

Etiopatogenia, síntomas y tratamiento de la esquizofrenia

JOSÉ ANTONIO LOZANO

Farmacéutico comunitario. Máster en Información y Consejo Sanitario en la Oficina de Farmacia.



Aun teniendo una base genética, son múltiples los factores que influyen en la aparición de la esquizofrenia, como los biológicos y los de índole psicosocial y ambiental. Sus síntomas van desde los trastornos del pensamiento a los de percepción, pasando por las alteraciones emocionales, los delirios e incluso la conducta violenta. En el presente trabajo se aborda la etiopatogenia, los síntomas y el tratamiento de la esquizofrenia, una enfermedad que afecta a un 1% de la población mundial.

El cerebro y la mente son tan fundamentales para la actividad del hombre que sus enfermedades han preocupado a la humanidad desde hace milenios. Aparecen ya síndromes que podemos identificar como formas de psicosis en las obras de teatro de Eurípides y en los escritos de Hipócrates. La

enfermedad a la que hoy día denominamos «esquizofrenia» fue descrita por primera vez de una forma ampliamente aceptada a finales del siglo XIX con la denominación de «demencia precoz» en los escritos de Emil Kraepelin. Su formulación la distinguía de la enfermedad maniacodepresiva y de la

demencia del anciano, a la que más tarde denominó enfermedad de Alzheimer después de que la neuropatología del trastorno fuera descrita por su íntimo amigo y colega, Alois Alzheimer. La depresión maníaca podría empezar a una edad temprana pero tenía un curso intermitente, mientras que la

demencia de Alzheimer se caracterizaba también por un deterioro cognitivo y social crónico pero empezaba a una edad más avanzada. A comienzos del siglo XX, Bleuler se mostró en desacuerdo con el énfasis que ponía Kraepelin en la cronicidad del trastorno y le dio el nuevo nombre de «esquizofrenia» para poner de relieve el hecho de que en esta enfermedad se producía una grave fragmentación del pensamiento y la personalidad (esquizo: dividido, frenia: mente).

La esquizofrenia tiene una prevalencia vital de aproximadamente el 1% y se piensa que en su génesis, partiendo de una vulnerabilidad genética, influyen factores biológicos y otros factores de índole psicosocial y ambiental.

Etiopatogenia

No existe un factor etiológico único en la esquizofrenia, sino que su aparición depende de factores que afectan el genotipo y el fenotipo. En este sentido, se admite una predisposición genética a la adquisición de determinadas alteraciones de la estructura y el funcionamiento del sistema neuroendocrino que condicionan una vulnerabilidad al estrés. Se acepta también que el mecanismo de defensa que el niño adquiere desde su primera infancia en relación con las personas más significativas de su entorno le permite modular, de forma más o menos adecuada, los estímulos exteriores. Los acontecimientos vitales estresantes se hallan contrarrestados por los mecanismos de apoyo comunitario (familia, redes sociales). Sólo cuando sobrepasan a éstos se hace necesaria la intervención de los mecanismos de defensa que, si no son suficientes, obligan a entrar en acción a los sistemas biológicos de adaptación. Cuando una fragilidad heredada de estos sistemas biológicos les hace incapaces de contrarrestar los estímulos estresantes se produce la esquizofrenia.

Factores genéticos

Los primeros indicios de la heredabilidad de la esquizofrenia surgie-

ron de los estudios de prevalencia que demostraron que, si el riesgo de padecimiento del trastorno es en la población general del 0,2-2%, en los padres de enfermos es del 2-12%, en los hermanos (incluidos los gemelos dicigotos) del 8-18% y en los gemelos monocigotos alcanza en algunas muestras el 86%. La concordancia entre hermanos no puede explicarse sólo por la influencia de una supuesta acción educativa nociva similar de los padres puesto que la concordancia en los gemelos monocigotos criados separados es muy elevada (77,6% en un estudio de Kallman). Sin embargo, el hecho de que esta concordancia sea superior en los criados conjuntamente (91,5%) subraya también la importancia cocausal de la interacción con los padres.

No existe un factor
etiológico único
en la esquizofrenia,
sino que su aparición
depende de factores
que afectan el genotipo
y el fenotipo

Las investigaciones genéticas parecen confirmar que la esquizofrenia es un trastorno poligénico. Estudios recientes que detectaban alteraciones en el brazo corto del cromosoma 5 (trisomía o polimorfismo) no han podido ser reproducidos. Sin embargo, es sugestivo que el gen responsable de los receptores dopaminérgicos D₁ se encuentre precisamente en el cromosoma 5.

Alteraciones encefálicas

Aunque algunos estudios son contradictorios, investigaciones *post-mortem* han confirmado los hallazgos macroscópicos de una atrofia cerebral con preferencia frontal y,

microscópicamente se han confirmado los hallazgos de diversos dimorfismos. *In vivo* se ha hallado, con tomografía computarizada y resonancia magnética, dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, aumento de los surcos corticales y atrofia cerebelosa que preceden a menudo a las alteraciones clínicas. Se ha descrito, con la práctica de resonancia magnética, la reducción del tamaño de los lóbulos frontales y del cuerpo calloso y también, el aumento de *Septum pellucidum*, pero estos hallazgos necesitan comprobaciones posteriores. Los estudios de circulación sanguínea regional con ¹³³Xe indican hipofunción de los lóbulos frontales en la esquizofrenia.

Alteraciones bioquímicas

Durante los últimos años se han encontrado numerosas alteraciones metabólicas no siempre confirmadas. Se ha aislado una globulina alfa₂ (el factor proteínico plasmático) que interfiere en la conversión de la glucosa en ácido pirúvico y aumenta la permeabilidad celular, condicionando una acumulación de triptófano celular, aunque esta proteína se ha encontrado también en personas normales. El hallazgo en cerebros de cadáveres de una sustancia (taraxeína) que inyectada en individuos normales producía algunos síntomas semejantes a los de la esquizofrenia no se confirmó en estudios posteriores. Diversos autores han postulado la existencia de un trastorno general del metabolismo, como una deficiencia de nicotinamida-adenina-dinucleótido (NAD) y una alteración de la transmetilación. Otros han propuesto trastornos más delimitados en el metabolismo del triptófano y la fenilalanina. Con referencia a esta última, se ha indicado el papel patógeno de algunos de sus metabolitos anormales (fundamentalmente la dimetoxifenilatilamina o DMPEA) o alteraciones cuantitativas de los metabolitos normales noradrenalina y dopamina.

El descubrimiento de que la administración de levodopa y amfetaminas (que aumentan la dopamina) agrava los síntomas de la esquizofrenia y que los neurolépti-

cos, que mejoran cierto número de esos síntomas, antagonizan algunos de los efectos de la dopamina dio lugar a la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia. Sin embargo, la ausencia de alteraciones en la concentración de la monoaminoxidasa (MAO) y metabolitos de la dopamina como el ácido homoválínico (HVA) hizo que se pensara en que la alteración (más que en la concentración de la dopamina) podría residir en la hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos. Con todo, se observó también que en distintos esquizofrénicos el comportamiento del sistema dopaminérgico era diferente en situación basal y tras la administración de un neuroléptico. En este sentido se llegó a diferenciar tres tipos de respuesta que tendrían valor predictivo respecto a la evolución espontánea del trastorno y su respuesta al tratamiento.

Factores psicológicos

Diferentes estudios psicológicos han confirmado los trabajos clásicos que postulaban la existencia de alteraciones de la atención, la percepción y la cognición en los esquizofrénicos. Así, se ha demostrado que presentan un mayor tiempo de reacción y que tienden a distraerse por estímulos irrelevantes. Se ha puesto también de manifiesto una respuesta psicogalvánica en reposo aumentada, una respuesta excesiva al estrés, la adquisición rápida de respuestas condicionadas y una excesiva reacción de generalización de estímulos. Todo ello hizo pensar en una excesiva predisposición al estrés de los esquizofrénicos. Se postuló que cierta dificultad en el filtro de los estímulos les inclinaría a controlarlos mediante el aislamiento social.

Investigaciones recientes han demostrado alteraciones neuropsicológicas en esquizofrénicos que pueden considerarse como «marcadores» del trastorno: disfunción en los movimientos oculares, aparición de potenciales cerebrales relacionados con algunos sucesos y alteraciones en pruebas de atención e información.

Desde el punto de vista psicoanalítico se ha sugerido que deter-

minados trastornos constitucionales en las funciones nerviosas superiores alteran las funciones yoicas del niño (hipersensibilidad a los aportes sensoriales, aumento de las pulsiones agresivas) que alteran la relación temprana madre/bebé. Se han descrito madres esquizofrénicas (agresivas, rechazantes, inseguras o hiperprotectoras), padres inadecuados (pasivos, amenazantes), malas relaciones en la pareja de los padres (cisma marital, divorcio emocional) o comunicación inadecuada (doble vínculo). Sin embargo, estos datos no han podido comprobarse en diseños rigurosos, o bien, cuando se han detectado alteraciones, no han podido determinarse si eran la causa o el efecto de las alteraciones del paciente esquizofrénico.

Diferentes estudios psicológicos han confirmado los trabajos clásicos que postulaban la existencia de alteraciones de la atención, la percepción y la cognición en los esquizofrénicos

Factores socioculturales

Varias investigaciones habían señalado factores que influían sobre la incidencia: socioeconómicos (pobreza, densidad de la población y desorganización social) y culturales (migración, cambio cultural e industrialización). Sin embargo, estudios más recientes no han confirmado que el sexo, la raza, la educación o el lugar de residencia desempeñen un papel epidemiológico significativo.

Síntomas y signos

Trastorno del pensamiento

El pensamiento claro y dirigido a objetivos se vuelve cada vez más

difícil tal y como se refleja en el habla difusa o vaga y circunstancial. Se producen cambios súbitos e incomprensibles del individuo y evidentes lagunas en los razonamientos debido a la distracción por asociaciones marginales, y a que el simbolismo privado del paciente determina su pensamiento tanto como lo hace la lógica normal. La frase «siempre he creído en la bondad de la humanidad, pero sé que no soy una mujer porque tengo una nuez de Adán» parece sin sentido. No obstante, el paciente que dijo esta frase sufría dudas sobre su identidad sexual y creía que en su interior se estaba librando una batalla entre el bien y el mal; su identificación implícita de mujer con mal, el cambio de humanidad a mujer (presumiblemente debido a la palabra «humano = hombre»), la búsqueda de seguridad escogiendo una diferencia sexual menor debido a su simbolismo y la condensación de los temas, ilustran la alteración esquizofrénica del pensamiento. Algunos esquizofrénicos refieren una detención del pensamiento (bloqueo del pensamiento) o pueden afirmar que sus pensamientos se difunden o son compartidos con otras personas; la interpretación delirante de estas experiencias conduce a la creencia de que sus mentes están controladas por agentes externos. En muchos pacientes esquizofrénicos enfermos durante largo tiempo puede observarse un empobrecimiento del pensamiento.

Cambios emocionales (afectos)

Los cambios emocionales más característicos son el aplanamiento y la inadecuación (incongruencia) de los afectos, los cuales son evidentes y no pueden pasarse fácilmente por alto en los casos graves. Un aplanamiento y una incongruencia leves pueden ser difíciles de evaluar, dado que su valoración es subjetiva y, en consecuencia, poco fiable. Puede producirse cualquier alteración del humor (depresión, excitación, ansiedad o exaltación) y en la esquizofrenia aguda es frecuente la perplejidad.

Trastornos de la percepción

Las alucinaciones más frecuentes son las auditivas, pero pueden producirse alucinaciones visuales, táctiles (incluyendo sensaciones sexuales), olfativas y gustativas. Las alucinaciones auditivas oscilan desde sonidos silbantes, silbidos o sonidos de maquinaria a un rumor de voces indirectas o a conversaciones claras complejas. Las alucinaciones auditivas se pueden producir en muchas enfermedades, pero ciertos tipos, especialmente las que consisten en comentarios sobre acciones del paciente o voces que hablan sobre él, sugieren claramente esquizofrenia.

Delirios

Son frecuentes los delirios de persecución, así como los que implican ideas hipocondríacas o religiosas, celos e identidad sexual (particularmente homosexualidad). Son frecuentes los delirios de grandeza, a menudo también presentes en otras enfermedades como la fase maníaca de la psicosis maniaco-depresiva. Interpretaciones delirantes de experiencias extrañas, como bloqueo o emisión de pensamiento y despersonalización, pueden llevar al paciente a creer que se está produciendo telepatía, que un tipo de dispositivo mecánico está registrando sus pensamientos o conversaciones o que está bajo control de un agente externo. El paciente puede desarrollar súbitamente un sistema delirante que explique en un estallido toda la sucesión de acontecimientos precedentes confusos que consideraba con una sospecha mal definida, perplejidad o un inexplicable sentimiento de amenaza. Este tipo de delirio, casi invariablemente diagnóstico de esquizofrenia, puede convencer al paciente de su especial significado, de que es un Mesías o una víctima inocente en el centro de la conspiración o proporcionar explicaciones sólidas e inamovibles de sus experiencias previas. El sistema delirante puede parecer iluminador al paciente, pero es desconcertante e incomprensible para el resto.

Signos catatónicos

Las alteraciones del movimiento oscilan entre una hiperactividad y

Tabla 1. Efectos extrapiramidales de los antipsicóticos

<p>Reacciones agudas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acatisia - Reacciones distónicas agudas - Parkinsonismo <p>Reacciones extrapiramidales tardías</p> <ul style="list-style-type: none"> Discinesia tardía

una excitación notable hasta un retardo pronunciado e, incluso, estupor con mutismo. El paciente puede adoptar posiciones extrañas (crucifijo o cabeza elevada a varios cm de la almohada) durante períodos prolongados. Ocasionalmente se observa un negativismo extremo u obediencia automática. Son más frecuentes los manierismos, como marcha a pasos cortos, muecas o enfatización de movimientos normales; gracias a la quimioterapia y la mejoría del tratamiento individual, los síntomas catatónicos severos son cada vez más raros. También se observan signos catatónicos en pacientes con enfermedad cerebral orgánica (intoxicación por CO, neoplasias cerebrales).

Conducta violenta

Aunque las amenazas de violencia e incluso las explosiones agresivas menores sean comunes en estados esquizofrénicos agudos, es infrecuente la conducta peligrosa que se produce cuando el paciente obedece órdenes o ataca a sus perseguidores. Ocasionalmente, puede producirse violencia grotesca, con automutilación (a menudo de órganos sexuales) o ataques asesinos. El matricidio, la forma más rara de asesinato, así como el filicidio son la mayoría de las veces perpetrados por esquizofrénicos. Pacientes esquizofrénicos crónicos pueden cometer crímenes menores. El riesgo de suicidio está aumentado en todas las fases de la enfermedad esquizofrénica.

Además de la conducta violenta asociada con el estado psicótico (incluso enfermedad cerebral orgánica) existen individuos con trastornos de personalidad, incluyendo el tipo esquizoide o esquizotípico, que quedan gravemente aislados, deprimidos y paranoides y pueden

buscar la resolución de sus dificultades en un acto de agresión (ataque físico, asesinato, homicidio) contra alguien a quien perciben como única fuente de su estado abyecto. Generalmente, la víctima es alguien con autoridad (padre, maestro, ídolo popular o líder político prominente), la novia, el cónyuge o un hijo. En su pensamiento atormentado, estos pacientes parecen buscar reconocimiento, amor y honor por su acto heroico, pero al mismo tiempo parecen esperar y dar la bienvenida a la muerte como castigo y escapatoria.

Síntomas inespecíficos

El aislamiento de la realidad externa y el fracaso para coordinar los impulsos internos son hallazgos frecuentes. Puede existir anormalidad en la actividad psicomotriz (balanceo al caminar, respuestas motoras peculiares o inmovilidad). El paciente aparece a menudo perplejo, excéntricamente vestido y ataviado y desarreglado. Es común la pobreza del habla y a menudo hay una conducta ritual asociada a un pensamiento mágico. El paciente puede estar deprimido y exhibir ansiedad, ira o una combinación de ambas. Pueden existir ideas de referencia y preocupaciones hipocondríacas. Raramente durante un período de excitación puede encontrarse un paciente confuso o desorientado, pero generalmente no existe una alteración significativa del nivel de conciencia.

Tratamiento

La introducción en terapéutica de la clorpromazina en 1952 inauguró una nueva era en el manejo del paciente psicótico. En ese año se demostró que un producto derivado de las fenotiazidas, la clorpromazina, exhibía una acción favorable sobre las manifestaciones alucinatorias y delirantes de la esquizofrenia, así como sobre diversos estados de agitación, en especial la agitación maníaca. Los efectos espectaculares de este nuevo medicamento abrieron la puerta a una nueva era en la terapéutica psiquiátrica, que pasó a denominarse psicofarmacología. Este hecho

Tabla 2. Principales antipsicóticos

Medicamento	Sedación	Efectos extrapiramidales	Efectos anticolinérgicos	Hipotensión ortostática
Fenotiazidas				
Clorpromazina	***	.	***	***
Flufenazina	.	***	.	.
Levomepromazina	***	.	***	***
Perfenazina	**	**	**	.
Pipotiazina	.	.	***	***
Tioproperazina	.	***	.	.
Tioridazina	**	.	***	***
Trifluoperazina	.	***	.	.
Butirofenonas				
Haloperidol	.	***	.	.
Tioxantenos				
Zuclopentixol	***	***	.	.
Ortopramidas				
Sulpirida	.	**	.	.
Tiaprida
Dibenzoxazepinas				
Loxapina
Difenilbutilpiperidinos				
Pimozida

constituyó una verdadera revolución, tanto desde el punto de vista médico como social en el manejo de la esquizofrenia, pudiéndose pasar de realizar un tratamiento fundamentalmente hospitalario a poder tratar a estos pacientes a nivel ambulatorio.

Pese a ello, el tratamiento de la esquizofrenia conlleva enormes problemas desde el punto de vista clínico. Por un lado, a la gravedad y complejidad del trastorno psicótico se le añade la necesidad de integrar y dirigir componentes biológicos, psicosociales y ambientales, que influyen de forma importante sobre la enfermedad.

A los agentes antipsicóticos se les ha denominado también como neurolepticos o tranquilizantes mayores; esta última denominación además de inapropiada, ha sido abandonada actualmente. El término neuroleptico fue acuñado para diferenciar la clorpromazina del grupo de agentes sedantes e hipnóticos como los barbitúricos, también conocidos en la época con el nombre de atarácicos. En la actualidad, el término neuroleptico está siendo sustituido por la terminología de agentes antipsicóticos, reser-

vándose la palabra neuroleptico para aquellos agentes que poseen efectos de tipo extrapiramidal.

Se ha pensado durante muchos años que el bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂ era el mecanismo común y único que explicaba la acción antipsicótica y los efectos secundarios extrapiramidales. Los cuadros extrapiramidales se consideran consecuencia de la acción farmacológica y, por tanto, inevitables.

Sin embargo, hay una serie de hechos que no encajan en la hipótesis exclusivamente dopaminérgica de la etiología y el tratamiento de la esquizofrenia. Los principales son los siguientes:

- Un porcentaje relativamente alto de los pacientes (20%) es refractario al tratamiento con bloqueantes dopaminérgicos.

- Los llamados síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, desorden del pensamiento) responden al tratamiento antipsicótico mucho mejor que los síntomas negativos (aislamiento social, inhibición afectiva, descuido personal).

- No hay correlación entre potencia antipsicótica y capacidad de producir efectos extrapiramidales.

Ha sido esta última circunstancia, concretamente la experiencia con la clozapina, la que ha llevado a considerar que la teoría dopaminérgica refleja un mecanismo común, pero no único, de los desórdenes esquizofrénicos y que hay al menos un segundo componente sobre el que puede influirse por bloqueo de receptores de serotonina.

A su vez, esto ha conducido a la clasificación de los antipsicóticos en típicos y atípicos. La denominación no es afortunada y a la impresión conceptual se añade además la imprecisión de los criterios de clasificación.

En su forma más simple, es atípico el medicamento que tiene acción antipsicótica sin producir reacciones extrapiramidales. Pero aceptar esta definición tan simple puede llevarnos a clasificar como atípicos la tioridazina, las ortopramidas o la pimozida, y lo único que se conseguiría es dividir el muy heterogéneo grupo actual en dos subgrupos no menos heterogéneos.

En su forma
más simple, es atípico
el medicamento
que tiene acción
antipsicótica
sin producir reacciones
extrapiramidales

Se clasifican como atípicos los antipsicóticos que se caracterizan por bloquear simultáneamente los receptores dopaminérgicos D₂ y los receptores serotoninérgicos 5HT₂ y de los que cabe esperar:

- Efectos extrapiramidales mínimos o nulos.
- Acción sobre síntomas negativos de la esquizofrenia (además de sobre los positivos).
- Un grado significativo de eficacia en cuadros refractarios a los antipsicóticos típicos.

Antipsicóticos típicos

La eficacia terapéutica de todos los antipsicóticos tradicionales es casi la misma. Cada paciente responde

mejor a unos medicamentos que a otros, pero la variabilidad individual no se traduce en diferencias en los porcentajes globales de respuesta a cada fármaco.

Sin embargo, hay diferencias importantes en el perfil de reacciones adversas. Desde el punto de vista clínico, los dos efectos más importantes son las reacciones extrapiramidales y la sedación. Algo menos importantes son los efectos anticolinérgicos y la hipotensión ortostática.

Los efectos secundarios extrapiramidales constituyen, junto con la falta de respuesta, los principales factores limitantes de los tratamientos antipsicóticos (tabla 1).

Los antipsicóticos con alto poder

**El descubrimiento
de las propiedades
atípicas de la clozapina
fue casual y accidentado,
pero ha servido de
modelo para el desarrollo
de una serie de nuevos
antipsicóticos**

sedante son útiles sobre todo en enfermos agitados o violentos, y deben ser evitados en los casos donde interese el mantenimiento de la actividad diaria normal. En cualquier caso, es la acción específicamente antipsicótica y no una reacción sedante, la que garantiza el control a largo plazo de los enfermos. Por tanto, la sedación sólo tiene un verdadero interés en la fase inicial del tratamiento de cuadros agudos (que son, por otra parte, los que responden mejor a la terapia antipsicótica: los enfermos crónicos retraídos son más difíciles de tratar).

La tabla 2 es una lista de los principales antipsicóticos típicos, con una estimación de la incidencia de los cuatro efectos secundarios más importantes.

Otra clasificación utilizada a veces es la que distingue entre antipsicóticos de baja potencia (dosis del orden de 50 mg: clorpromazina, tioridazina) y de alta potencia (dosis de 1-2 mg: haloperidol, flufenazina,

trifluoperazina). La potencia no es significativa porque las dosis se ajustan para conseguir en cualquier caso el efecto deseado, pero la clasificación tiene un cierto valor porque los antipsicóticos de baja potencia suelen tener acción sedante elevada y bajo potencial de reacciones extrapiramidales, mientras que los de alta potencia son poco sedantes pero con alta incidencia de efectos extrapiramidales.

Antipsicóticos atípicos

La clozapina es el medicamento que, por sus especiales características, ha dado origen al grupo: tiene una eficacia muy alta, que incluye las esquizofrenias resistentes a los antipsicóticos típicos (responden el 30-50%), y apenas producen efectos extrapiramidales. El importante inconveniente es que puede producir neutropenia o agranulocitosis.

La clozapina se usa exclusivamente en casos resistentes al tratamiento convencional, o con cuadros extrapiramidales severos, que contraindican otro tratamiento. Es un medicamento de uso restringido que sólo puede ser prescrito por especialistas haciendo controles hematológicos periódicos, cuyos resultados deben reseñarse en una cartilla especial que debe ser presentada para la dispensación del medicamento.

El descubrimiento de las propiedades atípicas de la clozapina fue casual y accidentado, pero ha servido de modelo para el desarrollo de una serie de nuevos antipsicóticos. De momento hay tres disponibles: la risperidona, la olanzapina y el sertindol. Estos fármacos cumplen la definición de antipsicóticos atípicos, ya que bloquean los receptores D_2 y $5-HT_2$, tienen eficacia en los síntomas negativos de la esquizofrenia y en cuadros resistentes al tratamiento convencional; los efectos extrapiramidales aparecen a dosis algo más altas que las terapéuticas (con más de 6 mg/día de risperidona o más de 10-15 mg/día de olanzapina). Pero dentro de esta semejanza básica hay bastantes diferencias entre los miembros del grupo. Una importante es que, a diferencia de la clozapina, los nuevos antipsicóticos atípicos no parecen tener efectos adversos hematológicos. □