza muy interesante en el tratamiento de algunos padecimientos psiquiátricos.<sup>(48)</sup>

### **Niveles bajos de estrés familiar reducen el riesgo a la esquizofrenia.**

Investigadores sugieren que niveles altos de estrés (de cualquier tipo) aumenta significativamente la incidencia de la esquizofrenia y lo relacionado a enfermedades mentales. En la publicación de febrero 2004 de la British Journal of Psychiatry un estudio observó a niños adoptados de familias con historia de esquizofrenia y los resultados fueron: El efecto protector de ser educado en una familia adoptiva sana, para los niños con alto riesgo genético de desarrollar esquizofrenia fue de 1.49% en comparación con el 13% de aquellos que fueron educados dentro de una familia disfuncional. Esto permitió confirmar la importancia del estrés y el modelo de predisposición hereditaria de la causa de la esquizofrenia, en el cuál el ambiente estresante tiene un importante impacto solo en individuos genéticamente vulnerables.<sup>(39)</sup>

Entre las recomendaciones básicas para los enfermos de esquizofrenia, se destacan vivir en espacios lo más silenciosos y relajados posibles así como aprender a manejar el estrés; mantener una dieta balanceada conforme a las indicaciones del especialista; no abandonar la terapia indicada y que el paciente tras reconocer su padecimiento, identifique sus puntos fuertes y sus limitaciones para hacer de la suya una vida más manejable.

Una vez alcanzado el tratamiento debe ser enérgico y permanente, trabajando sobre el paciente y su medio familiar y social. Son objetivos del tratamiento:

- Evitar retardar el progreso de la enfermedad.
- Disminuir el número de brotes, su duración y gravedad.
- Garantizar que el rendimiento cognitivo se mantenga tan alto como sea posible.
- Disminuir los síntomas del humor (básicamente la depresión asociada) que acompañan a la enfermedad.
- Permitir la reintegración del paciente a la sociedad.
- Garantizar adecuadamente comprensión y contención para las familias de pacientes esquizofrénicos.
- Reducir al mínimo el abandono del tratamiento.<sup>(53)</sup>

## 4. Manejo Terapéutico

### 4.1 Manejo terapéutico y la Importancia de la atención farmacéutica en pacientes Esquizofrénicos.

El objetivo del manejo terapéutico es disminuir complicaciones o cuadros agudos que pongan en riesgo la vida del paciente y evitar el alargamiento de tratamientos o recaídas.<sup>(37)</sup>

El farmacéutico como parte del equipo de salud puede ser el responsable del tratamiento farmacológico, teniendo comunicación con el paciente y evaluando su estado al reanudar una prescripción.<sup>(4)</sup> Al administrar medicamentos debemos tomar en cuenta diversas variables, como son: la variabilidad biológica, la edad, la presencia de reacciones adversas, interacciones farmacológicas (fármaco-alimento, fármaco-fármaco, etc.) así como la tolerancia y toxicidad entre otros.<sup>(37)</sup>

En 1990 se publicó un artículo titulado: *“Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical care”*. En este artículo se propone un nuevo ejercicio profesional, para que el farmacéutico asistencial se implique en las reducciones de la morbilidad y mortalidad asociadas al uso de medicamentos.

La definición de Pharmaceutical care: Es la provisión responsable de la Farmacoterapia con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente.<sup>(47)</sup>

En 1993 la O.M.S. elabora el Documento *Tokio* sobre “El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud” donde se acepta que el futuro del farmacéutico asistencial es realizar Atención Farmacéutica al paciente y a la comunidad.

En el 2000 se diseña y se pone en marcha desde la Universidad de Granada, el programa Dáder de Seguimiento del tratamiento farmacológico, con fines formativos para farmacéuticos asistenciales.

En el año 2003 una empresa mexicana solicita al grupo de Investigación en Atención Farmacéutica integrar a México como país participante en el programa Dáder, solicitud que es aceptada.

La atención farmacéutica es la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente. Estos resultados son: 1) curación de la enfermedad, 2) eliminación o reducción de la sintomatología del paciente, 3) interrupción o un lento desarrollo del proceso patológico y 4) prevención de una enfermedad o de una sintomatología.

Por lo que se dice que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con la terapia farmacológica aumentando la efectividad y disminuyendo la inseguridad de ésta. Realizando diversas actividades como dispensación, indicación farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico.

Beneficios de la atención farmacéutica para el paciente

- Espacio para la atención farmacéutica: Servicio individualizado
- Mejor calidad de vida para el paciente: Mayor seguridad en el tratamiento
- Ficha farmacoterapéutica: Mayor seguridad para paciente y farmacéutico<sup>(47)</sup>.

#### **4.2 Importancia del diagnóstico presuntivo en el Manejo Terapéutico de la Esquizofrenia**

Para el diagnóstico de la esquizofrenia se debe reunir toda la información del paciente tal como de la familia, historial clínica, amigos, y el sistema escolar para encontrar factores precipitantes.<sup>(8)</sup> Si bien el especialista puede utilizar tests y escalas de evaluación universalmente aceptadas (Entrevistas estructuradas, PANSS, BPRS, etc.) o estudios complementarios (Aminograma, Electroencefalograma, Tomografía Computarizada, etc) la clínica continúa siendo soberana.<sup>(53)</sup>

No se han identificado hallazgos de laboratorio que sirvan para el diagnóstico de esquizofrenia. Sin embargo, hay datos de laboratorio que son anormales en grupos de sujetos con esquizofrenia en relación con sujetos normales.

En los sujetos con esquizofrenia como grupo se ha demostrado consistentemente la existencia de anormalidades estructurales del cerebro; las anormalidades estructurales más frecuentes son el ensanchamiento del sistema ventricular y el aumento de los surcos de la corteza.

La Asociación Americana de Psiquiatría estableció el criterio de diagnóstico en la cuarta edición del Manual Estadístico y de Diagnóstico de los Desórdenes Mentales (DSM-IV).<sup>(2)</sup>

A. Síntomas Característicos: Cuando dos o más de los siguientes se presenten en un significativo periodo de tiempo durante un mes:

1. Delirio
2. Alucinaciones
3. Habla desorganizada
4. Comportamiento Cata tónico
5. Síntomas Negativos

Si los delirios son bizarros o se presentan alucinaciones auditivas, comentarios de pensamientos o acciones de las personas o si dos o más voces conversan entre ellas solo se necesita uno de estos síntomas.

B. Disfunción Social/Ocupacional

Una ocupación en la vida del paciente es afectada en función, incluyendo los estudios y áreas interpersonales en los adolescentes.

C. Duración

Continúan por más de seis meses a partir del último mes de haberse presentado alguno de los síntomas en A.

D. Otras enfermedades mentales o médicas son descartadas, y si existe un persistente desarrollo del desorden, predominan los delirios o alucinaciones por un mes.

## Esquizofrenia, Paranoide

A. Preocupación con uno o más delirios o frecuentes alucinaciones auditivas

B. Ninguno de los siguientes síntomas predomina: habla desorganizada, desorganización o comportamiento catatónico o aplanamiento.

## Esquizofrenia Desorganizada

A. Todos los síntomas siguientes predominan:

1. Habla desorganizada
2. Comportamiento desorganizado
3. Aplanamiento o afecto inapropiado

B. No se conoce criterio para el tipo cata tónico

## Esquizofrenia del tipo Catatónico

Al menos dos de los siguientes síntomas predominan:

1. Inmovilidad motora, como catalepsia o estupor
2. Excesiva actividad motora sin propósito aparente y sin influencia a un estímulo externo
3. Negativismo extremo
4. Peculiares movimientos voluntarios como la postura, movimientos estereotipos, manierismo o excesivas muecas

## Esquizofrenia no diferenciada

La presencia de los criterios en los síntomas A pero no se conoce el criterio para los tipos cata tónico, paranoide y desorganizada

## Esquizofrenia Residual

A. Ausencia de delirios, alucinaciones, habla desorganizada y comportamiento totalmente desorganizado o cata tónico

## Resumen del criterio para diagnosticar la esquizofrenia

A. Presencia de dos o más de los siguientes síntomas en un tiempo significativo en el último mes:

Delirio

Alucinaciones

Habla desorganizada

Comportamiento totalmente desorganizado o catatónico

Abolición

Afecto Embotado

Pensamientos concretos

Falta de espontaneidad

Disfunción en una o más áreas u ocupaciones

Fallas académicas

Incapacidad para trabajar

Disturbios de relación interpersonal

Deficiencia en el cuidado personal

B. Presencia de los disturbios anteriores durante seis meses con al menos un mes con los síntomas.

C. Exclusión de desordenes esquizoafectivos o de humor

D. Exclusión de síntomas debidos a medicamentos u otras sustancias

E. Exclusión de síntomas debidos a la relación del comportamiento en desordenes penetrantes de personalidad.

Diagnóstico diferencial de la esquizofrenia<sup>(53)</sup>

Solo a modo de referencia se mencionará qué enfermedades deben ser diferenciadas de la esquizofrenia. Utilizando como eje los síntomas psicóticos (positivos y negativos):

a) Enfermedades no psiquiátricas que cursan con síntomas psicóticos: condiciones clínicas generales como accidentes cerebrovasculares, epilepsia del lóbulo temporal, desordenes metabólicos, enfermedades autoinmunes, tóxicos y el uso de estimulantes, alucinógenos, anticolinérgicos, suspensión brusca de alcohol o barbitúricos en pacientes adictos.

b) Enfermedades Psiquiátricas: Pueden semejarse a la esquizofrenia, en un primera impresión, los siguientes cuadros: Desorden por Pánico, Trastorno Bipolar, Trastorno esquizoafectivo.<sup>(53)</sup>

#### 4.3 Antecedentes del manejo terapéutico en la esquizofrenia.

Los tratamientos durante el siglo XIX y comienzos del siglo XX, consistieron en sedación, limitaciones físicas y confinamiento. El tratamiento de hospitalización con frecuencia resultaba en un internamiento continuo en la institución, hasta la muerte precipitada por enfermedades nutricionales e infecciosas. Las terapias psicosociales desarrolladas desde el decenio de 1920, han participado de modo importante en este proceso. Hasta el decenio de 1930, los únicos tratamientos somáticos que en realidad se realizaban con resultados benéficos, eran la inducción de coma / sueño prolongado por medios químicos o la inmovilización forzada durante periodos largos mediante camisas de fuerza y bandas de sábanas, hidroterapia, también se desarrollo la psicocirugía, la extracción quirúrgica de los conductos entre los lóbulos frontal y temporal y el mesencéfalo para cambiar los pensamientos y la conducta. Entre otros esfuerzos quirúrgicos se habían tratado la adenolectomía, las extracciones dentales completas, e incluso colectomías. En algunos pacientes, la inhalación de bióxido de carbono o la aplicación intravenosa de barbitúricos producían "intervalos lúcidos", pero éstos eran cortos, y los pacientes volvían a su sintomatología en poco más que unas cuantas horas.<sup>(9)</sup> Los tratamientos convulsivos, inducidos de manera original por medios químicos, pero mediante electricidad (TEC) desde el decenio de 1940, se volvieron el tratamiento de elección para la esquizofrenia aguda, hasta que fueron desplazados por los neurolépticos en los años del decenio de 1960.<sup>(24)</sup> Aunque la terapia electro convulsiva aun juega un papel importante en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia de tipo catatónico y en pacientes en los cuales el medicamento ha fallado.<sup>(8)</sup>

En 1949, Charpentier sintetizó la clorpromazina. Para 1952, varios individuos habían notado los efectos benéficos de la clorpromazina en la manía, paranoia y otras psicosis. Se observó que los pacientes mejoraban principalmente al disminuir los pensamientos desorganizados, sentimientos y comportamientos.

La clorpromazina fué introducida en Estados Unidos para uso general en 1954, creando una revolución en el cuidado de los pacientes esquizofrenicos.<sup>(14)</sup>

La reserpina es un alcaloide que se extrae de la "raíz serpiente" de la India, Rauwolfia serpentina. Müller, Schlittler y Bein pudieron aislar y describir los efectos farmacológicos de un alcaloide activo, la reserpina. El primer uso de Rauwolfia en los Estados Unidos de América fué hecho por Wilkins y Judson en el tratamiento de la hipertensión en 1953. Ese mismo año, Hakin en la India informó que con Rauwolfia había obtenido la remisión de 51 por ciento de 146 enfermos mentales. La combinación del tratamiento farmacológico con el electro convulsivo aumentó el porcentaje a 80. Esto aceleró la iniciación de ensayos clínicos en los Estado Unidos hechos por Kline, Noce y Williams, así como por Rapaport, quienes en 1954 informaron que el fármaco era eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia.<sup>(9)</sup> De allí en adelante otras fenotiazinas fueron desarrolladas y en 1958, mientras se intentaba encontrar un analgésico más efectivo, Janssen sintetizo Haloperidol una butirofenona con propiedades neurolépticas fuertes. Desde entonces, otros investigadores han descubierto clases adicionales de antipsicóticos incluyendo las tioxantonas, las dibenzoxazepinas y las dihidroindolonas.<sup>(14)</sup>

En la actualidad el tratamiento de la esquizofrenia tiene tres principales componentes. Primero, existen medicamentos para aliviar los síntomas y prevenir las recaídas. Segundo, la educación e intervención psicosocial ayuda a los pacientes y sus familiares a hacer frente a la enfermedad y a sus complicaciones y a prevenir recaídas. Tercero, la rehabilitación ayuda a los pacientes a reintegrarse a la comunidad recuperando sus funciones educacionales u ocupacionales.<sup>(15)</sup> Por lo que se dice que el tratamiento contemporáneo de la esquizofrenia siempre utiliza una combinación de métodos biológico, psicológicos y sociológicos, llamado tratamiento combinado.

El continuo cuidado de los pacientes esquizofrénicos tiene diferentes etapas y su eficacia se enfoca en los diferentes aspectos del desorden. Por ejemplo al inicio de la terapia se pone mayor énfasis en el control del comportamiento y la agitación del paciente. No obstante el tratamiento, algunos enfermos mantienen por años las alucinaciones auditivas y las ideas delirantes.<sup>(50)</sup>

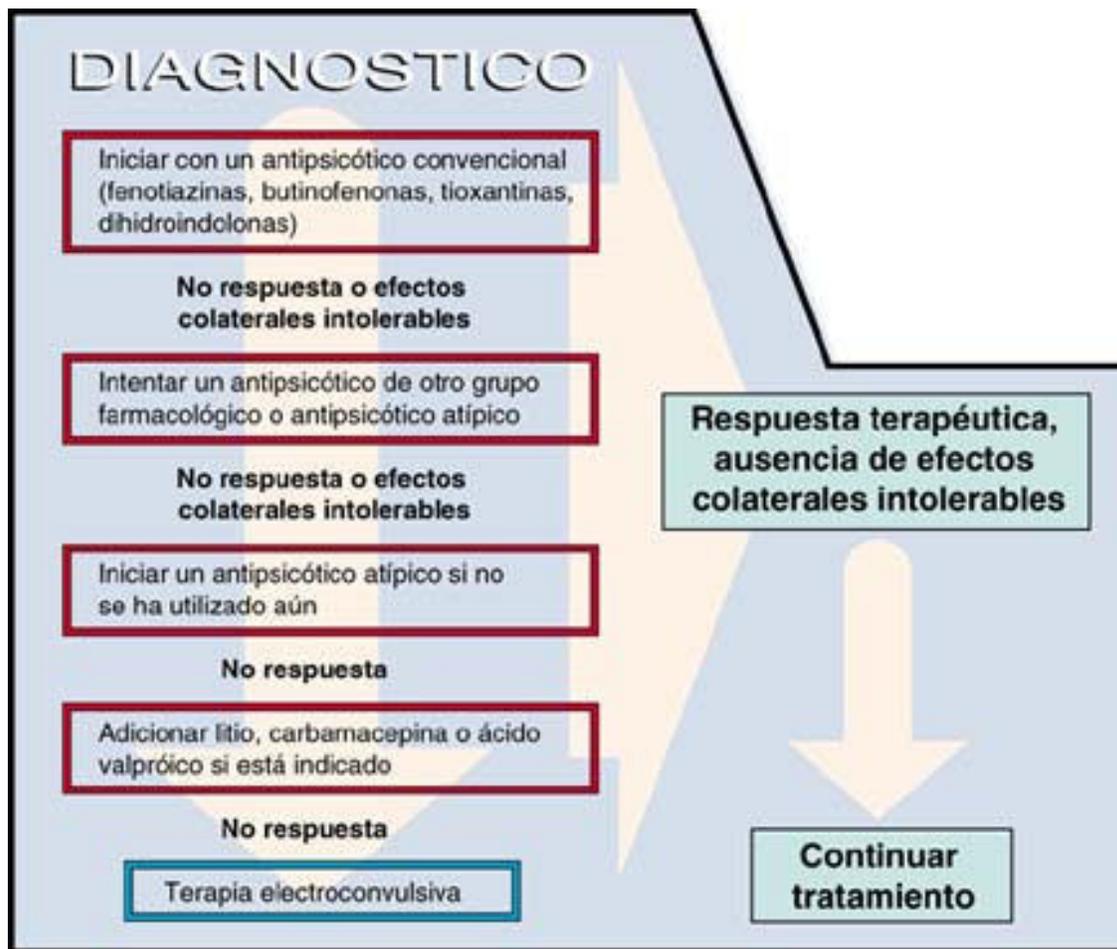


Fig.13. Algoritmo de tratamiento en la esquizofrenia.<sup>(54)</sup>

La esquizofrenia suele dividirse convencionalmente en 3 fases:

**Fase 1:** Aguda o de recaída. Puede estar o no precedida por síntomas prodrómicos que duran días, meses o años. Esta fase aguda recibe su nombre por la brusca aparición de síntomas psicóticos (alucinaciones, pensamientos severamente desorganizados, incapacidad para cuidar de sí, etc.). Esta fase (que suele recibir el nombre de “brote psicótico”) siempre requiere medicación y habitualmente internación hospitalaria o domiciliaria.

Los objetivos terapéuticos a lograr en un paciente con esquizofrenia, en fase aguda, consisten en reducir los síntomas psicóticos y la morbimortalidad de la enfermedad. En los primeros siete días se espera controlar ciertas alteraciones del comportamiento como la agresión y la hostilidad hacia sí mismo y los demás, lo mismo que la ansiedad, los trastornos en el patrón de sueño y de la conducta alimentaría.

**Fase 2:** Continuación. Esta fase sigue a la disminución (y en algunos casos) la completa desaparición de los síntomas de la fase anterior. Esta fase dura hasta unos 6 meses posteriores al comienzo del episodio agudo. Bajo ningún aspecto debe abandonarse el tratamiento medicamentoso. Es aquí dónde el consejo y la atención farmacéutica pueden resultar de suma importancia.

Por lo general, los primeros signos de mejoría ocurren dos semanas después de iniciar el medicamento, pero la respuesta terapéutica completa tarda seis a ocho semanas en llevarse a cabo. Antes de considerar un antipsicótico como ineficaz, se recomienda utilizar una dosis de 800 mg de clorpromazina, o su equivalente, durante un lapso de seis a doce semanas, siempre y cuando los efectos colaterales así lo permitan. Una vez han sido controladas las manifestaciones clínicas, los pacientes deben continuar recibiendo la medicación durante períodos prolongados, pues de esta forma la probabilidad de recaída es menor.<sup>(54)</sup>

**Fase 3:** Estabilización. En esta fase el paciente puede exhibir dos patrones diferentes:

- El paciente puede estar asintomático o no manifestar síntomas psicóticos (aunque puede mostrarse irritable, tenso, ansioso, deprimido o con síntomas negativos).

- El paciente puede tener persistencia de síntomas positivos, pero en menor magnitud que en la fase aguda (el paciente puede estar alucinado, con ideas delirantes o con desordenes del comportamiento). La completa curación de la enfermedad es, actualmente, un resultado no esperable dentro de la evolución.<sup>(53)</sup>

Ahora bien, la psicoterapia está orientada a lograr una alianza terapéutica con el paciente, lo cual asegura la adherencia al tratamiento farmacológico. Otros objetivos son fomentar la adecuación a las normas culturales y el desarrollo de estrategias que le permitan adaptarse a la sociedad. Por su parte, la terapia cognoscitiva-conductual ha sido abocada como una estrategia útil en el manejo de las alucinaciones y las ideas delirantes. Los pacientes que no responden en forma adecuada a los antipsicóticos convencionales o que presentan síntomas extrapiramidales incapacitantes, pueden ser tratados con medicamentos atípicos como clozapina, olanzapina o risperidone.

Algunos estudios han demostrado, por ejemplo, que hasta 60% de los enfermos refractarios a otros tratamientos responden en forma adecuada a clozapina.<sup>(54)</sup>

#### **4.4 Prevención en la esquizofrenia.**

La intervención de un padecimiento antes de que se desarrolle es mucho más importante que cuando ya ha dejado una serie de secuelas que hacen más difícil la recuperación del individuo que la padece.

##### **Prevención primaria.**

Informar a pacientes, familiares y la población en general sobre los factores asociados a la esquizofrenia y los grupos de riesgo para presentarla a través de pláticas, cursos, anuncios en radio, televisión, artículos en revistas y periódicos, así como carteles, trípticos y folletos. Capacitar a especialistas y médicos generales sobre los factores asociados a esquizofrenia. Exponer los conceptos “producto de riesgo” e individuo de riesgo para desarrollar esquizofrenia”. A través de cursos y manuales específicos para cada especialista de la salud.

Influir sobre el incremento de temas relacionados a la esquizofrenia en los programas de estudios de los profesionales de la salud (médicos, psicólogos, trabajadores sociales, enfermeras), haciendo énfasis sobre la prevención de la esquizofrenia.

A través de consensos con las Universidades y autoridades académicas para la modificación de los planes de estudio.

### **Prevención de recaídas y deterioro.**

Capacitar a los pacientes y familiares sobre la esquizofrenia, haciendo énfasis en la necesidad de apego al tratamiento permanente, los síntomas prodrómicos previos al episodio, la consulta periódica de control del paciente esquizofrénico con el fin de evitar recaídas y con ello la cronicidad del padecimiento. A través de cursos de psicoeducación a pacientes y familiares.

Capacitar a los especialistas en la salud mental para la detección de familias con alta E.E., con el fin de que se canalicen a terapias familiares de grupo que se coordinarán con las instituciones y las asociaciones civiles.

A través de cursos y talleres dirigidos a psiquiatras, psicólogos, trabajadores sociales que estén en relación con la esquizofrenia.<sup>(56)</sup>

Actualmente en un Instituto de salud pública del Distrito Federal un grupo de médicos especialistas llevan a cabo una serie de investigaciones con la finalidad de conocer más acerca de esta enfermedad, por lo que realizan entrevistas a familiares de pacientes esquizofrénicos además de realizar una serie de estudios los cuales están encaminados a conocer cuales son los factores que hacen que la enfermedad no se llegue a manifestar en generaciones continuas o incluso en hermanos ya que según los especialistas la esquizofrenia es una enfermedad genética que por causas diversas (las cuales tratan de identificar) no se llega a ver reflejada en parientes cercanos.

El estudio es de gran importancia clínica ya que puede prevenir el brote de la enfermedad siquiátrica en hermanos e hijos de pacientes esquizofrénicos los cuales tendrán un atención médica oportuna y eficaz.<sup>(57)</sup>

## 5. Terapia Farmacológica

Los fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades psicóticas como lo es la esquizofrenia son llamados neurolépticos, antipsicóticos o tranquilizantes mayores. En la actualidad para tratar trastornos psiquiátricos se dispone de cerca de 40 fármacos neurolépticos. Los neurolépticos controlan muchos de los síntomas de la esquizofrenia pero tienen mayor efecto sobre los síntomas positivos como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos como el retiro social y la apatía son los menos afectados por los neurolépticos. Por lo menos en Estados Unidos, el término neuroléptico ha adquirido connotaciones de antagonismo experimental y clínico relativamente poderoso de la actividad del receptor D<sub>2</sub> de dopamina, con riesgo importante de efectos extrapiramidales adversos.<sup>(30)</sup> Los neurolépticos requieren de varias semanas para controlar los síntomas de la esquizofrenia y la mayoría de los pacientes requieren que se mantenga el tratamiento por muchos años.<sup>(34)</sup>

Diversos reportes en la literatura han demostrado disminución de los síntomas psicóticos, la agresividad y las alteraciones en el ánimo de los pacientes con esquizofrenia, utilizando antipsicóticos combinados con litio. Por su parte, el uso simultáneo de benzodiazepinas y neurolépticos en la fase aguda de la enfermedad, ayuda a controlar de manera más eficaz la conducta violenta.<sup>(54)</sup>

Existen dos grupos de medicamentos que son utilizados actualmente en el tratamiento de la esquizofrenia: Antipsicóticos "típicos" (neurolépticos), y los antipsicóticos de segunda generación o "atípicos", algunos se mencionan junto con su dosis en la tabla 3.<sup>(2)</sup>

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>DOSIS EQUIVALENTE (mg)</b>
Fenotiazinas alifáticas Clorpromazina	100
Fenotiazinas piperazínicas Flufenazina Trifluoperazina	2 5
Fenotiazinas piperidínicas Tioridazina Tioxantinas Tiotixeno	100 4
Butirofenonas Haloperidol	2
Dihidroindolonas Molindona	10
Dibenzoxapinas Clozapina Loxapina Olanzapina	50 10 10
Benzisoxazoles Risperidona	2
Otros Sertindole Quetiapina Ziprasidona	

**Tabla 3 Algunos antipsicóticos y sus dosis**

### 5.1 Antipsicóticos Típicos<sup>(25)</sup>

Los Antipsicóticos típicos se definen de manera literal mediante:

- 1) Producción de trastornos en el movimiento (síntomas extrapiramidales y distonías);
- 2) supresión de los síntomas positivos de la esquizofrenia y
- 3) elevación de prolactina sérica.

Estos dos primeros efectos se relacionan con los efectos neurolépticos en los núcleos sobrepuestos A8, A9 y A10 de la parte ventral media del cerebro. Estos sirven como origen de los conductos que se proyectan a las neuronas dopaminérgicas en el ganglio basal (conducto 1) y a las cortezas temporal media y frontal (conductos 2 y 3). El tercer efecto resulta de las acciones neurolépticas típicas en el conducto tuberoinfundibular (conducto 4),

que regula un gran número de hormonas hipofisarias, incluyendo gonadotropinas, hormona del crecimiento y prolactina. Es incierta la relevancia del conducto dopaminérgico mesorretinal (conducto 5) para la esquizofrenia.<sup>(24)</sup>

## 5.2 Fenotiazinas<sup>(26)</sup>

Al principio, las fenotiazinas fueron los fármacos más importantes que se usaron tanto para el tratamiento hospitalario agudo de la psicosis, como para la estabilización a largo plazo de los sujetos esquizofrénicos después de que volvieron subsecuentemente a su comunidad.<sup>(24)</sup>

La fenotiazina tiene una estructura de tres anillos, en la cuál hay dos anillos benceno enlazados entre sí por un átomo de azufre y uno de nitrógeno.<sup>(30)</sup> Las fenotiazinas son subdivididas de acuerdo al tipo de cadena lateral adjunta al átomo de Nitrógeno del anillo de la fenotiazina.<sup>(34)</sup> Entre los que poseen radical alifático destaca la clorpromazina, primer fármaco que mostró tener eficacia clínica neuroléptica. Presentan menor potencia antipsicótica (en función de la dosis) y mayor capacidad de producir bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico, colinérgico e histamínico, y sedación.

## 5.3 Derivados piperidínicos: tioridazina, metopimazina y pipotiazina

Parece haber una menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales con ésta sustitución, quizá por aumento de la actividad antimuscarínica central.<sup>(30)</sup> La ventaja de estos fármacos es que son favorecidos para los pacientes de edad avanzada debido a que raramente son asociados con desórdenes de movimientos y no causan adormecimiento. Preparados de depósito: undecilenato y palmitato de pipotiazina. De las piperidínicas destacan la tioridazina, por su menor inducción de reacciones extrapiramidales, por no tener actividad antiemética y producir sedación e hipotensión.

## 5.4 Derivados piperazínicos: flufenazina , perfenazina, y trifluoperazina

Diversos compuestos antipsicóticos potentes del grupo de la fenotiazina tienen un grupo piperazina en la cadena lateral. El uso de estos compuestos, la mayor parte de los cuáles tienen actividad anticolinérgica relativamente débil entraña un mayor riesgo de inducir efectos adversos autonómicos como hipotensión, a menos que se utilicen dosis extraordinariamente grandes.<sup>(30)</sup>

Preparados de depósito: enantato y decanoato de flufenazina y enantato de perfenazina

Las piperazínicas se caracterizan por su gran potencia, provocan poca sedación, pero con frecuencia causan reacciones extrapiramidales.

### 5.5 Tioxantenos

El N del anillo central de las fenotiazinas es sustituido por Carbono.

Clorprotixeno: análogo de la clorpromazina

Tioxiteno. Análogo de la tioproperazina

Zuclopentixol: análogo de la perfenazina

Butirofenonas

Haloperidol y droperidol

Difenilbutilpiperidinas

Pimozida

Análogos de fenotiazinas

Dibenzoxazepina: loxapina

Debenzotiepina: clotiapina

### 5.6 Butirofenonas

Destaca el haloperidol por su elevada potencia antipsicótica y antiemética y a su escasa capacidad de producir sedación y signos de bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico; ambos factores contribuyen a que el índice terapéutico sea muy alto y puedan administrarse, si es preciso, dosis muy altas en períodos cortos de tiempo.

El sistema dopaminérgico consta de sólo 1% de las neuronas en el cerebro, y se organiza en cinco conductos pequeños. Todos los neurolépticos conocidos afectan a éstos conductos dopaminérgicos en grado suficiente para explicar la mayoría de sus efectos antipsicóticos.<sup>(24)</sup> La primera generación de antipsicóticos afectan a los receptores postsinápticos de dopamina-2-(D<sub>2</sub>) bloqueándolos. Al bloquear los receptores D<sub>2</sub> en el área mesolímbica, los síntomas positivos asociados con las psicosis se ven disminuidos.

Los síntomas negativos no responden a este tipo de antipsicóticos y pueden llegar a hacerse más pronunciados. Cuando los receptores D<sub>2</sub> de la médula y la periferia son bloqueados, se producen efectos antieméticos. En general, estos medicamentos son bien absorbidos oral y parenteralmente porque son lipofílicos.

### 5.7 Antipsicóticos Atípicos<sup>(25)</sup>

Los antipsicóticos atípicos se definen porque no generan trastornos del movimiento ni elevaciones en la prolactina sérica (figura 14). Es probable que las bases bioquímicas de esta diferencia clínica se encuentren en el grado con que los neurolépticos atípicos interactúan con los receptores de neurotransmisores serotoninérgicos,  $\alpha$ -adrenérgicos y colinérgicos, mientras mantienen efectos similares y modestos en los receptores dopaminérgicos, tanto D<sub>1</sub> como D<sub>2</sub>. Fármacos con una extensa variedad de estructuras tienen actividad antipsicótica, pero todos ellos tienen en común la habilidad de bloquear los receptores de dopamina. (La reserpina no es un antagonista de la dopamina pero es un neuroléptico, presumiblemente porque reduce la dopamina en el cerebro también como lo hacen la noradrenalina y la serotonina).

Benzamidas

Sulpirida, tiaprida y racloprida

Dibenzodiazepinas

Clozapina y olanzapina

Dibenzotiazepinas

Quetiapina y metiapina

Benzisoxazol

Risperidona

Para ser un medicamento de tercera generación debe tener un bajo riesgo de síntomas extrapiramidales, debe bloquear receptores de serotonina tipo 2<sub>A</sub> y serotonina tipo 2<sub>C</sub>. El bloqueo de éstos receptores causa la liberación de dopamina en la vía de nigrostrial, la cuál combate algunos síntomas extrapiramidales y puede mejorar los síntomas negativos.

Los antipsicóticos atípicos carecen de efectos extrapiramidales, pues aumentan la liberación de dopamina por parte de las neuronas de la sustancia nigra (vease figura 13).

Existen distintas vías de la dopamina en el cerebro, siendo este bloqueo muy importante. El bloqueo en la vía de nigrostrial puede producir síntomas extrapiramidales parkinsonianos, tales como inflexibilidad, rigidez, y temblor.

Un largo periodo de bloqueo puede producir un aumento de la regulación de receptores dando como resultado la discinesia tardía. El bloqueo de la vía tuberoinfundibular puede producir la elevación de la prolactina y sus secuelas.<sup>(8)</sup>

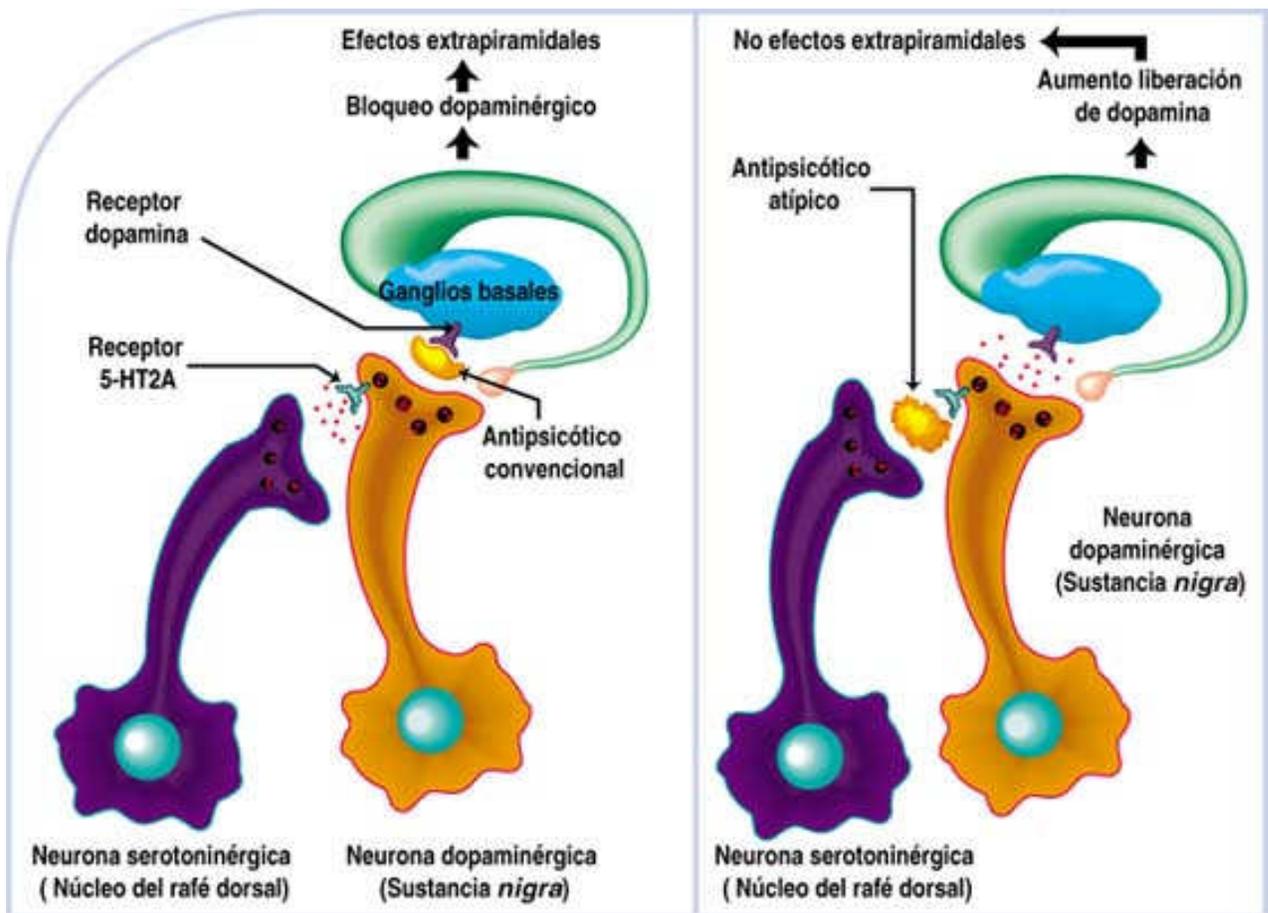


Fig. 14. Sitio de acción de los antipsicóticos atípicos

## **Clozapina**

Neuoléptico derivado dibenzodiazepínico de amplio espectro con una afinidad relativamente débil por los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, mayor afinidad por D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>2a</sub>, α<sub>1</sub> y α<sub>2</sub>-adrenoreceptores, muscarínicos y H<sub>1</sub>. Presenta mayor selectividad de bloqueo mesolímbico que nigroestriado. Por lo tanto, clozapina es muy efectiva en el tratamiento de síntomas psicóticos sin causar síntomas extrapiramidales y no parece elevar los niveles de prolactina. Clozapina causa otros efectos adversos tales como sedación y efectos anticolinérgicos. En un número pequeño de personas, clozapina causa un significativo aumento de peso y puede producir convulsiones o salivación excesiva también puede causar una reducción importante en el número de células blancas (granulocitosis)<sup>(28)</sup>. La ventaja de la clozapina radica en la capacidad de mejorar los síntomas más negativos, los cuadros rebeldes a otros antipsicóticos (mejora el 60% de los pacientes que no responde a los típicos) y aspectos importantes de la vida ordinaria. Mejora ciertos aspectos cognitivos (fluidez verbal, recuerdo inmediato y diferido) y otras funciones del lóbulo frontal, pero ésta mejoría tarda a veces algunos meses en consolidarse. Es también útil en el tratamiento del desorden bipolar y otros desordenes del humor.

## **Olanzapina**

Se parece a la clozapina tanto por su estructura química como por su perfil farmacológico, aunque es más potente con elevada afinidad por los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y receptores muscarínicos. Supera al haloperidol en el control de síntomas negativos, con muy escasa actividad extrapiramidal.

También es efectiva para síntomas psicóticos, maníacos y depresivos. Olanzapina puede causar algo de sedación, efectos anticolinérgicos y puede causar aumento de peso. Ha sido asociada con solo un pequeño o temporal aumento en los niveles de prolactina<sup>(28)</sup>. Debido a sus múltiples efectos sobre los diferentes receptores se deberá tener cuidado con algunos efectos colaterales previsibles: hipotensión ortostática, somnolencia, reacciones extrapiramidales e inclusive síndrome neuroléptico maligno. Se ha reportado elevación de transaminasas, sin que apareciera ictericia<sup>(48)</sup>

### **Quetiapina**

Es más selectiva para receptores de serotonina que de dopamina. Es más selectivo para receptores de la parte del cerebro responsable de síntomas psicóticos y tiene un mínimo efecto en el tono muscular. Los efectos adversos incluyen mareo, hipotensión postural, boca seca, dispepsia y somnolencia. La somnolencia puede en realidad ayudar a pacientes mayores con demencia que exhiben disturbios en ciclos de sueño o agitación vespertina.<sup>(28)</sup>

### **Risperidona**

Desde que llegó a ser disponible en 1992 la risperidona ha ofrecido un tratamiento opcional útil para los síntomas negativos del esquizofrénico y síntomas psicóticos resistentes a otros neurolépticos. Debido a que la risperidona es metabolizada por el citocromo P<sub>450</sub> 2D<sub>6</sub>, coadministrada con otros medicamentos que inhiben estas enzimas pueden elevarse los niveles plasmáticos de la risperidona<sup>(33)</sup>. La risperidona tiene un riesgo bajo de producir síntomas extrapiramidales, efectos anticolinérgicos y sedación, pero a dosis altas causa síntomas extrapiramidales por lo tanto no se recomienda para pacientes con cierto tipo de DLB comúnmente experimentan efectos adversos que pueden incluir ansiedad, prolactina elevada y náusea.<sup>(28)</sup> Se ha aducido que su indicación principal sería para aquellos pacientes con gran inhibición, mutismo, aislamiento extremo y aplanamiento afectivo todo lo cual se ha considerado como una forma especialmente difícil de la enfermedad o esquizofrenia de síntomas negativos.<sup>(48)</sup>

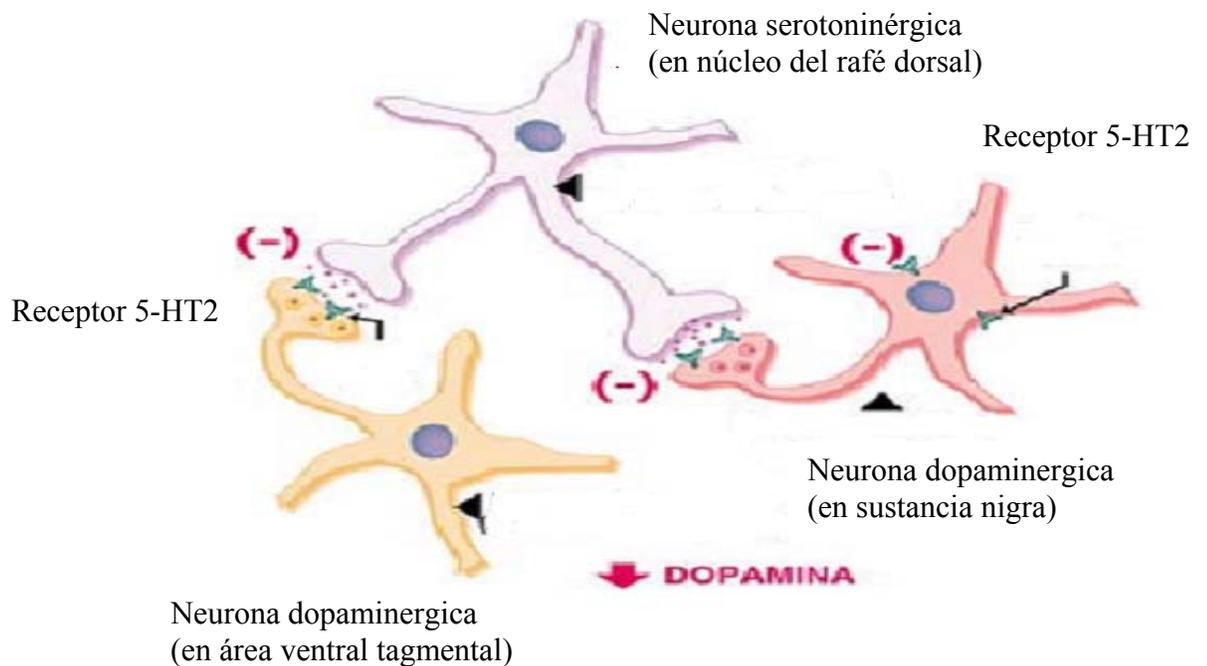
### **Ziprasidona**

Es un antagonista de dopamina y serotonina (un fármaco que se liga a un receptor y produce su acción) con los efectos más altos en los receptores de serotonina en comparación a los obtenidos en los receptores de dopamina. El fármaco es también moderadamente inhibidor de norepinefrina y de la reobtención de serotonina, lo cual aumenta la cantidad de los mismos en el cerebro. Estas cualidades están asociadas con un bajo índice de reacciones extrapiramidales y una disminución en los síntomas depresivos. Ziprasidona no parece producir un aumento de peso en el paciente pero ha sido asociado con anomalías en las propiedades eléctricas del corazón leve prolongación del intervalo QT, lo cual puede causar arritmias cardíacas.

Sin embargo, no se recomienda la toma rutinaria de electrocardiograma a los pacientes que la reciben.<sup>(28)</sup>

### Aripiprazola

Afecta a diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos. La medicación ayuda a reducir la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas que median la psicosis al mismo tiempo que aumenta la baja actividad de dopamina que afectan en síntomas cognitivos y depresivos. Los efectos adversos más comúnmente reportados son la ansiedad, insomnio, náusea y suave acatasia. Gracias a los nuevos antipsicóticos de acción selectiva sobre receptores serotoninérgicos, se demostró una estrecha relación entre los sistemas de dopamina y serotonina. Al respecto, estudios experimentales han demostrado la existencia de fibras serotoninérgicas que parten del núcleo del rafe dorsal y llegan a la sustancia nigra y cuerpo estriado, las cuales inhiben la liberación de dopamina, mediante receptores 5-HT<sub>2</sub> ubicados en el soma y axón terminal de estas neuronas dopaminérgicas véase figura 15.<sup>(54)</sup>



**Fig. 15. Relación entre los circuitos dopaminérgicos y serotoninérgicos.**

ANTIPSIKOTICO	RIESGOS DE SEP <sup>A</sup>	RIESGOS DE DT <sup>B</sup>	EFEECTO EN PROLACTINA	EFICACIA
Primera generación	Alto	Alto	Elevación	Síntomas Positivos
Segunda generación	Dosis-dependiente	Posible Dosis-dependiente	Elevación	Síntomas Positivos y Negativos
Tercera generación	Bajo	Bajo	Moderado	Positivos, Negativos, Cognitivos y síntomas de humor

<sup>a</sup>SEP = Síntomas Extrapiramidales

<sup>b</sup>DT = Disinecia tardía

#### Tabla 4 Nomenclatura de agentes antipsicóticos<sup>(8)</sup>

Desde 1990 estos antipsicóticos han sido utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia y desórdenes antipsicóticos, también como un tratamiento adjunto de manía y desórdenes dudosos de personalidad.<sup>(2)</sup> Estos medicamentos incluyen a la clozapina, quetiapina, olanzapina, risperidona, sertindola y ziprasidona siendo efectivos en el tratamiento de síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia y otros desórdenes psicóticos.

Ya que en algunos pacientes solo disminuyen algunos de los síntomas los médicos prescriben medicamentos adicionales. Estudios sugieren la adición de ansiolíticos como lorazepam o alprazolam que ayuda a la mitad de los esquizofrénicos, según James Thompson, M.D. de la Universidad de Maryland en Baltimore. Algunos estudios citados por Thompson también sugieren que los antidepresivos como la fluvoxamina pueden disminuir la depresión, aplanamiento emocional, y la inhabilidad para hablar.

## 6. Mecanismos de las acciones fundamentales (Farmacodinamia) <sup>(25)</sup>

Los neurolépticos antagonizan de manera selectiva y específica todo el espectro de acciones de la dopamina y de los agonistas dopaminérgicos directo o indirectos, tanto en su expresión conductual como motórica. Este antagonismo es consecuencia del bloqueo selectivo, aunque de intensidad variable de los receptores dopaminérgicos presinápticos y postsinápticos. El bloqueo de los receptores postsinápticos se manifiesta en las áreas y núcleos cerebrales a los que llegan las terminaciones nerviosas de los sistemas dopaminérgicos de larga y corta proyección: corteza cerebral, sistema límbico, estriado o hipófisis. El bloqueo de los receptores presinápticos suprime su acción autoinhibidora sobre la actividad de la neurona dopaminérgica, con lo que aumenta la frecuencia de descargas neuronales y la liberación de dopamina, acciones ambas que en cierto modo tratan de contrarrestar el bloqueo postsináptico y son causa del incremento en la velocidad de recambio de la dopamina. Junto a la acción neuroléptica y quizá contribuyendo en parte a ella, los neurolépticos bloquean de modo variable, según el producto utilizado y la dosis el sistema nervioso vegetativo, tanto el componente  $\alpha$ -adrenérgico como el parasimpático y tanto a nivel periférico como central. Este bloqueo contribuye a reducir la reactividad del paciente ante los diversos estímulos. <sup>(25)</sup>

Los fármacos antipsicóticos, tienen efectos en mecanismos corticales, límbicos, hipotalámicos y del tallo encefálico de importancia fundamental para la regulación de las funciones de excitación, conservación del conocimiento, afecto y autonómicas. Es muy posible que la modificación fisiológica y farmacológica de estas regiones del cerebro tenga consecuencias importantes en la conducta y efectos clínicos útiles, independientemente de la naturaleza básica o la causa del trastorno mental en cuestión. La falta de especificidad de la mayor parte de los fármacos psicotrópicos para tratar enfermedades particulares tiende a reducir las posibilidades de encontrar una correlación metabólica definida para una enfermedad específica con base en las solas acciones de los agentes terapéuticos.

### **Bloqueo dopaminérgico**

Los neurolépticos bloquean todos los subtipos de receptores dopaminérgicos, pero su máxima afinidad se expresa, en general, por el grupo formado por los subtipos D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>/D<sub>4</sub> y especialmente por el D<sub>2</sub>. El bloqueo de receptores D<sub>2</sub> aparece unas pocas horas después de la administración del fármaco, así como la aparición de algunos de sus efectos farmacológicos, mientras que los efectos auténticamente antipsicóticos necesitan procesos que tardan días y semanas en conseguirse. Ello obliga a pensar que, o bien el bloqueo dopaminérgico es sólo el comienzo de una serie de reacciones en cadena dentro de los sistemas cerebrales que necesitan tiempo para establecer un nuevo equilibrio neuroquímico, o bien los neurolépticos actúan también sobre receptores de otros sistemas neuroquímicos y sólo cuando se estabilizan las interacciones entre unos y otros aparece la actividad antipsicótica.

### **Selectividad en las acciones**

De entrada, el bloqueo D<sub>2</sub> no es indispensable para que haya acción antipsicótica. La sulpirida, clozapina y remoxiprima son bloqueantes D<sub>2</sub>, pero ofrecen una o varias de las siguientes características: a) mayor selectividad por los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical que por el nigroestriado; esto explica que provoquen menos catalepsia y menos extrapiramidalismo y b) se amplía el número y tipo de receptores que algunos de éstos fármacos bloquean; además de bloquear D<sub>2</sub> bloquean con no poca afinidad otros subtipos, como es el caso de D<sub>4</sub> para la clozapina y olanzapina o receptores de otros sistemas, como es el caso de 5-HT<sub>2a</sub> (Clozapina, olanzapina y risperidona), los  $\alpha$ -adrenoreceptores (clozapina y risperidona), los muscarínicos (clozapina y risperidona).<sup>(25)</sup>

### **Selectividad en los síntomas esquizofrénicos**

Hay indicios que apuntan a la idea de que existe una asociación entre los síntomas negativos de la esquizofrenia y la reducción de la función del lóbulo frontal. En la esquizofrenia hay una reducción en la actividad metabólica de dicha región demostrable y dentro de ella la corteza prefrontal dorsolateral desempeña un papel especial en las funciones cognitivas complejas, como son el discernimiento y la estrategia. Varios datos indican que esta área está sometida a la influencia de la inervación dopaminérgica

mesocortical. Esto significa que los síntomas negativos de la esquizofrenia serían consecuencia de una hipofunción dopaminérgica mesocortical, razón por la cual difícilmente un bloqueante dopaminérgico podría mejorarlos.

### **Dosis de neuroléptico**

Se han desarrollado nuevas estrategias de dosificación con el fin de equilibrar la necesidad de valores adecuados de neurolépticos en el tratamiento de síntomas psicóticos, con el riesgo de dosis que han de durar toda la vida durante el tratamiento farmacológico crónico que con frecuencia se requiere. Se han utilizado tres categorías: dosis pequeñas, abocarse a síntomas específicos y suspensión temporal del fármaco, con el fin de disminuir las dosis de mantenimiento en los años de enfermedad que siguen a la psicosis aguda y hospitalización. El enfoque de las dosis pequeñas, trata de encontrar la dosis mínima efectiva para evitar la recurrencia. La estrategia que consiste en abocarse a un síntoma específico requiere vigilancia estrecha del paciente por parte de un equipo a cargo del tratamiento, así como uso de fármacos sólo para síntomas específicos. La suspensión temporal del fármaco (cuando una sustancia de efecto prolongado no se toma durante 1 o 2 días cada semana) ha caído en descrédito porque parece disminuir la adaptabilidad del paciente y puede exacerbar la discinesia tardía.<sup>(24)</sup> De manera característica, el tratamiento de la enfermedad psicótica aguda, requiere dosis diarias hasta un equivalente de 10 a 20 mg de flufenazina o haloperidol (a concentraciones séricas de 5 a 20 ng/ml), o de 300 a 600 mg de clorpromazina.

### **Elección de neuroléptico**

La dosis terapéutica efectiva de los neurolépticos típicos que se requieren para tratar a un paciente, varía en relación con la capacidad del fármaco para bloquear al receptor de la dopamina. Al igual que las potencias relativas reflejan la propiedad del fármaco para bloquear los diversos receptores dopaminérgicos, los efectos colaterales reflejan la fijación relativa con otros receptores de neurotransmisor conocidos.<sup>(24)</sup> Si la elección inicial no es efectiva en un plazo de 2 a 4 semanas, es razonable tratar con otro neuroléptico que tenga un espectro químico diferente de interacciones de neurotransmisores.

Además de las potencias en miligramos, las diferencias principales entre los neurolépticos son las de los efectos colaterales, que pueden afectar la adaptabilidad pero se utilizan con ventajas para el paciente. Los fármacos de baja potencia, tienen propiedades sedativa e hipotensoras mucho mayores, a las cuales el enfermo casi siempre se vuelve más tolerante en plazo de unas pocas semanas. Además los medicamentos de baja potencia son inherentemente anticolinérgicos de modo que casi nunca es necesario utilizar anticolinérgicos adicionales para prevenir los síntomas extrapiramidales.

Los fármacos de alta potencia, que se han usado en gran medida desde el decenio de 1970, tienen poca actividad anticolinérgica inherente y con frecuencia ocasionan síntomas extrapiramidales o distonía, de modo que por lo general se requieren anticolinérgicos al menos en las semanas iniciales de tratamiento. Tienen mayor probabilidad de originar síndrome neuroléptico maligno.

Los fármacos para tratar los trastornos psiquiátricos se vuelven más precisos conforme los diagnósticos psiquiátricos ganan objetividad, coherencia y confianza<sup>(2)</sup> ya que muchos problemas de la terapéutica, sea falta de eficacia o efectos adversos, pueden depender de instrucciones inadecuadas sobre la prescripción aunque también como cita Naranjo las reacciones adversas parecen ser inherentes a la acción terapéutica de la antipsicosis, como la somnolencia y la hipotensión, otros difieren grandemente, en relación a la estructura química de cada fármaco o de cada grupo de fármacos.<sup>(36)</sup>

## **7. Reacciones Adversas de los Antipsicóticos<sup>(28)</sup>**

Los antipsicóticos pueden provocar muy variadas reacciones adversas, así como otros efectos indeseables.<sup>(36)</sup> Siguiendo parcialmente a Hollister, quien se ha ocupado extensamente de éste problema, así como a Lechmann y otros autores, tales efectos pueden clasificarse en:

- 1) Alteraciones en el comportamiento o modo de ser de los pacientes.
- 2) Alteraciones nerviosas centrales.
- 3) Alteraciones neurovegetativas.
- 4) Trastornos cardiovasculares.
- 5) Alteraciones sanguíneas.
- 6) Alteraciones endocrinas o metabólicas.
- 7) Alteraciones hepáticas.
- 8) Reacciones alérgicas.

### **1) Alteraciones en el comportamiento o modo de ser de los pacientes.**

Los efectos terapéuticos más importantes de los fármacos neurolépticos se refieren precisamente a los cambios en la conducta o en el modo de comportarse de los individuos.<sup>(36)</sup> La mayoría de los neurolépticos producen sedación y somnolencia.<sup>(36,30)</sup> Es la reacción adversa más común de estos medicamentos. La sedación ocurre con la utilización de la mayoría de los antipsicóticos, pero usualmente se presenta con agentes de baja potencia. La sedación es mayor al inicio del tratamiento.<sup>(30)</sup> Con dosis altas, casi todos los neurolépticos, inclusive los menores, pueden provocar profundo letargo y psicosis tóxica. La somnolencia aparece más frecuentemente después de las primeras dosis que se administran a los pacientes. Por lo menos en cuanto a este efecto colateral se refiere, el organismo desarrolla una rápida tolerancia y en tratamientos de larga duración, aún con dosis crecientes, la somnolencia es cada vez, menor o nula. El grado de somnolencia a más de la susceptibilidad personal depende también de la hora de administración.<sup>(36)</sup>

### **2) Alteraciones nerviosas centrales.**

Las manifestaciones extrapiramidales se deben a un aumento de actividad de los núcleos extrapiramidales, así como de la corteza piriforme y la amígdala rinoencefálica o a un

exceso de inhibición de los centros que controlan o frenan la actividad de dichos núcleos. Pueden aparecer como simples hipertonías musculares o contracciones espasmódicas y llegar hasta el ataque convulsivo parecido al gran mal. <sup>(36)</sup> Altas dosis de neurolépticos están asociadas con un alto riesgo convulsivo. El promedio de convulsiones esta por debajo del uno por ciento para la mayoría de los antipsicóticos cuando son utilizados en rangos de dosis usuales aunque aquellos con una historia de convulsiones tienen mayor riesgo.

<b>REACCIÓN</b>	<b>ASPECTOS</b>	<b>TIEMPO DE RIESGO MÁXIMO</b>	<b>MECANISMO PROPUESTO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
Distonía Aguda	Espasmos de los músculos de lengua, cara, cuello y dorso.	1 a 5 días	No se conoce	Agentes Antiparkinsonianos
Acatisia	Inquietud motora; no es ansiedad ni “agitación”	5 a 60 días	No se conoce	Reducir dosis o Cambio de Fármaco. Benzodiazepinas o el propanolol
Parkinsonismo	Bradicinesia, rigidez, temblor variable, facies de máscara, marcha pesada	5 a 30 días	Antagonismo de la dopamina	Útiles los agentes Antiparkinsonianos
Síndrome Neuroléptico Maligno	Catatonía, estupor, fiebre, presión arterial inestable, mioglobinemia, Pueden ser mortales	Semanas, Persisten durante días después de terminar la administración del neuroléptico	Puede contribuir al antagonismo de la dopamina	Detener de inmediato el neuroléptico; dantroleno o la bromocriptina. Eficaces Agentes Antiparkinsonianos
Temblor peribucal	Puede ser una variante tardía del parkinsonismo	Después de meses o años de tratamiento	No se conoce	Suelen resultar útiles los agentes Antiparkinsonianos
Discinesia Tardía	Discinesia bucofacial; coreoatetosis o distonía generalizada	Después de meses o años de tratamiento (peor durante la abstinencia)	Se supone una función excesiva de la dopamina	Es crucial la prevención: el tratamiento es insatisfactorio

**Tabla 5 Efectos neurológicos adversos de los fármacos neurolépticos<sup>(37)</sup>**

Los síntomas extrapiramidales son quizá las reacciones adversas neurológicas más serias y pueden desarrollarse de forma crónica o aguda.

Hay menor posibilidad de efectos extrapiramidales agudos adversos con los productos como clozapina, tioridazina, o risperidona en dosis bajas.<sup>(30)</sup>

Los síntomas crónicos pueden ocurrir después de meses o años de uso de los antipsicóticos, no son dosis dependientes y pueden persistir después de detenida la medicación. Estos síntomas incluyen: discinesia tardía, parkinsonismo, y acatisia

Los síntomas agudos generalmente se presentan en los primeros días o semanas del tratamiento son dosis dependientes y reversibles cuando se disminuye o descontinúa el tratamiento. Los síntomas son: síndrome neuroléptico maligno y distonía aguda.

### **Discinesia tardía**

La discinesia tardía se caracteriza por movimientos estereotipados repetitivos, indoloros, involuntarios, y coreiformes rápidos (a manera de tics) de cara, de párpados, boca, lengua, extremidades o tronco.<sup>(30)</sup> Aunque las causas específicas de la discinesia tardía no son conocidas, se cree que los medicamentos antipsicóticos son el primer factor en el desarrollo de tal desorden. Investigaciones muestran que los antipsicóticos atípicos son de 5 a 10 veces menos probables en causar la discinesia tardía que los antipsicóticos típicos. Además que la esquizofrenia puede estar asociada con el riesgo de discinesia tardía espontánea.

Una persona es más vulnerable a presentar discinesia tardía si el / ella son de edad adulta (particularmente mujeres post-menopáusicas), diagnosticados con un desorden afectivo (particularmente depresión mayor) si existe una enfermedad concurrente o se este tomando altas dosis de alguna antipsicótico. Debido a que es un desorden crónico en algunos casos los síntomas persisten después de discontinuar el medicamento.

### **Temblor peribucal**

Trastorno raro de los movimientos llamado también “síndrome del conejo”; a veces se clasifica con otras discinesias tardías, este término suele reservarse para las reacciones coreoatetósicas o distónicas que se desarrollan después del tratamiento prolongado.

En realidad, el “síndrome del conejo” comparte muchos aspectos con el parkinsonismo, porque el temblor tiene una frecuencia de 5 a 7 Hz aproximadamente, y se produce una reacción favorable a los anticolinérgicos y al retiro de la sustancia que está creando el problema.<sup>(30)</sup>

### **Síndrome neuroléptico maligno**

Parece una forma muy grave de parkinsonismo con catatonía, fluctuaciones en la intensidad del temblor burdo, signos de inestabilidad autonómica (pulso y presión arterial lábiles, hipertermia), estupor, aumento de la creatinasa del plasma y, en ocasiones, mioglobinemia. Esta reacción se ha relacionado con diversos tipos de neurolépticos, pero su preponderancia puede ser mayor cuando se emplean dosis relativamente altas de los agentes más potentes, en especial cuando se administran por vía parenteral. Además de la interrupción inmediata del tratamiento neuroléptico y de la prestación de cuidados de sostén puede ser útil la administración de dantroleno o del agonista dopaminérgico bromocriptina.<sup>(30)</sup>

### **Parkinsonismo**

Es importante prevenir los síndromes neurológicos que complican el empleo de fármacos antipsicóticos. Se deben seguir ciertas guías terapéuticas de referencia. Suele ser innecesario el empleo sistemático de agentes antiparkinsonianos para evitar las reacciones extrapiramidales tempranas, dado que incrementaría la complejidad, los efectos adversos y los gastos ocasionados por el régimen terapéutico. El empleo sensato y conservador de fármacos antipsicóticos en pacientes con trastornos psicóticos crónicos o frecuentemente recurrentes casi con plena certeza reducirá el riesgo de discinesia tardía. Aunque la mejor esperanza de volver mínimos los efectos neurológicos adversos es reducir la dosis del agente antipsicótico en cuestión, quizá esto no sea práctico en un paciente que tiene una enfermedad psicótica incontrolable. El mejor criterio preventivo consiste en utilizar la dosis eficaz mínima de un fármaco antipsicótico para el tratamiento a largo plazo, e interrumpir el régimen tan pronto como parezca razonable hacerlo, o en caso de que no se pueda obtener una reacción satisfactoria.<sup>(30)</sup>

### **3) Alteraciones neurovegetativas.**

Los trastornos de naturaleza neurovegetativa difieren considerablemente entre los distintos grupos de neurolépticos. Generalmente son trastornos leves como cefalalgia, congestión nasal, etc. Los fármacos neurolépticos que bloquean la acción del neurotransmisor acetilcolina presentan reacciones anticolinérgicas como son: sequedad en la boca, visión borrosa, estreñimiento, mareo o incapacidad urinaria o pérdida del control de la vejiga. Mientras los fenotiazínicos a dosis bajas actúan como débiles anticolinérgicos a dosis elevadas pueden también bloquear y aún invertir el efecto de la adrenalina. Asimismo, ejercen cierto efecto gangliopléjico, antiemético y antihistamínico. Los reserpínicos, en cambio, ejercen efectos predominantemente colinérgicos pueden producir náusea, vómito, aumento de las secreciones exocrinas, aumento del peristaltismo intestinal, diarrea, etc. Los derivados del difenilmetano, producen efecto anticolinérgicos y por consiguiente sus efectos colaterales son del tipo atropínico: sequedad de las mucosas, midriasis, tendencia a la constipación, taquicardia etc. <sup>(30,36)</sup>

### **4) Trastornos cardiovasculares.**

La mayoría de los fármacos neurolépticos, por acción central, producen disminución de la presión arterial, propiedad más notoria y útil en hipertensos, pero que en normotensos puede constituir un efecto colateral molesto.<sup>(36)</sup> La hipotensión por fenotiazínicos, es más acentuada en los primeros días y aparece especialmente por administración parenteral del fármaco. Los ancianos y debilitados son más propensos a la hipotensión medicamentosa. En los tratamientos de larga duración, aun en ausencia de la hipotensión permanente aparece, en muchos pacientes, la hipotensión ortostática.

### **5) Alteraciones sanguíneas.**

La agranulocitosis es el trastorno hemático más grave que pueden provocar algunos neurolépticos fenotiazínicos; felizmente es el menos frecuente. En cambio, son mucho más frecuentes alteraciones benignas y transitorias como: eosinofilia, leucocitosis y leucopenia. Es excepcional que la agranulocitosis aparezca antes de siquiera 12 días de tratamiento continuo. La mayoría de los casos se producen entre la séptima y la octava semanas de tratamiento. Un 20 por ciento aparece tardíamente, entre los 50 y 150 días. La explicación

de este tipo de reacción adversa por parte de estos medicamentos es que se fijan a los elementos formes de la sangre originando conjugados inmunogénicos hapteno-portador por lo que los anticuerpos dirigidos contra estos conjugados pueden causar trombopenias, anemias o leucopenias, según cuál sea la célula sanguínea que actúa como portadora. <sup>(36)</sup>

#### **6) Alteraciones endocrinas o metabólicas.**

La mayoría de los neurolépticos, posiblemente por acción directa sobre el sistema límbico y el hipotálamo producen aumento del apetito y de la libido. Además, la disminución de la actividad, en general, contribuye al aumento de peso y aun a la obesidad.

Estudios indican que antipsicóticos como: clorpromazina, olanzapina y clozapina son los agentes que más probabilidades tienen de causar aumento de peso en personas que toman estos medicamentos. <sup>(27,36)</sup> El edema y la retención hídrica es también un trastorno común en tratamientos largos. El aumento de peso, si bien se debe principalmente a un aumento del apetito, se debe también a la retención hídrica. <sup>(36)</sup> La galactorrea es otro trastorno frecuente. La mayoría pero no todos los neurolépticos aumentan la secreción de la hormona de la prolactina. En las mujeres, el aumento en los niveles de prolactina puede ser asociado con producción de leche, amenorrea, afectando el interés y disfrute del sexo, pero no ocurre en todas las mujeres.

En los hombres el aumento en los niveles de prolactina debido a los antipsicóticos de primera y segunda de generación puede resultar en pérdida de la libido, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, disminución de la espermatogénesis, y osteoporosis. Para las mujeres la disminución en la densidad de los huesos esta mediada por relativa o absoluta deficiencia de los estrógenos; para el hombre esta mediada por la testosterona. <sup>(8)</sup>

#### **7) Alteraciones hepáticas.**

Como en el caso de las alteraciones sanguíneas, la ictericia de tipo obstructivo y la necrosis hepática, si bien son los accidentes más graves, de este grupo, no son lo más frecuentes. La ictericia aparece después de por lo menos una semana de tratamiento con clorpromazina. En la mayoría de los pacientes aparece entre la segunda y cuarta semanas de administración continúa del fármaco.

Algunos síntomas preceden a la ictericia: malestar, fiebre, trastornos gastrointestinales. Durante el período icterico hay agrandamiento del hígado y puede haber disminución de su consistencia.<sup>(36)</sup>

#### **8) Reacciones alérgicas.**

La fenotiazina y sus derivados son excelentes agentes fotosensibilizantes y por otra parte, actúan como alérgenos independientes de la exposición a la luz solar. Producen también sensibilización por contacto directo. El primer brote de dermatitis o urticaria generalizada aparece entre los 10 y 30 primeros días de tratamiento. Una vez sensibilizado el paciente puede reaparecer la manifestación alérgica aun después de una sola y pequeña dosis del fenotiazínico.

La sensibilidad alérgica cutánea se relaciona seguramente con el anillo fenotiazínico y no con su cadena lateral, pues hay reacción cruzada entre los distintos fenotiazínicos.<sup>(36)</sup>

## 8. Interacciones Farmacológicas<sup>(25)</sup>

De acuerdo con el mecanismo farmacológico primariamente responsable, las interacciones pueden clasificarse del siguiente modo:

- a) De carácter farmacocinético. El fármaco desencadenante determina cambios en la absorción, el transporte, la distribución, el metabolismo o la excreción de otro fármaco.
- b) De carácter farmacodinámico. Se trata de aquellas situaciones en las que las acciones de un fármaco sobre sus tejidos diana causan modificaciones en las acciones de otro fármaco.
- c) De carácter mixto. A pesar de que en la mayoría de las interacciones es posible reconocer un mecanismo farmacodinámico o farmacocinético preponderante, en un buen número de ellas el mecanismo es mixto.

### **Factores que favorecen la aparición de interacciones medicamentosas.**

Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada, es necesario identificar, en la medida de lo posible, las situaciones en las que tal riesgo es mayor.

### **Factores dependientes del fármaco**

a) Polifarmacia.

Es tal vez una de las circunstancias cuya participación en los mecanismos productores de las interacciones ha podido ser mejor caracterizada.

b) Uso de fármacos con elevada fracción de fijación a proteínas plasmáticas.

Aunque, en general, la repercusión clínica de las interacciones por desplazamiento de los fármacos desde su fijación a proteínas parece presentar sólo un interés relativo, existe la posibilidad de coexistan otros mecanismos adicionales, como la inhibición del metabolismo, lo que puede determinar la aparición de una interacción clínicamente manifiesta.

c)Uso de fármacos que aceleran o hacen lento el metabolismo de otros.

A través de este mecanismo se puede originar un acortamiento o una reducción en el efecto de un fármaco o, tal vez, la aparición de metabolitos que, si bien en bajas concentraciones resultan inocuos, al aumentar su producción pueden causar efectos tóxicos. Por otra parte, la inhibición de las enzimas responsables de la metabolización produce el efecto opuesto. Conviene tener presente que estas alteraciones pueden tardar semanas en manifestarse.

### **Factores dependientes del paciente**

a)Automedicación.

Antes de prescribir cualquier tratamiento debe investigarse qué medicamentos toma el paciente por su cuenta.

b)Insuficiencia renal o hepática grave.

Al hallarse afectada una de las vías de eliminación de los fármacos cualquier cambio farmacocinético determinará de inmediato un desajuste de sus niveles plasmáticos.

<b><i>FÁRMACO MEDICAMENTO</i></b>	<b><i>INTERACCIONES CON</i></b>
Diclorhidrato de zuclopentixol Clopixol	Alcohol, levodopa, captopril y enalapril, metoclopramida y piperazina.
Clozapina Clopsine	Alcohol, inhibidores de la MAO y depresores del sistema nervioso central, como narcóticos, benzodiazepinas y antihistamínicos sedantes.
Sulpiride Ekilid	Alcohol, hipnóticos, tranquilizantes, anestésicos, antihistamínicos, antihipertensivos, levodopa.
Diclorhidrato de Flupentixol Fluanxol Depot	Alcohol, los barbitúricos y otros depresores del SNC. guanetidina o compuestos de acción similar levodopa y de los fármacos adrenérgicos metoclopramida y la piperazina
Clorhidrato de ziprasidona monohidratada Geodon	El potencial de interacciones medicamentosas con ziprasidona, debido a competencia, es poco probable.
Clorhidrato de Tioridazina Melleril	Cimetidina, fluoxetina, paroxetina, otros ISRS, moclobemida, antidepresivos tricíclicos y/o fenotiazinas. Litio potenciar los efectos de alcohol y otras sustancias depresoras del SNC como las benzodiazepinas, maprotilina o anestésicos en general. Antiácidos, agentes antidiarreicos.

**Tabla 6 Antipsicóticos Atípicos<sup>(43)</sup>**

<b><i>FÁRMACO MEDICAMENTO</i></b>	<b><i>INTERACCIONES CON</i></b>
Risperidona Risperdal	Puede antagonizar los efectos de la levodopa y otros agonistas de la dopamina. fenotiazinas, los antidepresivos tricíclicos y algunos beta-bloqueadores, pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de risperidona.
Quetiapina Seroquel	La administración concomitante de quetiapina y tioridazina ocasiona un incremento en la eliminación de quetiapina. carbamazepina, barbitúricos, rifampicina. antimicóticos, azoles y antibióticos macrólidos
Amisulprida Solian	No debe asociarse con levodopa, depresores del sistema nervioso central: antidepresivos sedantes, derivados morfínicos (analgésicos y antitusígenos), antihistamínicos H <sub>1</sub> , sedantes, barbitúricos, ansiolíticos, clonidina y sustancias emparentadas, hipnóticos, metadona, talidomida.
Olanzapina Zyprexa	El tabaquismo y la carbamacepina. La absorción de la olanzapina no se ve afectada por los alimentos. Incremento en la sedación cuando se ingieren etanol y olanzapina en forma concomitante.

**Tabla 6 Antipsicóticos Atípicos<sup>(43)</sup>**

<p style="text-align: center;"><b>FÁRMACO MEDICAMENTO</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>INTERACCIONES CON</b></p>
<p style="text-align: center;">Clorhidrato de trifluoperazina  Flupazine</p>	<p>Interactúa con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) y con fármacos adrenérgicos, antihipertensivos, anticonvulsivos, analgésicos opioides y con las anfetaminas. Con los antidepresivos tricíclicos se suman los efectos anticolinérgicos. Fenitoína, guanetidina, levodopa. Provocan hiperglucemia aditiva con el litio. Incrementan la hipotensión arterial de la metildopa, la reserpina y el propranolol. La piperazina incrementa los efectos extrapiramidales</p>
<p style="text-align: center;">Haloperido  Haldol</p>	<p>Alcohol, hipnóticos, sedantes o analgésicos potentes Se ha reportado un efecto incrementado al SNC cuando se combina con metildopa. levodopa. antidepresivos tricíclicos. Litio, fenindiona. puede antagonizar la acción de la adrenalina y otros agentes simpaticomiméticos.</p>
<p style="text-align: center;">Clorpromazina  Largactil</p>	<p>Potencialización del efecto de los hipotensores, de los antihipertensivos, de los depresores del SNC y de los hipnóticos. Con litio se puede presentar desorientación. Los antiácidos disminuyen la absorción del neuroléptico.</p>
<p style="text-align: center;">Éster palmítico de pipotiazina  Piportil 14</p>	<p>Levodopa, Alcohol. Se inhibe la actividad antihipertensiva de la guanetidina Sultopridalos derivados de la morfina (analgésicos y antitusivos), la mayoría de los antihistamínicos H<sub>1</sub>, los barbitúricos, las benzodiacepinas, los ansiolíticos no-benzodiacepínicos, la clonidina y sustancias relacionadas. antidepresivo imipramina.</p>

**Tabla 7 Antipsicóticos Típicos <sup>(43)</sup>**

<i>FÁRMACO MEDICAMENTO</i>	<i>INTERACCIONES CON</i>
Sulpirida Pontiride	Alcohol, hipnóticos, tranquilizantes, anestésicos, antihistamínicos antihipertensivos, levodopa.
Penfluridol Semap	Alcohol, hipnóticos, sedantes o analgésicos potentes, opiáceos. antihipertensivos, fenobarbital, la carbamazepina o la fenitoína. inhibe el efecto de los agonistas dopaminérgicos como la bromocriptina y L-dopa.
Maleato de levomepromazina Sinogan	Potencialización de los hipotensores, antihipertensivos, depresores del SNC, de los hipnóticos, barbitúricos, tranquilizantes, anestésicos, analgésicos; con antiácidos se disminuye la absorción del neuroléptico.
Clorhidrato de trifluoperazina Stelazine	No debe administrarse barbitúricos, opiáceos, alcohol, sedantes o depresores del SNC, ya que puede potencializar el efecto sedante de estas sustancias. La trifluoperazina disminuye su absorción al administrarse conjuntamente con antiácidos, colinérgicos, café o té.

**Tabla 7 Antipsicóticos Típicos <sup>(43)</sup>**

## 9. Tratamiento No Farmacológico

El tratamiento farmacológico es el eje central en el tratamiento de la Esquizofrenia. Por otra parte está bien comprobada la utilidad de un grupo de acciones tales como: tratamiento psicoterapéutico de sostén, acompañamiento terapéutico, terapia familiar, grupos de contención (Asociaciones de familiares), terapia ocupacional (arte y danza), y musicoterapia, nutrición adecuada, programas de salud, masajes y experiencia adquirida.<sup>(34)</sup>

### 9.1 Tratamiento no Biológico

Otras modalidades de tratamiento complementario al farmacológico, incluyen la terapia de grupo que ofrece a las personas con esquizofrenia la oportunidad de aprender de aquellos que padecen experiencias similares, comprobar sus percepciones y corregir un comportamiento inadecuado. Esta clase de abordaje terapéutico en una atmósfera de confianza resulta particularmente útil al comienzo de su recuperación de un episodio psicótico. Los grupos de autoayuda, incluyendo aquellos formados por pacientes o grupos de familiares, proporcionan un apoyo mutuo y consejos para afrontar los síntomas y comportamientos. Mantener la propia salud forma parte fundamental de la autoayuda. Se recomienda a las personas con esquizofrenia, dormir suficiente y comer correctamente. La amistad con aquellos que tiene problemas similares fortalece a ambas partes. No se puede separar la esquizofrenia de la necesidad de un soporte social. Además de la asistencia sanitaria existen otras prioridades tales como un alojamiento adecuado, soporte económico, amigos y familiares de apoyo, y un programa de actividades apropiado.<sup>(57)</sup>

Estudios controlados en pacientes con esquizofrenia aguda muestra que sólo la psicoterapia no reduce significativamente la psicopatología y que la terapia farmacológica funciona a corto tiempo. Los beneficios de la psicoterapia se presentan aparentemente en 1 o 2 años de llevar el tratamiento y si se evalúa en términos de funciones psicosociales en vez de supresión de síntomas.<sup>(57)</sup>

La educación familiar (en ocasiones denominada terapia familiar) ofrece un abordaje de equipo a los pacientes, los familiares y los profesionales de la salud mental, para comprender y apoyar su situación. Todos ellos deben trabajar en conjunto sobre la planificación del tratamiento, el soporte mutuo y la comprensión de la enfermedad.<sup>(57)</sup> Los métodos y objetivos de la terapéutica familiar en el tratamiento de la esquizofrenia, se han reconsiderado en los últimos 20 años, después del descubrimiento de que los grados altos de emoción expresada en las familias de individuos con esquizofrenia, contribuyen de manera significativa a la incidencia de la remisión.

Un enfoque de equipo por lo general se utiliza para educar a la familia y al paciente acerca de la naturaleza de la esquizofrenia, el evitar los factores que generan estrés y el permitir que la familia profundice en los síntomas que alertan un episodio agudo inminente, para que así puedan ajustar la medicación y evitar las recaídas.<sup>(57)</sup> La exploración de conflictos emocionales pasados se evita de modo intencional; en vez de ello, la familia aprende a desarrollar técnicas de solución de problemas. Una meta fundamental en el tratamiento de los sujetos después del alta, es la de ayudarlos a reconocer qué tipos de situaciones estresantes o estímulos internos señalan el comienzo de una recaída. Cuando los pacientes se hacen conscientes de estos signos iniciales de psicosis, con frecuencia pueden recuperar el control de sus vidas tan sólo aumentando la dosis de antipsicóticos por unas cuantas semanas y redoblando su contacto con los profesionales que los están tratando.<sup>(24)</sup>

## **9.2 Delfinoterapia**

Un programa de zooterapia es una metodología psicoeducativa que incluye una técnica de asistencia animal. La delfinoterapia es una técnica que pertenece a la zooterapia, comenzó de manera incipiente en Inglaterra con un psiquiatra precursor de la técnica de interacción entre pacientes esquizofrénicos y delfines; sin embargo, fué hasta los años 70 cuando iniciaron totalmente estos programas en Florida y en 1986 se obtuvieron los primeros registros que medían la actividad eléctrica del cerebro (electroencefalograma), en los que se observaron cuantitativamente las diferencias entre pacientes que habían tenido terapias asistidas con delfines y los que no.

En México, ésta técnica apareció en 1991 realizando ensayos con pacientes y delfines para medir el tiempo en que se presentaban los efectos; en 1992 se obtuvo la metodología que se utiliza actualmente y consiste en ocho sesiones de 15 minutos durante dos semanas, tras las cuáles se observan cambios significativos a nivel conductual, en el sueño, en el apetito y cambios en el área motriz y cognitiva.<sup>(44)</sup>

También se imparte desde hace 11 años lo mismo en un parque de la Ciudad de México, situado en el acuario del Bosque de Aragón, en la Ciudad de México. A cada paciente se le hace una valoración médica más otra neurológica antes y después del tratamiento para comprobar los avances obtenidos. Por igual se efectúa en la Clínica de Trastornos del Sueño de la UNAM. La terapia es individual: una sicóloga y un delfín para cada paciente, más un médico que permanece atento, fuera del agua, a cualquier situación de riesgo.<sup>(46)</sup>

La explicación del fenómeno de la zooterapia se dá por la interacción entre el paciente y el animal, que involucra el SNC y específicamente al sistema límbico. En este sentido, la visualización y el contacto con la naturaleza inducen la liberación de endorfinas a este nivel del SNC, que generan sensaciones de tranquilidad que distencionan y gratifican los procesos mentales. Se cree también que éstos resultados se deben a los sonidos que emite el delfín, que van desde los 2 hasta los 160 mil hertz (el oído humano solo tiene la capacidad de oír entre 20 y 20 mil hertz) y se les atribuye los efectos de estimulación sobre el sistema nervioso.<sup>(44)</sup>

### 9.3 Tratamiento Electro Convulsivo<sup>(48)</sup>

La TEC es conocida popularmente como electroshock y desde su introducción en la medicina ha suscitado las más enconadas polémicas. Se le aseguran una gran cantidad de efectos, pero se ignora casi todo sobre ella. Algunos psiquiatras manicomiales llegaron a sobrevalorar su uso y con pocos temas se ha sido escasamente objetivo en la medicina. Con la aplicación previa de anestesia general y relajantes musculares, éste tipo de prácticas son llevadas a cabo con un margen amplio de seguridad y con mínimos efectos colaterales. El fenómeno adverso más frecuente consiste en fallas de la memoria anterógrada y retrógrada (por períodos variables de horas a días).

Mecanismo de acción: Se ha descrito el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo cuál permitiría un recambio de sustancias intra y extracerebrales, que normalmente no sucede. También se ha hecho mención del aumento del flujo cerebral regional y aumento del metabolismo cerebral durante su aplicación. Por otro lado, se ha encontrado que la TEC facilita la liberación de neuropéptidos hipotalámico con lo cual se pueden lograr modificaciones en el estado de ánimo. Sin embargo, igual que ha sucedido con otros enfoques, el estudio de los receptores y de los neurotransmisores ha atraído la mayor atención de los expertos. De acuerdo a un número amplio de investigaciones, se han registrado los siguientes efectos:

- Aumento en el recambio de la NA, reducción del mismo neurotransmisor y activación de la enzima tirosina-hidroxilasa, encargada de catalizar la conversión de tirosina a DOPA.
- Aumento de la sensibilidad de los receptores 5-HT<sub>2</sub> de la serotonina pero sin modificación del recambio de éste neurotransmisor.
- Aumento de la sensibilidad de los receptores DA; en pacientes con enfermedad de Parkinson esto podría explicar la buena respuesta a la TEC, después que se han mostrado refractarios al uso de la L-DOPA.
- Reducción del número de receptores muscarínicos de la acetilcolina, lo cuál podría tener relación con las alteraciones de memoria que ocasiona.
- Aumento de las concentraciones de GABA e inhibición de la síntesis del mismo.
- Aumento de la sensibilidad a los opioides que podría relacionarse con una facilitación a la acción de las endorfinas.

Estos datos se han obtenido principalmente de estudios hechos en los animales de laboratorio, por lo que las extrapolaciones a los efectos en el ser humano deberán hacerse con el mayor cuidado. La aplicación de la TEC en la esquizofrenia ha venido cayendo en desuso desde la introducción de los neurolépticos de la terapéutica psiquiátrica. La principal indicación para ésta terapia fue la pobre o nula respuesta a los neurolépticos, lo cuál puede combinarse con las otras indicaciones: el riesgo suicida, la agresividad incontrolable y el embarazo con psicosis.

Acerca de esta última aplicación, hay que aclarar que el peligro de provocar malformaciones congénitas en el embrión, especialmente durante el primer trimestre del embarazo con el uso de los neurolépticos no ha sido aclarado, por lo que muchos clínicos se sienten más confiados con el uso de la TEC; este último método se ha mostrado más seguro, tanto para la madre como para el producto, por lo que la elección parece encontrarse aclarada por el momento.

En algunos servicios psiquiátricos en los que el tiempo de hospitalización puede prolongarse sin un límite definido de éste, la utilización de la TEC puede volverse realmente excepcional. Asimismo, la resistencia familiar para autorizar su utilización ha hecho que su uso se vuelva cada vez más esporádico. De cualquier manera, bajo ciertas indicaciones precisas que incluyen un riesgo alto para la vida o la integridad del paciente y más allá del análisis superficial y la enorme carga de prejuicios que conlleva, la TEC sigue siendo una alternativa dentro de los tratamientos psiquiátricos en algunos casos graves de esquizofrenia.

#### **9.4 Tratamiento Megavitaminoso**

Aunque la idea original de utilizar una vitamina (niacina) para tratar la esquizofrenia se basa en una hipótesis racional (la teoría de la transmetilación) de la teoría ortomolecular y de la teoría megavitaminosa, ha llegado a ser un culto que un método científico con bases clínicas. Este tratamiento usualmente incluye el uso de un neuroléptico con otras vitaminas y niacina.<sup>(34)</sup> Aunque casos ocasionales de disturbios en el comportamiento pueden ser reflejos de una dieta inadecuada o de toxicidad, no existe evidencia alguna que sugiera deficiencia de vitamina en el cerebro o alergias que produzcan la esquizofrenia o alguna otra forma de enfermedad siquiátrica.<sup>(13)</sup>

El tomar antioxidantes puede reducir el riesgo a padecer esquizofrenia y la disminución de presentar reacciones adversas a los medicamentos. Investigadores han encontrado una correlación positiva entre la generación superoxidativa y los síntomas negativos en el desarrollo de la enfermedad, indicando un rol importante la oxidación en el desarrollo de la enfermedad (y la ayuda de los antioxidantes en disminuir el riesgo de la enfermedad).

Existen diversas evidencias que comprueban la contribución de los radicales libres en la esquizofrenia, incluyendo el aumento de peroxidación de lípidos, ácidos grasos, y alteraciones en los niveles de enzimas antioxidantes en sangre, (Tel Aviv Universidad de Israel). Investigaciones recientes sugieren que el daño celular causado por los radicales libres puede ser la razón por la cual algunas personas con esquizofrenia no responden al tratamiento según un estudio de la Universidad de Pensilvania. Los investigadores encontraron evidencias de procesos biológicos destructivos similares a los que se observan en personas con Alzheimer y a otras enfermedades neurodegenerativas. El consumo de antioxidantes como suplemento en la dieta (Ácido alfa lipoico, Vitamina C y Vitamina E) puede llegar a tener un impacto benéfico en la incidencia y progreso de la enfermedad.<sup>(25)</sup>

### **9.5 Otras Terapias**

Otros tratamientos somáticos como el coma insulínico y la psicocirugía no merecen mayor espacio más que en los libros de historia. Han dejado de utilizarse desde hace algún tiempo. La llamada cirugía estereotáxica, cuyos cortes son de una localización muy precisa y de extensiones pequeñas (de milímetros a unos cuantos centímetros), ofrece una esperanza muy interesante en el tratamiento de algunos padecimientos psiquiátricos.<sup>(48)</sup>

### **Niveles bajos de estrés familiar reducen el riesgo a la esquizofrenia.**

Investigadores sugieren que niveles altos de estrés (de cualquier tipo) aumenta significativamente la incidencia de la esquizofrenia y lo relacionado a enfermedades mentales. En la publicación de febrero 2004 de la British Journal of Psychiatry un estudio observó a niños adoptados de familias con historia de esquizofrenia y los resultados fueron: El efecto protector de ser educado en una familia adoptiva sana, para los niños con alto riesgo genético de desarrollar esquizofrenia fue de 1.49% en comparación con el 13% de aquellos que fueron educados dentro de una familia disfuncional. Esto permitió confirmar la importancia del estrés y el modelo de predisposición hereditaria de la causa de la esquizofrenia, en el cuál el ambiente estresante tiene un importante impacto solo en individuos genéticamente vulnerables.<sup>(39)</sup>

Entre las recomendaciones básicas para los enfermos de esquizofrenia, se destacan vivir en espacios lo más silenciosos y relajados posibles así como aprender a manejar el estrés; mantener una dieta balanceada conforme a las indicaciones del especialista; no abandonar la terapia indicada y que el paciente tras reconocer su padecimiento, identifique sus puntos fuertes y sus limitaciones para hacer de la suya una vida más manejable.

Una vez alcanzado el tratamiento debe ser enérgico y permanente, trabajando sobre el paciente y su medio familiar y social. Son objetivos del tratamiento:

- Evitar retardar el progreso de la enfermedad.
- Disminuir el número de brotes, su duración y gravedad.
- Garantizar que el rendimiento cognitivo se mantenga tan alto como sea posible.
- Disminuir los síntomas del humor (básicamente la depresión asociada) que acompañan a la enfermedad.
- Permitir la reintegración del paciente a la sociedad.
- Garantizar adecuadamente comprensión y contención para las familias de pacientes esquizofrénicos.
- Reducir al mínimo el abandono del tratamiento.<sup>(53)</sup>

## 10. Técnicas de Seguimiento

Cuando la farmacoterapia no consigue los resultados deseados para los que fué prescrita o recomendada o cuando alcanza resultados no deseados que interfieren en la salud del paciente se dice necesario llevar a cabo un seguimiento farmacoterapéutico.

El seguimiento farmacoterapéutico es la practica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente (los enfermos internados en un centro asistencial y los que son atendidos en forma ambulatoria) relacionadas con los medicamentos prescritos por el médico, mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. El seguimiento farmacológico del paciente puede hacerse retrospectiva o prospectivamente.<sup>(47,41)</sup>

Objetivos del Seguimiento farmacoterapéutico:

- Contribuir al uso racional de medicamentos, como principal herramienta terapéutica de nuestra sociedad.
- Garantizar la obtención de la máxima efectividad de los tratamientos farmacológicos.
- Minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos y por tanto mejorar la seguridad de la farmacoterapia.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## **Metodología del Seguimiento Farmacoterapéutico**

- Primera Entrevista
- Estado de Situación
- Fase de Estudio
- Fase de Evaluación
- Fase de Intervención
- Resultados
- Visitas Sucesivas

### ***Primera entrevista***

La primera entrevista se estructura en tres fases claramente diferenciadas:

**Fase I.** Fase de preocupaciones y problemas de salud.

El objetivo de esta fase es lograr que el paciente se exprese sobre aquellos problemas de salud que mas le preocupan.

En esta fase es muy importante:

Escuchar y dejar hablar sin interrumpir al paciente

No olvidar la postura corporal.

**Fase II.** Medicamentos que usa el paciente.

El objetivo de ésta fase, es tener una idea del grado de conocimiento que el paciente tiene sobre sus medicamentos y del cumplimiento terapéutico. En esta fase se intenta contestar a diez preguntas para cada medicamento que toma el paciente.

- 1.-¿Lo toma?
- 2.-¿Quién se lo recetó?
- 3.-¿Para qué?
- 4.-¿Cómo le va desde que toma el medicamento?

- 5.-¿Desde cuando lo toma?
- 6.-¿Cuánto toma?
- 7.-¿Cómo lo toma?
- 8.-¿Hasta cuándo?
- 9.-¿Alguna dificultad?
- 10.-¿Algo extraño?

### **Fase III:** Fase de repaso.

El objetivo de esta fase es comprobar que la información obtenida es correcta.

La fase de repaso consta de preguntas cerradas. <sup>(47)</sup>

### ***Estado de Situación***

El estado de situación de un paciente se define como la relación entre sus problemas de salud y medicamentos, a una fecha determinada.

El primer estado de situación es la obtención de los datos de la primera entrevista, y su fecha refleja el de ese día.

### ***Fase de Estudio***

El objetivo de la fase de estudio es obtener la información necesaria de los:

- Problemas de Salud
- Medicamentos

### ***Fase de Evaluación***

El Objetivo de esta fase es establecer las sospechas de los problemas relacionados con los medicamentos que el paciente pueda estar experimentando. En esta fase se evalúan tres propiedades que debe tener la farmacoterapia.

- Necesidad
- Efectividad
- Seguridad

### ***Fase de Intervención***

El objetivo de esta fase es elaborar un plan de actuación de acuerdo con el paciente, y desarrollar las intervenciones necesarias para resolver los problemas relacionados con los medicamentos.

La intervención puede ser de dos formas:

- Farmacéutico – Paciente
- Farmacéutico – Paciente – Médico

### ***Resultados de las Intervenciones***

El objetivo de esta fase es determinar el resultado de la intervención farmacéutica para la resolución del problema de salud planteado.

No puede decirse que existe un problema relacionado con el medicamento hasta que tras el resultado de la intervención hubiera desaparecido o controlado el problema de salud.

### ***Visitas Sucesivas***

Los objetivos de esta fase son:

- Continuar resolviendo los problemas relacionados con los medicamentos pendientes.
- Complementar un plan de seguimiento para prevenir la aparición de nuevos problemas relacionados con los medicamentos.
- Obtener información para poder documentar los nuevos estados de situación.

### **Pruebas de laboratorio**

Se encuentran datos anormales de laboratorio tanto por complicaciones de la esquizofrenia como de su tratamiento. Algunos sujetos con esquizofrenia beben cantidades excesivas de líquidos (intoxicación acuosa) y desarrollan alteraciones de la densidad de la orina o del equilibrio electrolítico. Una elevación de la CPK puede ser consecuencia del síndrome neuroléptico maligno.

## **Educación sanitaria**

Según la OMS, educación sanitaria es el aumento del conocimiento de la población para adquirir y mantener la salud. El farmacéutico tiene como herramientas para llevar a cabo dicha educación sanitaria a pacientes esquizofrénicos, familiares y público en general las siguientes:

- Carteles
- Boletines
- Folletos
- Platicas en grupo

## **Grupos de apoyo<sup>(59)</sup>**

Un grupo de apoyo es una reunión que se realiza periódicamente entre profesionales de la salud y pacientes con una enfermedad similar para ayudarles a entender su padecimiento y aprender a vivir con el, se busca una atmósfera cálida y de apoyo, con el fin de proporcionar una mejor calidad de vida para los pacientes.

Los objetivos de los grupos de apoyo son:

- Fomentar la educación para la salud
- Adquirir un mayor conocimiento acerca de la enfermedad
- Fomentar la idea de que el paciente no esta solo
- Proporcionar un sentimiento de autoestima positivo
- Generar cambios en la conducta tanto en familiares como del paciente
- Enseñar estrategias efectivas para enfrentar los problemas diarios
- Promover la formación de redes sociales

Visitamos una institución de salud pública psiquiátrica ubicada al sur de la ciudad, con la finalidad de conocer como se lleva a cabo actualmente la educación sanitaria en México, así como la técnica de seguimiento de los pacientes esquizofrénicos. Dicha institución cuenta con un departamento de grupos de apoyo para familiares y amigos de pacientes esquizofrénicos el cuál ofrece dos pláticas por año.

Los especialistas que dirigen ésta área otorgan información general de la enfermedad, como lo es: la terapia farmacológica, reacciones adversas, interacciones farmacológicas, recomendaciones en caso de posibles crisis y canalización de los pacientes con psicólogos para reforzar la psicoeducación.

En las pláticas los participantes comparten sus experiencias y reciben orientación de los psiquiatras con la finalidad de entender la enfermedad para saber cómo actuar ante determinadas situaciones, por ejemplo: *¿qué hacer en caso de una crisis?*.

El instituto recomienda que acuda al médico para seguir un tratamiento, mencionando que cabe la posibilidad de que el paciente necesite ingresar al hospital, ya que a menudo sucede cuando el paciente está sin medicamento, aunque mencionan que pueden expresarse en otras circunstancias. Las crisis se presentan debido a la recurrencia de síntomas agudos de la enfermedad, por lo tanto, es común que el paciente presente alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento y/o alteraciones del comportamiento y la emoción provocando que esta situación alarme tanto a la familia como al paciente.

Para crear una atmósfera que favorezca el tratamiento se sugieren las siguientes pautas:

- *Recuerde que es imposible razonar frente a una crisis aguda*
- *No muestre irritación o enojo; mantenga la calma y el control*
- *Disminuya de inmediato otras distracciones: apague la televisión, el radio etc.*
- *Con calma pida a los presentes (amigos, familiares, etc.) que se retiren*
- *Hable tranquila, firmemente y con sencillez*
- *Manifieste comprensión, frente a lo que el paciente esta experimentando*

*Si la crisis es violenta, es posible que no haya tiempo de seguir las estrategias anteriores, no dude en llamar al hospital o a su médico. Ya que rara vez se puede predecir una crisis, es necesario recopilar los nombres y números telefónicos de aquellas personas que pueden ayudar, así como también la marca y la dosis del medicamento que este tomando el paciente.*<sup>(49)</sup>

Cabe mencionar que una recaída se manifiesta por la presencia de una crisis por lo que debemos recordar cuáles son las tres mayores causas de recaída de los pacientes esquizofrénicos. Estas son:

- Las derivadas de la propia evolución de la enfermedad.
- Las derivadas del abandono del tratamiento.
- Las derivadas de falla terapéutica del tratamiento en curso.

Es por esto que el farmacéutico juega un rol fundamental en el tratamiento del paciente esquizofrénico ya que puede colaborar en el adecuado control sintomático actuando sobre estas tres causas, creando así una alianza terapéutica con el paciente y su familia, por lo que debe contribuir a la educación del enfermo y de sus familiares, adaptándose al nivel de comprensión de todos.

En pacientes internados puede contribuir:

- Ayudando a la adecuada dispensación de los medicamentos y aseguramiento de su calidad.
- Antes del régimen del alta el paciente necesita comprender adecuadamente el régimen del tratamiento medicamentoso (nombre, descripción, posología, almacenamiento adecuado, etc.).

En pacientes ambulatorios puede colaborar:

- Mejorando la eficiencia y la seguridad de la terapia farmacológica.
- Mejorando la satisfacción del paciente y su familia acerca de los cuidados y la calidad de vida.
- Asegurando el cumplimiento del tratamiento.
- Reduciendo el tiempo de intervenciones para los médicos y otros miembros del equipo de salud mental.

- Ahorrando dinero para los pacientes, familias y organizaciones de salud, mediante un sostenido cumplimiento del tratamiento.
- Ayudar a los pacientes a organizar su esquema de tomas (basado en horarios vitales).
- Ayudar a los pacientes y a sus familias a mantenerse ambulatorios, mejorando su reintegración social.
- Reportar efectos adversos o inesperados atribuidos o no al uso de medicamentos a los médicos tratantes, a Secretaria de Salud y a los laboratorios farmacéuticos.
- Reportar abandonos de tratamiento.
- Ayudar a los pacientes y a sus familias a afrontar los estigmas frecuentemente asociados con la esquizofrenia.
- Soportar programas comunitarios, de grupos de apoyo de autoayuda, etc.<sup>(53)</sup>

El farmacéutico *nunca* debe:

- Hacer anamnesis clínica.
- Diagnosticar o pronosticar enfermedades.
- Prescribir medicamentos.
- Cambiar dosificaciones y pautas prescritas.
- Seguir la evolución de la enfermedad.

El farmacéutico debe:

- Realizar el seguimiento de los tratamientos farmacológicos.
- Buscar, encontrar y documentar PRM
- Informar a sus pacientes de los problemas relacionados con medicamentos encontrados para tratar de resolverlos juntos, o en su caso, informarle al médico.
- Documentar resultados .<sup>(47)</sup>

Las siguientes son algunas de las instituciones que ofrecen grupos de apoyo para pacientes con esquizofrenia.

INSTITUCIÓN	ACTIVIDADES
<p><b>Asociación de Familiares y Amigos de Pacientes Esquizofrénicos, AFAPE</b>, Ubicación: Tuxpan 46- 302 Col. Roma Tel: 55 84 60 28</p>	<p>AFAPE nació hace diez años; ofrece a los pacientes los talleres de pintura, dibujo, artesanías, joyería, computación, habilidades sociales, lectura, escritura, música y teatro y maquila, a los familiares se les imparte psicoterapia individual, grupal y familiar, y el curso psicoeducativo que consiste en dar a conocer la enfermedad, sus síntomas, cómo tratar al paciente, apoyarlo y motivarlo así como terminar con el estigma en el que esta rodeada la enfermedad.</p>
<p><b>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía</b> (Grupo de autoayuda INNN Departamento de grupos de apoyo) Ubicación: Av. insurgentes sur # 3877 Col. La fama Delegación Tlalpan C.P.14269</p>	<p>Grupos de apoyo y prevención a familiares de pacientes esquizofrénicos.</p>
<p><b>Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”</b>, Ubicación: Calzada México-Xochimilco No. 101, Col. San Lorenzo Huipulco, Del. Tlalpan, C.P.14370, México D.F.</p>	<p>Psicoterapia familiar y grupal de pacientes esquizofrénicos.</p>
<p><b>Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Alvarez”</b>, Ubicación: San Buena Ventura y Niño Jesús, delegación Tlalpan, Tel: 55 73 03 87</p>	<p>Terapia Psicoeducativa para los pacientes y familiares.</p>
<p><b>Hospital San Rafael</b>, Ubicación: Av. Insurgentes Sur 4177 Col. Santa Úrsula Xitla Tels: 56 55 47 99 y 56 55 40 04</p>	<p>Terapia Familiar Sistémica (CRISOL) y trabajo psicoanalítico y de apoyo para los familiares.</p>

## 11. Análisis de Resultados

Las causas de la esquizofrenia son desconocidas a pesar de los numerosos e intensos estudios realizados al respecto, así como de las múltiples teorías propuestas.

Como se menciona en nuestro trabajo a lo largo del tiempo se han realizado diversas investigaciones en la búsqueda de la etiología y patología de la esquizofrenia; Huber y Nangy mencionaban que existe una dilatación del tercer ventrículo pero que debido a la variabilidad individual los estudios de éstos hallazgos no han sido consistentes, así, la búsqueda de una base anatómica ha llevado a estudiar alteraciones estructurales en el ámbito microscópico, macroscópico y ultraestructural.

En la Biología Genética no se han encontrado suficientes pruebas que muestren que el aspecto genético es la parte más relevante, por lo que se sugiere que el ambiente puede llevar a una persona a desarrollar la enfermedad si genéticamente está predispuesta.

Se ha observado que ciertas sustancias provocan síntomas parecidos a los que un paciente esquizofrénico presenta, por lo que Gaddum, Woolley y Shaw mencionan que es un déficit de transmisión serotoninérgica sustentada en observaciones de síntomas sicóticos que se presentan después de la ingestión de LSD, siendo evidente que el LSD antagoniza la acción de la serotonina. Similar es la hipótesis de Randrup y Munkvad, la cuál refiere que la transmisión dopaminérgica es excesiva, ésto, basado en observaciones clínicas de personas que presentan psicosis por la ingesta de anfetaminas parecidas a las de personas esquizofrénicas.

Otra prueba que se encontró en apoyo de ésta hipótesis es que los agentes que aumentan las cantidades de catecolaminas en el cerebro aumentan los síntomas sicóticos. Pero por convincente que puede llegar a ser esta hipótesis, no se ha dilucidado todavía la naturaleza exacta del defecto subyacente del sistema de la dopamina. Por lo que muchos investigadores opinan que la hiperdopaminergia es simplemente, la expresión más evidente de otro defecto fisiopatológico que no se ha podido detectar, sin embargo debido a lo anterior el tratamiento que se ha llevado a cabo es únicamente controlando los síntomas.

A lo largo de los últimos 10 años los progresos científicos y tecnológicos del mundo moderno se reflejan en la salud mental de la población. Las nuevas alternativas de tratamiento para los pacientes con trastornos mentales han reducido considerablemente el periodo de hospitalización. La calidad de vida para aquellos que antes estaban condenados a una existencia dolorosa se ha elevado y ahora pueden desarrollarse casi de manera normal fuera de las instituciones.

Actualmente el manejo terapéutico se ha orientado hacia un conjunto de actividades que se conocen como tratamiento combinado psicológico, social y farmacológico. El tratamiento psicosocial fomenta la adecuación a las normas culturales y el desarrollo de estrategias que le permiten al paciente adaptarse a la sociedad. Por otro lado, el tratamiento farmacológico otorga resultados concretos eliminando o reduciendo la sintomatología y evitando las recaídas, por lo que es de suma importancia el papel del farmacéutico dispensando el medicamento, otorgando indicaciones y realizando las técnicas de seguimiento para optimizar la terapia farmacológica.

Como parte de ésta investigación visitamos una Institución de Salud Pública con la finalidad de conocer como se imparte actualmente la educación sanitaria en México, así como la técnica de seguimiento de la terapia del paciente esquizofrénico.

A lo largo de éstas visitas, observamos que mediante pláticas de grupo se intenta dar a conocer información médica y farmacológica, así como la ayuda que pueden brindar los familiares y amigos a los pacientes esquizofrénicos; sin embargo, por lo esporádicas que son éstas sesiones existen deficiencias en el conocimiento de la enfermedad por parte de la población afectada, aunado a que en nuestro servicio de salud no se cuenta con el profesional farmacéutico encargado de evaluar la terapia farmacológica, el proceso de recuperación de éstos pacientes se ve afectado, generando en la mayoría de los casos desesperación y frustración al no encontrar avances significativos en la calidad de vida del paciente.

Es por esto, que es muy importante que el farmacéutico se incorpore al sistema de salud, ya que como se trata de una enfermedad sintomática, el seguimiento farmacológico lograría mejores resultados en el manejo terapéutico de los pacientes esquizofrénicos.

## 12. Conclusiones

1.- A lo largo de estos últimos 10 años el manejo terapéutico en pacientes esquizofrénicos ha evolucionado de manera que mejoró la eficacia y seguridad del tratamiento de estos pacientes, haciendo uso de varios métodos: biológicos, psicológicos y sociológicos, llamado en conjunto tratamiento combinado.

2.- La atención farmacéutica realizada por el profesional farmacéutico como parte importante del manejo terapéutico busca y resuelve los problemas derivados del tratamiento farmacológico de los pacientes con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente, este resultado es la eliminación o reducción de la sintomatología del paciente.

3.- La educación sanitaria para los pacientes esquizofrénicos en algunas instituciones de salud de la Cd. de México es muy esporádica por lo que se puede decir que no es tan eficiente ya que no logra contestar todas las dudas de los participantes y además no existe seguimiento para lograr un conocimiento certero acerca de la esquizofrenia.

4.- En la ciudad de México se cuenta con una gran variedad de actividades que forman parte del tratamiento combinado y que ayuda a los pacientes a reintegrarse a la comunidad recuperando sus funciones educacionales u ocupacionales.

### 13. Bibliografía

1. E. Mutschler / H. Derendorf "BASIC PRINCIPLES AND THERAPEUTIC ASPECTS" 6th Edition. Medpharm Scientific Publishers 1995.
2. Elizabeth A. Rankin "QUICK REFERENCE FOR PSYCHOPHARMACOLOGY" Ed. Delmar 2000.
3. Harrison "PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA" Vol. 2, 12ª Edición Editorial Interamericana.
4. Herfindal T. Eric and Hirschman L. Joseph "CLINICAL PHARMACY AND THERAPEUTICS" The William and Wilkins Company. USA 1975.
5. Mutschler E. And Derendorf H. "DRUG ACTIONS BASIC PRINCIPLES AND THERAPEUTIC ASPECTS" 6th Edition Medpharm Scientific Publishers 1995.
6. Brian E. Leonard "FUNDAMENTALS OF PSYCHOPHARMACOLOGY" 1992.
7. Charles V. Pollack "EMERGENCY CLINICS OF NORTH AMERICA PHARMACOLOGY ADVANCES IN EMERGENCY MEDICINE" USA VOL 18 No.2, Mayo 2000.
8. AJHP "MANAGING PSYCHIATRIC DRUG THERAPY ACROSS THE CONTINUUM OF CARE: FOCUS ON THE SCHIZOPHRENIC PATIENT" Vol 59 Suplemente 5, Septiembre 2002.
9. Charles K. Hofling "TRATADO DE PSIQUIÁTRIA" 2ª Ed. Editorial Interamericana, México 1974.

10. Muray L. Barr and John A. Kiernan "EL SISTEMA NERVIOSO HUMANO" 5a Ed. Editorial Harla, México 1994.
11. Lloyd H. Smith and Samuel O. Thier "FISIOPATOLOGÍA PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD" 2a Ed. Editorial Panamericana 1988.
12. Guyton Arthur C. y Hall John E. "TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY" U.S.A. 1996.
13. Noback Charles R. et. al. "EL SISTEMA NERVIOSO INTRODUCCIÓN Y REPASO" 4a Edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill. México, D.F 1993.
14. Costanzo S. Linda "FISIOLOGIA" Mc Graw-Hill, México 2000.
15. West B. John "BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA" 11a Edición. Editorial Medica Panamericana 1986 Buenos Aires.
16. Cooper R. Jack Et. al. "LAS BASES BIOQUÍMICAS DE LA NEUROFARMACOLOGÍA" 2a Edición. Editorial El Manual Moderno 1984 México. D.F.
17. Chusid Joseph G. "NEUROANATOMIA CORRELATIVA Y NEUROLOGIA FUNCIONAL" 4a Edición. Editorial El Manual Moderno 1977 México, D.F.
18. Domarus A. V. "MEDICINA INTERNA" Editorial Marín 1978 México, D.F.
19. "HANDBOOK OF PHYSIOLOGY" Section 1: The Nervous System. Volume V. Higher Functions of the Brain, Part 2. American Physiology Society 1987.
20. Peters Gerd "NEUROLOGÍA CLÍNICA. Patología especial de las enfermedades del sistema nervioso central y periférico". Ed. Toray 1974 Barcelona.

21. Grenell G. Robert and Gabay Sabit "BIOLOGICAL FOUNDATIONS OF PSYCHIATRY" Vol. 2 New York 1976.
22. Kaplan I. Harold y Sadock J. Benjamin "COMPENDIO DE PSIQUIATRIA" 2a. Ed. Mallorca, España. 1987. Salvat editores.
23. Cardinali P. Daniel "MANUAL DE NEUROFISIOLOGIA" Madrid, España 1992. Editores Diaz de Santos.
24. Howard H. Goldman "PSIQUIATRIA GENERAL" 4a Ed. El Manual Moderno.
25. Flores Jesús Et.al. "FARMACOLOGÍA HUMANA" 3ª Ed. Masson, Barcelona España 1997.
26. Guyton Arthur C. "ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO Neurociencia Básica" 1989 Editorial Panamericana Buenos Aires.
27. Harrison Paul J. BRAIN, JOURNAL OF NEUROLOGY "The neuropathology of schizophrenia" Vol.122, No. 3-4 University Department of Pschiatry, Warneford Hospital, Oxford, UK.
28. Boletin "UNDERSTANDING ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS" National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD Research) Impreso por Bristol-Myers Squibb Co. and Otsuka Pharmaceuticals. April, 2003 USA.
29. Dr. Bachelard, H. S. "BIOQUIMICA DEL ENCÉFALO" Editorial El Manual Moderno 1976.
30. Goodman and Gilman "LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA" 9ª Ed. Vol. 1 Editorial McGraw-Hill 1996.

31. "ENCICLOPEDIA CONSULTA MEDICINA PARA TODOS" Editorial Codees S.A. 1964 Madrid, España. Tomo II, IV y VI.
32. Best Y Taylor "BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA" 10ª Edición. Editorial Médica Panamericana, México, D.F. 1982.
33. Pollack V. Charles "EMERGENCY MEDICINE CLINICS OF NORTH AMERICA PHARMACOLOGIC ADVANCES IN EMERGENCY MEDICINE" Vol. 18 No. 2 Año 2000 Mayo. USA.
34. Neal, M. J. "MEDICAL PHARMACOLOGY AT A GLANCE" 2a Ed. 1992 Blackwell Scientific Publications.
35. Trounce, R. John "MANUAL DE FARMACOLOGIA CLINICA" 13a Edición 1993 Interamericana Mc-Graw-Hill.
36. Naranjo, Plutarco "MANUAL DE FARMACOSOLOGIA" Reacciones indeseables por drogas. La prensa médica mexicana 1968.
37. Pedro Santo Ma. "MANEJO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON HEPATITIS VIRAL AGUDA A ,B Y C" Cuatlitlán, Izcalli 2000.
38. Freedman M. Alfred Et.Al. "COMPENDIO DE PSIQUIATRIA" Salvat Editores 1975 Barcelona, España.
39. Flores, Jesús "FARMACOLOGÍA HUMANA" 2ª Edición 1992 Barcelona, España. Masson-Salvat.
40. Casamadrid Mata Octavio R. "LA ATENCIÓN MÉDICA Y EL DERECHO SANITARIO" 1999 México, D.F. Ciencia y cultura latinoamericana.

41. Posada Galarza Ma. Eugenia R. Et. al. "MANUAL DE PRACTICAS DE FARMACIA HOSPITALARIA" F.E.S. Cuautitlán U.N.A.M. 1997.
42. "MÉDICO MODERNO" No. 7 Marzo de 2004.
43. "DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS" Edición 49. México 2003.
44. Gaceta UNAM COMUNIDAD No.14 10 de Agosto de 2004 pag. 17.
45. "DICCIONARIO TERMINOLÓGICO DE CIENCIAS MÉDICAS" Duodécima edición, Salvat Editores 1984.
46. EL UNIVERSAL lunes 18 de octubre de 2004 Misteriosa Conexión.
47. L.F. Vidal Encarnación Barrera "EL MÉTODO DÀDER PASO A PASO". Coordinador de Programas de Apoyo a pacientes Ponencia 11 de Agosto de 2005.
48. Garnica Portillo Rodrigo "ESQUIZOFRENIA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN LA PRÁCTICA MEDICA" México 1995.
49. Triptico ¿SABE USTED QUÉ ES LA ESQUIZOFRENIA? Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" Grupo de Autoayuda 2005
50. Bach, J.F. "INMUNOLOGÍA" Barcelona 1981.

## Paginas Electrónicas

51. [http://www.ssa.gob.mx/unidades/dgcs/sala\\_noticias/comunicados/2002-01-05-004-ESQUIZOFRENIA.htm](http://www.ssa.gob.mx/unidades/dgcs/sala_noticias/comunicados/2002-01-05-004-ESQUIZOFRENIA.htm)
52. <http://www.ashp.org>
53. <http://www.who.org>
54. [www.cofa.org.ar/esquizofrenia.htm](http://www.cofa.org.ar/esquizofrenia.htm) Jorge Luis Rovner
55. [www.iladiba.com](http://www.iladiba.com)
56. [www.farmacare.com](http://www.farmacare.com)
57. [www.salud.gob.mx/unidades/conadic/esquizo\\_cap6.htm](http://www.salud.gob.mx/unidades/conadic/esquizo_cap6.htm)
58. [www.lilly.com](http://www.lilly.com)
59. [www.innn.edu.mx/grupos\\_apoyo.html](http://www.innn.edu.mx/grupos_apoyo.html)

## 11. Análisis de Resultados

Las causas de la esquizofrenia son desconocidas a pesar de los numerosos e intensos estudios realizados al respecto, así como de las múltiples teorías propuestas.

Como se menciona en nuestro trabajo a lo largo del tiempo se han realizado diversas investigaciones en la búsqueda de la etiología y patología de la esquizofrenia; Huber y Nangy mencionaban que existe una dilatación del tercer ventrículo pero que debido a la variabilidad individual los estudios de éstos hallazgos no han sido consistentes, así, la búsqueda de una base anatómica ha llevado a estudiar alteraciones estructurales en el ámbito microscópico, macroscópico y ultraestructural.

En la Biología Genética no se han encontrado suficientes pruebas que muestren que el aspecto genético es la parte más relevante, por lo que se sugiere que el ambiente puede llevar a una persona a desarrollar la enfermedad si genéticamente está predispuesta.

Se ha observado que ciertas sustancias provocan síntomas parecidos a los que un paciente esquizofrénico presenta, por lo que Gaddum, Woolley y Shaw mencionan que es un déficit de transmisión serotonérgica sustentada en observaciones de síntomas sicóticos que se presentan después de la ingestión de LSD, siendo evidente que el LSD antagoniza la acción de la serotonina. Similar es la hipótesis de Randrup y Munkvad, la cuál refiere que la transmisión dopaminérgica es excesiva, ésto, basado en observaciones clínicas de personas que presentan psicosis por la ingesta de anfetaminas parecidas a las de personas esquizofrénicas.

Otra prueba que se encontró en apoyo de ésta hipótesis es que los agentes que aumentan las cantidades de catecolaminas en el cerebro aumentan los síntomas sicóticos. Pero por convincente que puede llegar a ser esta hipótesis, no se ha dilucidado todavía la naturaleza exacta del defecto subyacente del sistema de la dopamina. Por lo que muchos investigadores opinan que la hiperdopaminergia es simplemente, la expresión más evidente de otro defecto fisiopatológico que no se ha podido detectar, sin embargo debido a lo anterior el tratamiento que se ha llevado a cabo es únicamente controlando los síntomas.

A lo largo de los últimos 10 años los progresos científicos y tecnológicos del mundo moderno se reflejan en la salud mental de la población. Las nuevas alternativas de tratamiento para los pacientes con trastornos mentales han reducido considerablemente el periodo de hospitalización. La calidad de vida para aquellos que antes estaban condenados a una existencia dolorosa se ha elevado y ahora pueden desarrollarse casi de manera normal fuera de las instituciones.

Actualmente el manejo terapéutico se ha orientado hacia un conjunto de actividades que se conocen como tratamiento combinado psicológico, social y farmacológico. El tratamiento psicosocial fomenta la adecuación a las normas culturales y el desarrollo de estrategias que le permiten al paciente adaptarse a la sociedad. Por otro lado, el tratamiento farmacológico otorga resultados concretos eliminando o reduciendo la sintomatología y evitando las recaídas, por lo que es de suma importancia el papel del farmacéutico dispensando el medicamento, otorgando indicaciones y realizando las técnicas de seguimiento para optimizar la terapia farmacológica.

Como parte de ésta investigación visitamos una Institución de Salud Pública con la finalidad de conocer como se imparte actualmente la educación sanitaria en México, así como la técnica de seguimiento de la terapia del paciente esquizofrénico.

A lo largo de éstas visitas, observamos que mediante pláticas de grupo se intenta dar a conocer información médica y farmacológica, así como la ayuda que pueden brindar los familiares y amigos a los pacientes esquizofrénicos; sin embargo, por lo esporádicas que son éstas sesiones existen deficiencias en el conocimiento de la enfermedad por parte de la población afectada, aunado a que en nuestro servicio de salud no se cuenta con el profesional farmacéutico encargado de evaluar la terapia farmacológica, el proceso de recuperación de éstos pacientes se ve afectado, generando en la mayoría de los casos desesperación y frustración al no encontrar avances significativos en la calidad de vida del paciente.

Es por esto, que es muy importante que el farmacéutico se incorpore al sistema de salud, ya que como se trata de una enfermedad sintomática, el seguimiento farmacológico lograría mejores resultados en el manejo terapéutico de los pacientes esquizofrénicos.

## 12. Conclusiones

1.- A lo largo de estos últimos 10 años el manejo terapéutico en pacientes esquizofrénicos ha evolucionado de manera que mejoró la eficacia y seguridad del tratamiento de estos pacientes, haciendo uso de varios métodos: biológicos, psicológicos y sociológicos, llamado en conjunto tratamiento combinado.

2.- La atención farmacéutica realizada por el profesional farmacéutico como parte importante del manejo terapéutico busca y resuelve los problemas derivados del tratamiento farmacológico de los pacientes con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente, este resultado es la eliminación o reducción de la sintomatología del paciente.

3.- La educación sanitaria para los pacientes esquizofrénicos en algunas instituciones de salud de la Cd. de México es muy esporádica por lo que se puede decir que no es tan eficiente ya que no logra contestar todas las dudas de los participantes y además no existe seguimiento para lograr un conocimiento certero acerca de la esquizofrenia.

4.- En la ciudad de México se cuenta con una gran variedad de actividades que forman parte del tratamiento combinado y que ayuda a los pacientes a reintegrarse a la comunidad recuperando sus funciones educacionales u ocupacionales.

### 13. Bibliografía

1. E. Mutschler / H. Derendorf "BASIC PRINCIPLES AND THERAPEUTIC ASPECTS" 6th Edition. Medpharm Scientific Publishers 1995.
2. Elizabeth A. Rankin "QUICK REFERENCE FOR PSYCHOPHARMACOLOGY" Ed. Delmar 2000.
3. Harrison "PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA" Vol. 2, 12ª Edición Editorial Interamericana.
4. Herfindal T. Eric and Hirschman L. Joseph "CLINICAL PHARMACY AND THERAPEUTICS" The William and Wilkins Company. USA 1975.
5. Mutschler E. And Derendorf H. "DRUG ACTIONS BASIC PRINCIPLES AND THERAPEUTIC ASPECTS" 6th Edition Medpharm Scientific Publishers 1995.
6. Brian E. Leonard "FUNDAMENTALS OF PSYCHOPHARMACOLOGY" 1992.
7. Charles V. Pollack "EMERGENCY CLINICS OF NORTH AMERICA PHARMACOLOGY ADVANCES IN EMERGENCY MEDICINE" USA VOL 18 No.2, Mayo 2000.
8. AJHP "MANAGING PSYCHIATRIC DRUG THERAPY ACROSS THE CONTINUUM OF CARE: FOCUS ON THE SCHIZOPHRENIC PATIENT" Vol 59 Suplemente 5, Septiembre 2002.
9. Charles K. Hofling "TRATADO DE PSIQUIÁTRIA" 2ª Ed. Editorial Interamericana, México 1974.

10. Muray L. Barr and John A. Kiernan "EL SISTEMA NERVIOSO HUMANO" 5a Ed. Editorial Harla, México 1994.
11. Lloyd H. Smith and Samuel O. Thier "FISIOPATOLOGÍA PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD" 2a Ed. Editorial Panamericana 1988.
12. Guyton Arthur C. y Hall John E. "TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY" U.S.A. 1996.
13. Noback Charles R. et. al. "EL SISTEMA NERVIOSO INTRODUCCIÓN Y REPASO" 4a Edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill. México, D.F 1993.
14. Costanzo S. Linda "FISIOLOGIA" Mc Graw-Hill, México 2000.
15. West B. John "BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA" 11a Edición. Editorial Medica Panamericana 1986 Buenos Aires.
16. Cooper R. Jack Et. al. "LAS BASES BIOQUÍMICAS DE LA NEUROFARMACOLOGÍA" 2a Edición. Editorial El Manual Moderno 1984 México. D.F.
17. Chusid Joseph G. "NEUROANATOMIA CORRELATIVA Y NEUROLOGIA FUNCIONAL" 4a Edición. Editorial El Manual Moderno 1977 México, D.F.
18. Domarus A. V. "MEDICINA INTERNA" Editorial Marín 1978 México, D.F.
19. "HANDBOOK OF PHYSIOLOGY" Section 1: The Nervous System. Volume V. Higher Functions of the Brain, Part 2. American Physiology Society 1987.
20. Peters Gerd "NEUROLOGÍA CLÍNICA. Patología especial de las enfermedades del sistema nervioso central y periférico". Ed. Toray 1974 Barcelona.

21. Grenell G. Robert and Gabay Sabit "BIOLOGICAL FOUNDATIONS OF PSYCHIATRY" Vol. 2 New York 1976.
22. Kaplan I. Harold y Sadock J. Benjamin "COMPENDIO DE PSIQUIATRIA" 2a. Ed. Mallorca, España. 1987. Salvat editores.
23. Cardinali P. Daniel "MANUAL DE NEUROFISIOLOGIA" Madrid, España 1992. Editores Diaz de Santos.
24. Howard H. Goldman "PSIQUIATRIA GENERAL" 4a Ed. El Manual Moderno.
25. Flores Jesús Et.al. "FARMACOLOGÍA HUMANA" 3ª Ed. Masson, Barcelona España 1997.
26. Guyton Arthur C. "ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO Neurociencia Básica" 1989 Editorial Panamericana Buenos Aires.
27. Harrison Paul J. BRAIN, JOURNAL OF NEUROLOGY "The neuropathology of schizophrenia" Vol.122, No. 3-4 University Department of Pschiatry, Warneford Hospital, Oxford, UK.
28. Boletin "UNDERSTANDING ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS" National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD Research) Impreso por Bristol-Myers Squibb Co. and Otsuka Pharmaceuticals. April, 2003 USA.
29. Dr. Bachelard, H. S. "BIOQUIMICA DEL ENCÉFALO" Editorial El Manual Moderno 1976.
30. Goodman and Gilman "LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA" 9ª Ed. Vol. 1 Editorial McGraw-Hill 1996.

31. "ENCICLOPEDIA CONSULTA MEDICINA PARA TODOS" Editorial Codees S.A. 1964 Madrid, España. Tomo II, IV y VI.
32. Best Y Taylor "BASES FISIOLÓGICAS DE LA PRÁCTICA MÉDICA" 10ª Edición. Editorial Médica Panamericana, México, D.F. 1982.
33. Pollack V. Charles "EMERGENCY MEDICINE CLINICS OF NORTH AMERICA PHARMACOLOGIC ADVANCES IN EMERGENCY MEDICINE" Vol. 18 No. 2 Año 2000 Mayo. USA.
34. Neal, M. J. "MEDICAL PHARMACOLOGY AT A GLANCE" 2a Ed. 1992 Blackwell Scientific Publications.
35. Trounce, R. John "MANUAL DE FARMACOLOGIA CLINICA" 13a Edición 1993 Interamericana Mc-Graw-Hill.
36. Naranjo, Plutarco "MANUAL DE FARMACOSOLOGIA" Reacciones indeseables por drogas. La prensa médica mexicana 1968.
37. Pedro Santo Ma. "MANEJO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON HEPATITIS VIRAL AGUDA A ,B Y C" Cuatlitlán, Izcalli 2000.
38. Freedman M. Alfred Et.Al. "COMPENDIO DE PSIQUIATRIA" Salvat Editores 1975 Barcelona, España.
39. Flores, Jesús "FARMACOLOGÍA HUMANA" 2ª Edición 1992 Barcelona, España. Masson-Salvat.
40. Casamadrid Mata Octavio R. "LA ATENCIÓN MÉDICA Y EL DERECHO SANITARIO" 1999 México, D.F. Ciencia y cultura latinoamericana.

41. Posada Galarza Ma. Eugenia R. Et. al. "MANUAL DE PRACTICAS DE FARMACIA HOSPITALARIA" F.E.S. Cuautitlán U.N.A.M. 1997.
42. "MÉDICO MODERNO" No. 7 Marzo de 2004.
43. "DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS" Edición 49. México 2003.
44. Gaceta UNAM COMUNIDAD No.14 10 de Agosto de 2004 pag. 17.
45. "DICCIONARIO TERMINOLÓGICO DE CIENCIAS MÉDICAS" Duodécima edición, Salvat Editores 1984.
46. EL UNIVERSAL lunes 18 de octubre de 2004 Misteriosa Conexión.
47. L.F. Vidal Encarnación Barrera "EL MÉTODO DÀDER PASO A PASO". Coordinador de Programas de Apoyo a pacientes Ponencia 11 de Agosto de 2005.
48. Garnica Portillo Rodrigo "ESQUIZOFRENIA DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN LA PRÁCTICA MEDICA" México 1995.
49. Triptico ¿SABE USTED QUÉ ES LA ESQUIZOFRENIA? Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" Grupo de Autoayuda 2005
50. Bach, J.F. "INMUNOLOGÍA" Barcelona 1981.

## Paginas Electrónicas

51. [http://www.ssa.gob.mx/unidades/dgcs/sala\\_noticias/comunicados/2002-01-05-004-ESQUIZOFRENIA.htm](http://www.ssa.gob.mx/unidades/dgcs/sala_noticias/comunicados/2002-01-05-004-ESQUIZOFRENIA.htm)
52. <http://www.ashp.org>
53. <http://www.who.org>
54. [www.cofa.org.ar/esquizofrenia.htm](http://www.cofa.org.ar/esquizofrenia.htm) Jorge Luis Rovner
55. [www.iladiba.com](http://www.iladiba.com)
56. [www.farmacare.com](http://www.farmacare.com)
57. [www.salud.gob.mx/unidades/conadic/esquizo\\_cap6.htm](http://www.salud.gob.mx/unidades/conadic/esquizo_cap6.htm)
58. [www.lilly.com](http://www.lilly.com)
59. [www.innn.edu.mx/grupos\\_apoyo.html](http://www.innn.edu.mx/grupos_apoyo.html)