

La esquizofrenia y la farmacoterapia antipsicótica

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: clasificación y aspectos clínicos

III. Etiopatogenia

- Hipótesis dopaminérgica
- Hipótesis gabaérgica
- Hipótesis serotoninérgica
- Hipótesis glutamatérgica
- Hipótesis del neurodesarrollo

IV. Epidemiología

V. Tratamiento

- Antipsicóticos típicos
- Antipsicóticos atípicos
- Otros antipsicóticos
- Líneas de investigación en nuevos tratamientos
- Tratamiento no farmacológico

VI. El papel asistencial del farmacéutico

VII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave de heterogénea presentación que interfiere en el desempeño global de la persona que la padece. A pesar de que su prevalencia es notablemente menor que la de otros problemas de salud mental, como la depresión o los trastornos de ansiedad, el impacto que provoca la enfermedad a nivel individual y social es significativo. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud destaca que las personas que padecen esquizofrenia sufren a menudo un estigma que provoca exclusión social y discriminación. Con el objetivo de concienciar acerca de la importancia del apoyo a las personas que padecen problemas de salud mental, cada 10 de octubre se celebra el **Día Mundial de la Salud Mental**, que en 2023 tiene por lema «La salud mental es un derecho humano universal».

El debut clínico de la esquizofrenia suele ocurrir en la adolescencia o en adultos jóvenes, especialmente entre los varones, a quienes afecta en mayor medida (prevalencia de 0,45% vs. 0,29% en mujeres); sin embargo, en las mujeres se observa un incremento de la incidencia a partir de los 50 años. Las manifestaciones clínicas características incluyen síntomas positivos (como delirios, alucinaciones, agresividad en algunos casos), síntomas negativos (anhedonia, desinterés social, aplanamiento afectivo), síntomas cognitivos que afectan a la atención y a la memoria, y síntomas afectivos como ansiedad o agitación. La causa de la enfermedad no se conoce, pero se acepta su carácter multifactorial, en el que participan factores ambientales pre-, peri- y posnatales, factores genéticos, sociales y una desestructuración de los circuitos neuronales o de las áreas cerebrales.

Todos los tratamientos antipsicóticos disponibles interactúan con las vías dopaminérgicas cerebrales, por lo que se ha asumido como hipótesis principal que la disfunción

dopaminérgica es fundamental para la aparición de la esquizofrenia. Sin embargo, se han observado alteraciones en otros circuitos y neurotransmisores, como el glutamato, la serotonina, el GABA o los cannabinoides endógenos, que provocarían una afectación global del funcionamiento cerebral. En todo caso, el uso de fármacos antipsicóticos constituye la principal línea de tratamiento de la esquizofrenia. Generalmente, estos se dividen en típicos o de primera generación y atípicos o de segunda generación. Los primeros actúan fundamentalmente como antagonistas de los receptores D₂ de la dopamina, mientras que el mecanismo de acción principal –aunque no exclusivo– de los segundos es el antagonismo de los receptores 5-HT₂ de la serotonina. Además, las terapias psicoeducativas y cognitivo-conductuales han mostrado eficacia en combinación con el tratamiento farmacológico en la mejora del desempeño sociolaboral y en la funcionalidad global de los pacientes.

El Consejo General de Colegios Farmacéuticos se une a la reivindicación del derecho a la salud mental y, a través de este informe técnico centrado en la esquizofrenia, pone de manifiesto la importante función que los farmacéuticos desarrollan para favorecer el control de los síntomas de esta enfermedad y mejorar la salud de las personas que la padecen. De manera específica, la adherencia al tratamiento es un problema de especial relevancia en estos pacientes, por lo que la acción del fármaco a este respecto resulta fundamental. Además, la labor de educación sanitaria ejercida por el farmacéutico puede ayudar a mejorar la calidad de vida incidiendo en el control de hábitos perjudiciales para la salud, como el consumo de tabaco y alcohol, muy frecuentes en las personas con esquizofrenia, y en el manejo de comorbilidades como la obesidad y la diabetes, que pueden ser un efecto adverso común de los fármacos antipsicóticos.

INTRODUCCIÓN: CLASIFICACIÓN Y ASPECTOS CLÍNICOS

La **esquizofrenia** es una enfermedad mental grave que puede presentarse de muy diversas formas clínicas. La palabra esquizofrenia resulta de la unión de las palabras griegas “σχίζειν” *schízein*, que significa escindir o dividir, y “φρενός” *phrenós*, que significa mente o razón. Eugen Bleuler, el psiquiatra que acuñó el término, pretendía denotar así la aparente disociación que se produce en esta enfermedad entre las distintas funciones mentales.

Hasta la publicación en 2013 de la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5, por sus siglas en inglés) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, la esquizofrenia se consideraba dividida en cinco subtipos (paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual). El DSM-5, y posteriormente la clasificación CIE-11¹, han eliminado estos subtipos al estimar que su utilidad diagnóstica y su validez son limitadas, por lo que han pasado a englobarlos dentro de una categoría amplia denominada *trastornos del espectro de la esquizofrenia*, introduciendo así el matiz de que, al margen de unos signos y síntomas característicos, la heterogeneidad de las manifestaciones que se observan en los pacientes hace complicado establecer con precisión unos rasgos prototípicos de una variante específica de la enfermedad. A pesar de que la definición de la esquizofrenia ha tendido a armonizarse en las citadas clasificaciones, todavía se encuentran diferencias entre ambas en lo referente al diagnóstico según factores como la duración de los síntomas o la alteración de la funcionalidad (Valle, 2020).

Las manifestaciones clínicas más destacadas de la esquizofrenia según el DSM-5 son:

- Delirios: creencias fijas e irrefutables a la lógica.
- Alucinaciones: percepciones sensoriales sin la presencia de estímulo externo.
- Pensamiento y lenguaje desorganizado: cambios bruscos en la temática, asociaciones laxas o discurso ininteligible.
- Comportamiento motor desorganizado o anómalo: resistencia a llevar a cabo instrucciones, mutismo, agitación, posturas o movimientos inapropiados o extravagantes, etc.
- Síntomas negativos: expresión emocional disminuida, falta de iniciativa, incapacidad para disfrutar y disminución del interés social.

Los síntomas comunes de la enfermedad (**Tabla 1**) incluyen distorsiones y alteraciones de la percepción, el afecto, la cognición y el comportamiento, pero ninguno de ellos permite por sí solo establecer el diagnóstico, sino que este se establece sobre la base de un conjunto de signos y síntomas (**Tabla 2**) persistentes en el tiempo (más de 6 meses) que se asocian también a un deterioro en el funcionamiento laboral y social y a una pérdida en la autonomía del paciente. A pesar de que el inicio de los síntomas de la esquizofrenia suele producirse durante la adolescencia o en adultos jóvenes, una proporción importante de pacientes comienza a presentar síntomas después de los 40 años, sin que existan datos consistentes sobre signos y síntomas esencialmente distintos a los de los casos de inicio más precoz (Suen *et al.*, 2019).

¹ CIE-11 es la undécima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades, una clasificación normalizada elaborada por la

Organización Mundial de la Salud que establece un sistema de codificación de las enfermedades.

Dimensión sintomática	Síntomas
Síntomas positivos	Delirios, alucinaciones, conducta extravagante, agresividad, desorganización, catatonía.
Síntomas negativos	Anhedonia, abulia, desinterés social, aplanamiento afectivo, alogia.
Síntomas afectivos	Disforia, depresión, desesperanza, ansiedad, agitación.
Síntomas cognitivos	Atención, memoria, capacidad ejecutiva.

Tabla 1. Modelo dimensional sintomático en esquizofrenia. Tomada de (De Matteis *et al.*, 2019).

Área	Criterios diagnósticos
Síntomas característicos	Dos o más de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito), incluyendo al menos uno de los tres primeros: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ideas delirantes. 2. Alucinaciones. 3. Lenguaje desorganizado. 4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado. 5. Síntomas negativos.
Impacto funcional	Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, uno o más ámbitos principales de la funcionalidad normal (trabajo, relaciones interpersonales, autocuidado, etc.) están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o fracasa el desarrollo del nivel esperado cuando el inicio es en la infancia o adolescencia).
Duración	Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este periodo de 6 meses debe incluir al menos un mes de síntomas que cumplan el criterio A (fase activa) y puede incluir los periodos de síntomas prodrómicos o residuales.
Exclusiones	- Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo (trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas). - El trastorno no puede atribuirse al consumo de sustancias o a otra enfermedad.
Relación con el espectro autista	Si existe historia de trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación desde la infancia, el diagnóstico de esquizofrenia solo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones se mantienen durante al menos un mes (o menos si se han tratado con éxito).

Tabla 2. Criterios diagnósticos de esquizofrenia, adaptados de DSM-5. Tomada de (De Matteis *et al.*, 2019).

Además de la esquizofrenia, se consideran **trastornos del espectro de la esquizofrenia** los siguientes:

- *Trastorno esquizotípico de la personalidad*: los pacientes presentan un patrón generalizado de alteraciones sociales e interpersonales desde la niñez o adolescencia. Son características las distorsiones cognitivas y el comportamiento excéntrico.

- *Trastorno delirante*: cuando hay presencia de delirios sin otros síntomas psicóticos, con una duración de al menos 1 mes. Existen diversos tipos, como el erotomaniaco, de grandeza, celotípico o el delirio persecutorio (el más frecuente).

- *Trastorno psicótico breve*: hay presencia de síntomas psicóticos –delirios o alucinaciones o discurso desorganizado– con duración de entre 1 día y 1 mes.

- *Trastorno esquizofreniforme*: por su duración –entre 1 y 6 meses– podría encuadrarse entre el trastorno psicótico breve y la esquizofrenia, siendo los síntomas los propios de esta. No es un requisito de diagnóstico el deterioro de la situación social y laboral del individuo, aunque puede estar presente.

- *Trastorno esquizoafectivo*: se caracteriza por una alteración del estado de ánimo, con síntomas de la fase activa de la esquizofrenia. Deben existir además periodos de al menos 2 semanas de delirios o alucinaciones sin alteración anímica prominente.

- *Trastorno psicótico inducido por sustancias o medicamentos*: el diagnóstico se fundamenta en la aparición de síntomas psicóticos (delirios o alucinaciones) tras el consumo de una sustancia o medicamento que pueda presentar tal efecto fisiológico. El trastorno puede persistir

tras la retirada de la sustancia o medicamento o puede remitir por completo.

- *Trastorno psicótico debido a otra afección médica*: se observan delirios o alucinaciones atribuibles a los efectos fisiopatológicos de una afección médica concreta. El diagnóstico puede fundamentarse en la asociación temporal entre la enfermedad y el trastorno psicótico.

En vista de lo anterior, se comprende que el diagnóstico de la esquizofrenia y del resto de trastornos asociados a ella se fundamente en la entrevista clínica exhaustiva, puesto que no se dispone de herramientas diagnósticas específicas. La existencia de casos de esquizofrenia en el entorno familiar se considera un factor de riesgo, pero la susceptibilidad genética no explica por sí sola la aparición del trastorno, cuya complejidad obliga a considerar otros factores de naturaleza biológica y social.

La esquizofrenia se asocia a una reducción notable de la esperanza de vida. En un metaanálisis se determinó una pérdida potencial de entre 13 y 15 años de vida (Hjorthøj *et al.*, 2017). Los resultados de Moreno-Küstner *et al.* (2021) en España están en consonancia con esos datos e indican una esperanza de vida al nacer 13 años inferior para los pacientes esquizofrénicos respecto a la población general y un aumento notable de la probabilidad de muerte. Esto puede deberse a varios motivos. En primer lugar, estos pacientes presentan un riesgo incrementado de cometer suicidio (según los datos del DSM-5, alrededor del 5% de las personas con esquizofrenia fallece por suicidio y un 20% de los pacientes intenta suicidarse en al menos una ocasión), mayor en los varones jóvenes y en aquellos que sufren un trastorno por uso de sustancias. Precisamente, el consumo adictivo de sustancias como el alcohol, el tabaco y determinadas drogas de abuso representa otro de los factores que acorta la esperanza de vida de las personas que padecen esquizofrenia y también se relaciona con peor rendimiento cognitivo, mayor tendencia a la agresividad y peor funcionalidad global.

El consumo de tabaco, en concreto, se ha asociado con un deterioro significativo en varias funciones cognitivas como la atención, la memoria y el aprendizaje que podría estar causado por una pérdida de la materia gris en la corteza prefrontal y en el hipocampo (Coustals *et al.*, 2020). No obstante, la relación entre el consumo de tabaco y el deterioro cognitivo puede tratarse de un factor de confusión en la medida en que los pacientes que presentan un trastorno más grave también tienden a presentar mayor disfunción de las áreas relacionadas con la recompensa, por lo que es más probable que sean adictos al tabaco o a otras sustancias.

Además, la presencia de comorbilidades en pacientes esquizofrénicos es significativamente mayor que en la población general. La obesidad, la diabetes, los trastornos cardiovasculares y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se relacionan con una mala alimentación, con el consumo de tabaco y otras drogas, con un mayor sedentarismo y con los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos, especialmente con los antipsicóticos atípicos o de segunda generación, que en algunos casos presentan marcados efectos metabólicos.

La gravedad de los síntomas puede determinar otros factores pronósticos, como los déficits cognitivos. La mayor parte del deterioro suele producirse en los primeros años tras la aparición de manifestaciones y el resultado clínico suele relacionarse con la funcionalidad previa a la aparición de los primeros síntomas y con una menor duración de la psicosis sin tratamiento. Además, la aparición tardía (más allá de los 45 años) se relaciona con un menor deterioro funcional. Con independencia del momento de debut clínico, la práctica totalidad de casos de esquizofrenia provocan una importante afectación de la funcionalidad social y laboral de los pacientes, siendo la sintomatología negativa y cognitiva la más limitante, en comparación con los síntomas positivos (que además son mejor controlados por los fármacos).

ETIOPATOGENIA

La causa de la esquizofrenia no se conoce, incluso a pesar de que existen fenotipos identificables mucho antes del comienzo de los síntomas de la enfermedad y un porcentaje significativo de pacientes presenta signos premórbidos en la infancia y en la juventud. Se ha hipotetizado que entre los mecanismos etiopatogénicos se encuentran factores ambientales pre-, peri- y posnatales, factores genéticos, sociales y una desestructuración de los circuitos neuronales o de las áreas cerebrales.

Todos los tratamientos antipsicóticos disponibles interactúan con las vías dopaminérgicas cerebrales y su efectividad está relacionada, al menos parcialmente, con la afinidad por los receptores D₂, por lo que se ha asumido como hipótesis principal que la **disfunción dopaminérgica** es fundamental para la aparición de la enfermedad. Sin embargo, se han observado alteraciones en otros circuitos y neurotransmisores, como el glutamato, la serotonina, el GABA o los cannabinoides endógenos, que provocarían una afectación global del funcionamiento cerebral. Así, de manera análoga a lo que ocurre con otras enfermedades mentales cuya causa no ha sido dilucidada, se han planteado distintas **hipótesis** que se aproximan al entendimiento de la esquizofrenia desde la perspectiva de una disfunción concreta.

Hipótesis dopaminérgica

Como se ha comentado, la desregulación de las vías dopaminérgicas (**Figura 1**) parece ser uno de los principales factores que ocasionan la esquizofrenia y puede justificar, al menos parcialmente, la sintomatología. El *sistema mesocorticolímbico*, compuesto por las vías mesolímbica y mesocortical, parece ser el más implicado en la patogenia. Desde el área tegmental-ventral al núcleo *accumbens* hay receptores D₂ inhibitorios, mientras que del área tegmental-ventral a la corteza hay receptores D₁ excitatorios. La desregulación de la vía mesolímbica se implicaría en la génesis de los síntomas positivos, mientras que la vía mesocortical estaría relacionada con los síntomas negativos y cognitivos, como la apatía, la

pérdida de motivación y de interés. El hecho de que los antipsicóticos de primera generación ejerzan su función bloqueando la neurotransmisión dopaminérgica es congruente con que estos fármacos puedan llegar a empeorar la sintomatología negativa.

Hipótesis gabaérgica

La función del ácido gamma-aminobutírico (GABA) se relaciona con la regulación y procesamiento de la información en la corteza cerebral, esencial para un correcto funcionamiento cognitivo. Se ha hipotetizado que la disfunción gabaérgica en la esquizofrenia podría producir tanto los síntomas cognitivos como la sintomatología alucinatoria a través de una desincronización de la actividad eléctrica cerebral.

Hipótesis serotoninérgica

Los fármacos antipsicóticos de segunda generación o atípicos basan su mecanismo en parte en la interacción con receptores de serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), modulando así la actividad de las neuronas dopaminérgicas sin llegar a bloquearla. Por este motivo, los antipsicóticos atípicos producen menor sintomatología extrapiramidal que los antipsicóticos clásicos.

Hipótesis glutamatérgica

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más importante del SNC. Los antagonistas del receptor NMDA de glutamato, como la fenciclidina, producen síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos. Una hipofunción glutamatérgica podría explicar la alteración de la neurotransmisión de dopamina, ya que algunas vías glutamatérgicas estimulan interneuronas gabaérgicas que a su vez inhiben vías dopaminérgicas.

También se piensa que la neurodegeneración que se observa en la esquizofrenia puede estar relacionada con este tipo de neurotransmisión: la hiperexcitabilidad durante la aparición

de los síntomas positivos podría conllevar toxicidad y muerte neuronal como consecuencia de la generación de radicales libres, resultado

de la actividad de enzimas activadas por la entrada de calcio en la neurona.

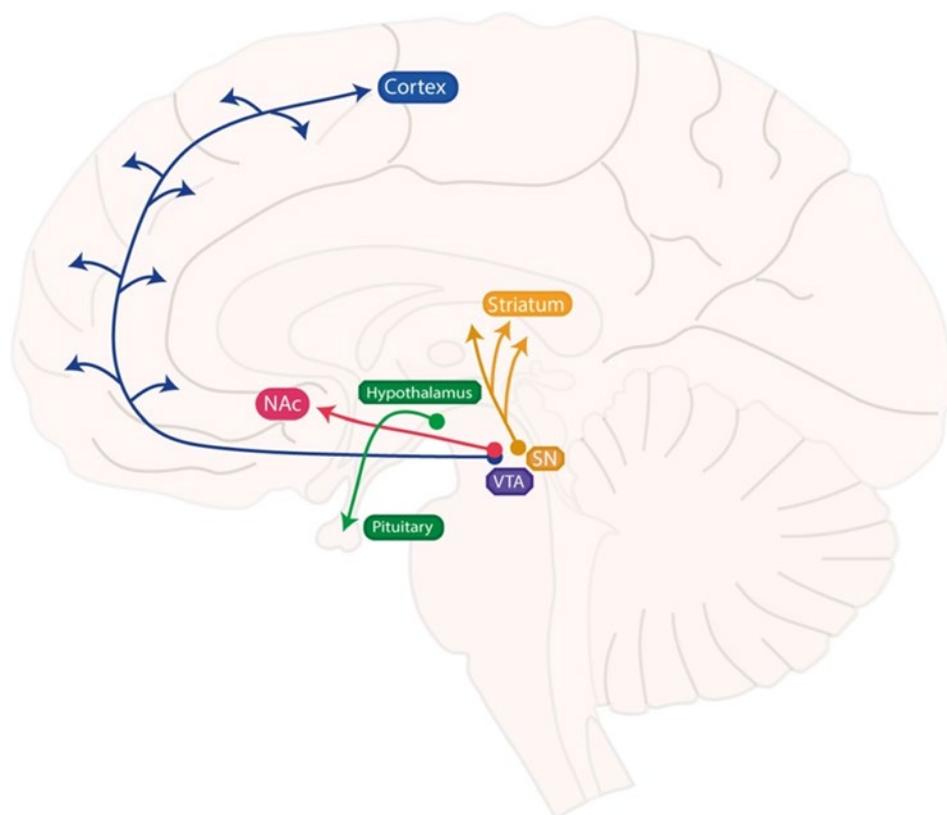


Figura 1. Distribución de las principales vías dopaminérgicas. Tomada de (Klein *et al.*, 2019).

NAc: núcleo accumbens; VTA: área tegmental-ventral; SN: sustancia nigra.

En azul se representa la vía mesocortical; en rosa, la vía mesolímbica; en verde, la tuberoinfundibular; en amarillo, la nigroestriada.

Hipótesis del neurodesarrollo

Se trata de una hipótesis que ha ido ganando peso en los últimos años gracias a nuevos datos que apuntan a que la esquizofrenia es un trastorno mental originado a través de un desarrollo anormal del cerebro. De hecho, casi todos los genes asociados a la esquizofrenia identificados hasta la actualidad codifican proteínas involucradas en el desarrollo cerebral y en la generación de conexiones neuronales.

Ciertas anomalías en el proceso de selección y fortalecimiento de sinapsis podrían originar que algunas conexiones necesarias no se conservasen durante el proceso de maduración cerebral, incrementándose los síntomas con el paso del tiempo, especialmente en la adolescencia tardía, cuando la selección sináptica es particularmente importante.

Sea como fuere, los estudios de neuroimagen cerebral demuestran una activación asincrónica de la corteza prefrontal en pacientes con

esquizofrenia, que parece provocar una pérdida en su función normal, posiblemente relacionada con las alteraciones cognitivas de los

pacientes con esquizofrenia. Son las áreas orbital, medial y ventral de la corteza prefrontal las que se relacionan con los síntomas afectivos y negativos, pues junto con la amígdala y el núcleo accumbens constituyen el sistema de procesamiento de emociones.

Las técnicas de neuroimagen han permitido observar una activación de la microglía que produce neuroinflamación, aunque las implicaciones de estos procesos aún no están del todo esclarecidas (Marques *et al.*, 2019). En todo caso, la presencia de un tono proinflamatorio está bien documentada en la esquizofrenia mediante la elevación de marcadores como la proteína C reactiva (PCR) o las interleucinas IL-6 e IL-12, que se han asociado con niveles bajos de BDNF², lo que ha llevado a pensar que

esto podría ser la base del deterioro cognitivo, aunque en un metaanálisis en el que se han evaluado 21 estudios que incluyeron a más de 2.400 pacientes no se han encontrado pruebas concluyentes al respecto (Bora, 2019).

También se han documentado defectos en la conexión entre diferentes redes neuronales asociadas a la autopercepción, al procesamiento de emociones, a la atención, al uso de la información y a la percepción sensorial que provocarían, por ejemplo, dificultad a la hora de diferenciar entre la información producida a nivel cerebral por el propio individuo de la procedente del mundo exterior (Dong *et al.*, 2018).

EPIDEMIOLOGÍA

El debut clínico de la esquizofrenia suele acontecer durante la adolescencia o en adultos jóvenes, frecuentemente antes de los 30 años, especialmente entre los varones, mientras que en mujeres es más habitual que el trastorno aparezca entre los 25 y los 35 años y, posteriormente, después de los 50 años, observándose una distribución bimodal en este caso. El curso de la enfermedad es cíclico en alrededor del 60% de los casos, progresivo sin períodos claros de remisión en aproximadamente el 30% e incierto en el 10% restante.

De acuerdo a los datos de la Subdirección General de Información Sanitaria (SGIS) del Ministerio de Sanidad (2020), en 2017 se estimó que la prevalencia de esquizofrenia en España era del 0,37% (0,45% en hombres y 0,29% en mujeres). Los datos son consistentes con el conocimiento establecido sobre la distribución de la enfermedad considerando las variables de sexo y edad (véase la [Figura 2](#)), pues se observa una mayor prevalencia en varones adultos, que tiende a igualarse por el aumento de casos en mujeres mayores de 50 años, de

modo que a partir de los 70 años la prevalencia ya es superior en mujeres.

La prevalencia es inversamente proporcional al nivel socioeconómico, destacando claramente entre las personas con rentas muy bajas ([Figura 3](#)). De estos datos se pueden extraer distintas interpretaciones: la esquizofrenia es una enfermedad que en muchos casos provoca una incapacidad social y laboral severa, limitando las opciones del paciente en el ámbito económico; también se puede observar que su prevalencia es muy superior entre los desempleados. Además, los factores genéticos, aunque no son condición suficiente para desarrollar la enfermedad, sí pueden conllevar una concentración de casos en núcleos familiares en los que la prevalencia de patologías mentales es muy superior a la de la población general y en los que la tendencia a la exclusión sociolaboral también se ve incrementada. Así, los pacientes con esquizofrenia pueden ver doblemente truncadas sus opciones de ascenso social.

En cuanto al consumo de fármacos antipsicóticos en España, encontramos dos tendencias

² El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) es una proteína de señalización que promueve la supervivencia y diferenciación durante el desarrollo neuronal a nivel del

sistema nervioso central y periférico. También se relaciona con la plasticidad y la regulación de la excitabilidad neuronal.

divergentes. Mientras que los antipsicóticos de primera generación han experimentado caídas generalizadas y constantes en su grado de utilización, los antipsicóticos atípicos son cada vez más usados, no solo en el ámbito de la esquizofrenia y otros trastornos relacionados con la psicosis sino también en pacientes con enfermedades en las que se producen alteraciones de la conducta, como es el caso de la demencia por Alzheimer (AEMPS, 2007). En la **Figura 4** se puede observar que desde la introducción de los antipsicóticos atípicos a principios o mediados de los años 90 del siglo pasado el consumo ha aumentado de forma gradual puesto que, a pesar de la reducción observada en el consumo de los antipsicóticos de primera generación, el crecimiento de los nuevos fármacos ha compensado con creces ese descenso.

Los datos más actualizados de utilización de antipsicóticos en España (AEMPS, 2021) muestran que los cinco fármacos más consumidos pertenecen al grupo de los denominados atípicos. Como puede observarse en la **Tabla 3**, la olanzapina y la quetiapina supusieron cada una aproximadamente el 20% de las DHD³ en el año 2021 relativas a medicamentos que contienen fármacos antipsicóticos. La paliperidona, que habitualmente se usa en forma de inyectable de liberación prolongada, es el antipsicótico que mayor crecimiento ha experimentado en su consumo entre 2010 y 2021, pasando de una cuota del 3,9% en DHD en 2010 al 14,3% en 2021. El haloperidol es el antipsicótico típico más consumido a pesar de que solo supuso un 3,4% de las DHD de los medicamentos a base de antipsicóticos.

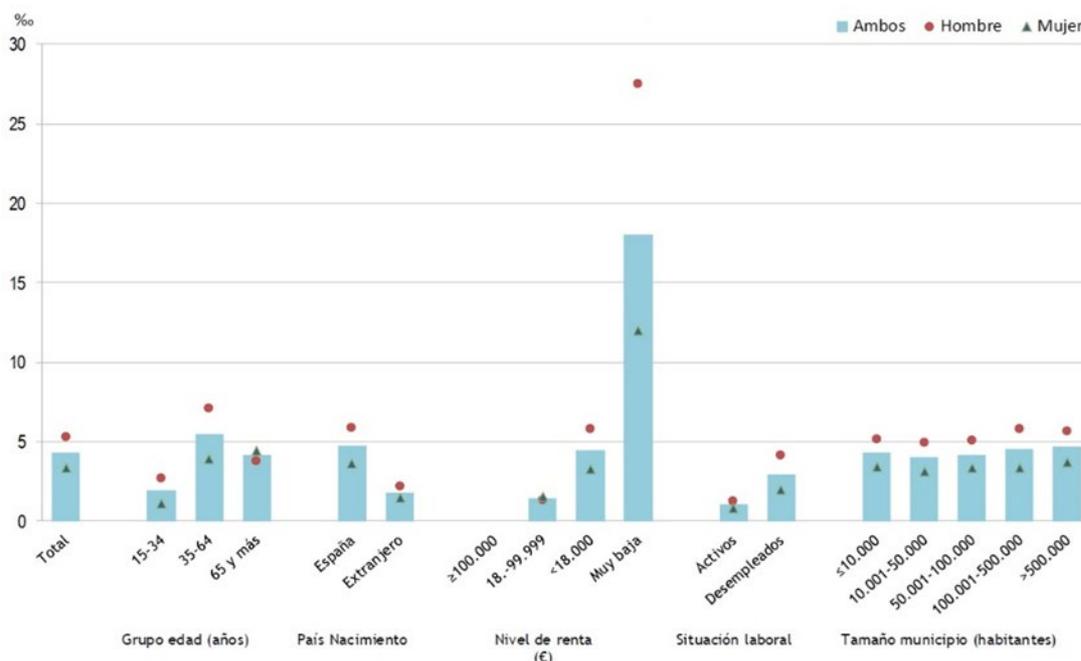


Figura 2. Tasa de prevalencia de esquizofrenia en España por grupos de edad (en años). Tomada de (SGIS, 2017).

³ La DHD es la dosis diaria definida (DDD) expresada por 1.000 habitantes y día. Se calcula teniendo en cuenta las unidades de

envases dispensadas, el número de formas farmacéuticas por envase y la cantidad de principio activo en cada forma farmacéutica.

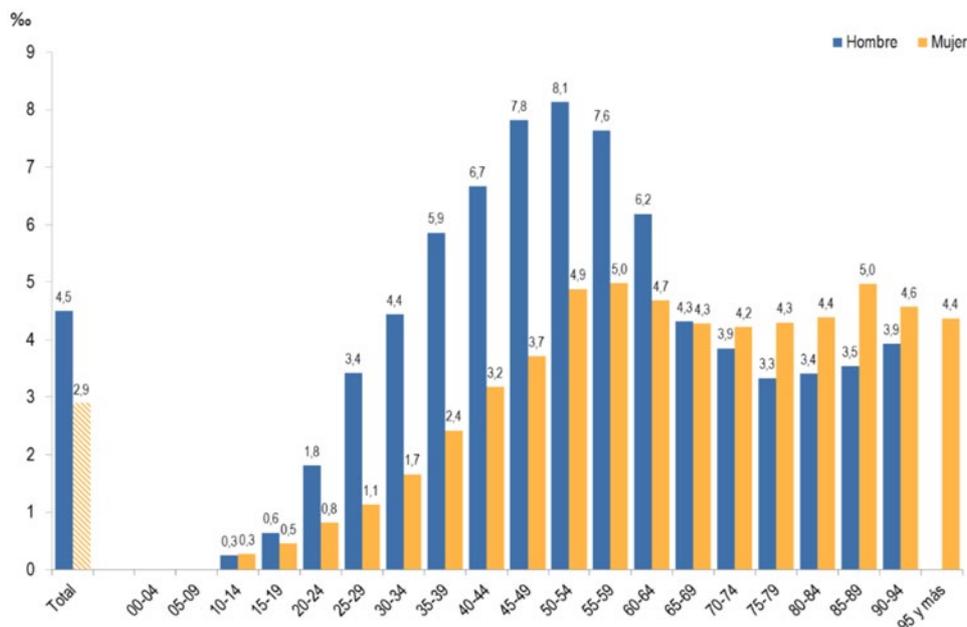


Figura 3. Prevalencia de esquizofrenia en España en población mayor de 15 años según distintas variables. Tomada de (SGIS, 2017).

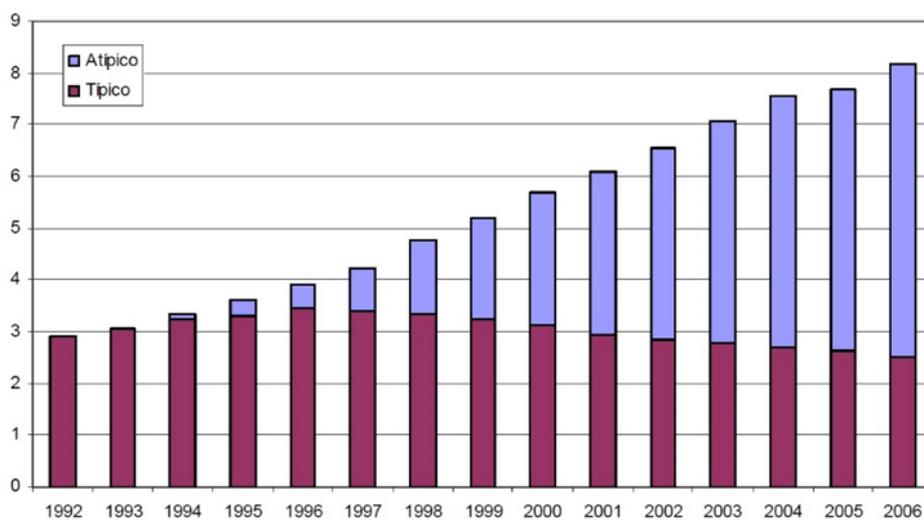


Figura 4. Utilización de antipsicóticos en España. Datos expresados en DDD/1.000 habitantes y día. Tomada de (AEMPS, 2009).

De acuerdo con los datos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios entre 2010 y 2021 el consumo de antipsicóticos ha experimentado un crecimiento del 27% (AEMPS, 2021). No obstante, este crecimiento está sustentado principalmente por dos grupos farmacológicos de la clasificación ATC, el N05AH, que incluye principios activos como la

olanzapina, la quetiapina y la clozapina, y el N05AX, que incluye a la risperidona, al aripiprazol y a la paliperidona. El resto de grupos ATC han experimentado caídas en el nivel de utilización, con la excepción de los derivados del indol (N05AE), donde se encuadra la lurasidona, de reciente inicio de comercialización.

Principio Activo	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Olanzapina	20,72 %	20,51 %	20,18 %	19,97 %	20,05 %	20,16 %	20,43 %	20,44 %	20,54 %	20,64 %	20,88 %	21,03 %
Quetiapina	14,05 %	15,29 %	15,91 %	16,46 %	16,97 %	17,37 %	17,73 %	17,97 %	18,26 %	18,64 %	18,88 %	19,16 %
Risperidona	21,07 %	20,37 %	17,71 %	16,10 %	14,70 %	13,67 %	13,01 %	12,14 %	11,58 %	11,13 %	10,70 %	10,33 %
Paliperidona	3,90 %	4,49 %	7,90 %	10,04 %	11,34 %	12,18 %	12,88 %	13,74 %	13,90 %	14,26 %	14,38 %	14,29 %
Aripiprazol	4,70 %	5,49 %	6,03 %	6,55 %	7,32 %	8,32 %	9,21 %	9,72 %	10,25 %	10,71 %	10,82 %	11,06 %
Litio	8,30 %	7,94 %	7,68 %	7,46 %	7,35 %	7,16 %	7,08 %	6,92 %	6,82 %	6,78 %	6,60 %	6,35 %
Haloperidol	6,12 %	5,81 %	5,39 %	5,06 %	4,86 %	4,65 %	4,44 %	4,22 %	4,03 %	3,77 %	3,59 %	3,36 %
Clozapina	2,40 %	2,44 %	2,56 %	2,69 %	2,79 %	2,93 %	3,03 %	3,08 %	3,16 %	3,21 %	3,19 %	3,15 %
Amisulprida	3,38 %	3,06 %	2,77 %	2,56 %	2,46 %	2,38 %	2,30 %	2,21 %	2,14 %	2,07 %	1,96 %	1,89 %
Ziprasidona	2,85 %	2,63 %	2,36 %	2,04 %	1,91 %	1,75 %	1,61 %	1,48 %	1,35 %	1,24 %	1,09 %	1,00 %

Tabla 3. Ránking de los diez fármacos antipsicóticos más consumidos en España en el periodo 2010-2021 en función del % de DHD. Tomada de (AEMPS, 2021).

TRATAMIENTO

Los fármacos antipsicóticos constituyen la principal línea de tratamiento de la esquizofrenia. La mejora que supone el tratamiento en el curso de la enfermedad, medida, por ejemplo, a través de variables como el riesgo de recaída y la frecuencia de hospitalización, está ampliamente corroborada por ensayos clínicos (Ceraso *et al.*, 2020). Con su uso, se combatirán principalmente los síntomas psicóticos positivos.

Los antipsicóticos se dividen clásicamente en dos grupos: típicos o de primera generación (antiguamente denominados neurolepticos⁴) y atípicos o de segunda generación. Los primeros basan su efecto terapéutico en el antagonismo dopaminérgico, mientras que los segundos ejercen un antagonismo principalmente serotoninérgico, con afinidad variable sobre los receptores de la dopamina. Las clasificaciones más recientes de los antipsicóticos, aunque basadas en la anterior, los dividen según su estructura química (Tabla 4). Algunos principios activos, como los del grupo de las benzamidas (sulpirida, amisulprida) que habitualmente se clasificaron como antipsicóticos

típicos, también son clasificados en ocasiones como atípicos, pese a que su acción terapéutica se fundamenta en el bloqueo dopaminérgico.

La farmacoterapia de la esquizofrenia puede tener como objetivos disminuir o eliminar los síntomas, mejorar la calidad de vida y la funcionalidad del paciente, así como mantener la recuperación y prevenir recaídas. Cada objetivo podrá tener un peso diferente según la fase de la enfermedad. En la fase aguda, el tratamiento farmacológico es fundamental para disminuir la gravedad de los síntomas psicóticos, controlar las alteraciones de la conducta y evitar la agresividad; una vez superada esa fase, la recuperación deberá orientarse a minimizar el estrés sufrido por el paciente, evitar recidivas y favorecer el proceso de readaptación social. Una vez se consigue la estabilidad del paciente, el objetivo es mantenerla mediante la remisión de los síntomas, así como recuperar funcionalidad, mantener la calidad de vida y minimizar los posibles efectos adversos.

⁴ El término *neuroleptico* hace referencia a la capacidad de estos fármacos de producir un efecto calmante a nivel del sistema nervioso central.

Antipsicóticos típicos	Antipsicóticos atípicos
Fenotiazinas	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas
Clorpromazina, levomepromazina, periciazina, perfenazina, trifluoperazina, pipotiazina	Clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina, clotiapina, loxapina
Tioxantenos	Derivados del indol
Zuclopentixol	Sertindol, ziprasidona, lurasidona
Butirofenonas	Benzisoxazoles
Haloperidol, droperidol	Risperidona, paliperidona
Difenilbutilpiperidinas	Estabilizadores del sistema de dopamina-serotonina
Pimozida	Aripiprazol, cariprazina, brexpiprazol

Tabla 4. Clasificación de los antipsicóticos de acuerdo a su tipo y estructura química.

En la práctica clínica, la **elección del fármaco** dependerá de factores como las características del paciente, del perfil de efectos adversos, de la respuesta previa o de los tratamientos concomitantes, entre otros.

La eficacia de los fármacos antipsicóticos habitualmente se mide en función del grado de respuesta a los síntomas, para lo cual puede utilizarse la escala PANSS (*Positive and negative syndrome scale*) que permite evaluar el estado del paciente tanto antes como después del tratamiento a través de una serie de ítems graduados en función de la gravedad de presentación (Østergaard *et al.*, 2018). Probablemente debido a la complejidad de los procesos etiopatogénicos que provocan la enfermedad y a la variabilidad de las manifestaciones a nivel interindividual, las diferencias en eficacia entre distintos antipsicóticos no están claras, y algunos metaanálisis (Huhn *et al.*, 2019) indican que las diferencias a nivel de efectos adversos son más claras que las diferencias en cuanto a eficacia.

Es precisamente la aparición de reacciones adversas la que puede llevar a la necesidad de plantear un **cambio en el tratamiento** farmacológico, aunque tal cambio también puede estar motivado por otros factores, como la ausencia o pérdida de eficacia o una baja adherencia terapéutica por el paciente.

El cambio puede seguir distintas estrategias (Bernardo *et al.*, 2011). Un **cambio brusco**, que conlleva la suspensión de la administración

del fármaco que se estuviera usando y la instauración inmediata del nuevo tratamiento, es útil en situaciones en que dicha modificación sea urgente, lo cual requiere una supervisión estrecha para vigilar la posible aparición de reacciones relacionadas con la retirada, pero también disminuye la probabilidad de errores de la medicación. En contraposición, el *escalonamiento cruzado* implica la reducción gradual de la dosis del fármaco a retirar a la vez que se realiza un incremento gradual de la dosis del nuevo antipsicótico; esta estrategia reduce la aparición de efectos adversos relacionados con la retirada (como recaídas o agitación), pero el cálculo de la dosis precisa resulta complejo. Por último, la estrategia de *solapamiento y retirada* consiste en el mantenimiento de la dosis del antipsicótico que el paciente venía utilizando mientras se aumenta gradualmente la dosis del nuevo fármaco hasta alcanzar la dosis terapéutica, momento en que se deberá retirar el fármaco inicial. Esta estrategia se asocia a una mayor probabilidad de reacciones adversas e interacciones, pero el riesgo de recaída y de aparición de síntomas de retirada es menor.

Aunque la evidencia clínica hasta ahora disponible no recomienda el uso concomitante de dos antipsicóticos, en ocasiones se sigue esta estrategia con el objetivo de tratar síntomas concretos o cuando hay falta de respuesta a la monoterapia. Además, el uso a dosis bajas de dos principios activos con mecanismos de acción complementarios en lugar de la

monoterapia con dosis altas puede evitar efectos secundarios dependientes de la dosis.

Uno de los principales problemas del tratamiento farmacológico de la esquizofrenia es la dificultad para conseguir una adecuada adherencia a las pautas posológicas. Se estima que durante los dos primeros años de tratamiento, más del 75% de los pacientes presentan problemas de adherencia (Peng *et al.*, 2011). En este sentido, la pauta de administración más habitual es la de una única dosis diaria, con el objetivo de facilitar el cumplimiento.

Aunque distintas guías de práctica clínica consideran diferentes opciones de inicio de tratamiento y de alternativas cuando este fracasa, por lo general la terapia farmacológica se inicia con antipsicóticos atípicos distintos a

clozapina (grupos 1 y 2 de la [Tabla 5](#)). Los antipsicóticos atípicos suelen ser la primera opción en el inicio del tratamiento, pero en ocasiones se opta por un antipsicótico de primera generación.

Cuando falla la respuesta por motivos distintos a la baja adherencia, se considera el cambio por un fármaco distinto de esos dos mismos grupos, pero si la terapia ya ha fracasado con dos tratamientos distintos, debe considerarse la introducción de clozapina. Por lo general, el uso de inyectables de larga duración se reserva a casos en los que el fracaso terapéutico se debe a la baja adherencia, aunque, como se ha comentado previamente, esta situación podría aplicar a una proporción importante de los casos.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Perfil del paciente	Fármacos de primera generación	Risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o aripiprazol	Clozapina	Inyectables de larga duración
Primer episodio		Sí		
Ideación o comportamiento suicida persistente			Sí	
Hostilidad persistente y conducta agresiva		Sí	Sí	
Discinesia tardía		Sí	Sí	
Historia de EEP		Sí, excepto risperidona en dosis altas		
Historia de HP		Sí, excepto risperidona		
Historia de EM		Ziprasidona o aripiprazol		
Falta de adhesión reiterada al tratamiento				Sí

Tabla 5. Elección de la medicación en la fase aguda de la esquizofrenia. Adaptada de (Martín, 2009).

EEP: efectos extrapiramidales; HP: hiperprolactinemia; EM: efectos metabólicos (aumento de peso, hiperglucemia e hiperlipidemia).

A pesar de que los inyectables de larga duración (ILD) parecen no ser superiores a nivel de eficacia respecto a las formas de liberación inmediata (Rubio *et al.*, 2020), la administración mensual, trimestral o semestral que permiten mejora la adherencia: en última instancia se relacionan con mejores resultados en el tratamiento, prolongando el periodo de estabilidad y reduciendo el riesgo de recaídas (Lin *et al.*, 2021).

Los inyectables de liberación prolongada constituyen la estrategia más eficaz para mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico, pues permiten espaciar la administración

durante uno, tres o seis meses, aunque el alto coste todavía limita la generalización de su uso.

En España, la cuota de mercado de los ILD respecto al total del consumo de antipsicóticos atípicos aumentó desde aproximadamente el 9,8% en 2011 al 16,4% en 2016 (Arango *et al.*, 2019). Entre las barreras para la extensión de su uso puede considerarse el alto coste, muy superior al de los tratamientos orales, y una posible baja aceptación por parte del paciente por temor a las inyecciones. Conviene recordar que el coste económico directo del tratamiento debe ponderarse frente a una mayor

eficacia clínica, que puede relacionarse con un mejor desempeño de los pacientes a nivel social y laboral y también con un menor riesgo

Antipsicóticos típicos

El mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos de primera generación (Figura 5) se fundamenta en el **bloqueo de receptores D2 de la dopamina**. Esto permite mejorar los síntomas positivos, siendo el efecto sobre los síntomas negativos reducido, en el mejor de los casos. El efecto antipsicótico tarda un tiempo en instaurarse –entre 1 y 2 meses, habitualmente–, mientras que el efecto neuroléptico es inmediato, el cual se traduce en quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva en el paciente.

A pesar de que cada fármaco presenta peculiaridades en sus acciones, en líneas generales comparten una serie de **efectos adversos** característicos tras su administración:

- Efectos antimuscarínicos: como sequedad de boca, atonía gastrointestinal, dificultad en la micción, dificultad en la acomodación visual o confusión mental.

- Hipotensión postural y somnolencia por bloqueo de receptores alfa-1 adrenérgicos. Puede aparecer también taquicardia refleja.

- Ganancia de peso: por efecto antihistamínico sobre receptores H₁. Este bloqueo también provoca somnolencia.

- Cuadro extrapiramidal: pueden desencadenar un párkinson farmacológico por inhibición de la dopamina, que cursa con acatisia, discinesia tardía y/o reacciones distónicas agudas (espasmos de la musculatura facial y esquelética).

- La dopamina inhibe la producción de prolactina, por lo que la inhibición de los receptores dopaminérgicos provoca un aumento en la síntesis de prolactina que puede producir galactorrea, amenorrea, infertilidad e impotencia. La prolactina suprime la secreción de gonadotropinas hipotalámicas y, por tanto, las gonadotropinas hipofisarias (hormona estimulante

distribución en el tejido cerebral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan

de recaídas, reduciendo el coste sanitario global.

del folículo o FSH y hormona luteinizante o LH).

- Síndrome neuroléptico maligno (SNM): es una reacción adversa poco frecuente pero muy grave y potencialmente mortal caracterizada por fiebre muy alta, estado confusional, taquicardia, espasmos musculares y delirios. Si no se trata rápidamente se pueden producir complicaciones como rhabdomiólisis, convulsiones e hiperpotasemia. El fármaco usado clásicamente para su tratamiento ha sido dantroleno, aunque las benzodiazepinas y agonistas dopaminérgicos como la amantadina también tienen cabida. A pesar de que el SNM se asocia al uso de antipsicóticos clásicos con efecto antidopaminérgico potente, como haloperidol, puede estar provocado por otros fármacos con acción antagonista sobre los receptores de dopamina, o por la asociación de distintos fármacos con este efecto.

La clorpromazina fue el primer antipsicótico utilizado en la esquizofrenia, inicialmente sintetizado como sedante por su potente efecto antihistamínico. El descubrimiento de su potencial antipsicótico llevó a la producción de otros derivados de la fenotiazina y, posteriormente, al descubrimiento de nuevas familias de fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia, como la de las butirofenonas. La comercialización de estos fármacos supuso un cambio de paradigma en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia, permitiendo su reincorporación a la comunidad frente al modelo de reclusión en instituciones psiquiátricas. No obstante, el conocimiento sobre los efectos que provocan estos fármacos sobre los receptores dopaminérgicos se produjo con posterioridad a la generalización de su uso en trastornos psicóticos.

Los antipsicóticos de primera generación son altamente **liposolubles**, con elevada

generalmente tras 1-4 horas cuando se administran por vía oral, presentando un intenso

metabolismo de primer paso hepático por acción del CYP2D6 y del CYP3A4. La administración intramuscular da lugar a una absorción más rápida y predecible que la oral. Están comercializadas algunas presentaciones inyectables de liberación prolongada.

Fenotiazinas

Presentan una estructura tricíclica en la que la naturaleza del sustituyente sobre el nitrógeno fenotiazínico permite clasificarlas en alifáticas, piperidínicas y piperazínicas. En España están comercializadas clorpromazina (alifática), levomepromazina (alifática), perfenazina (piperazínica) y periciazina (piperidínica).

Clorpromazina (Largactil®) está disponible en presentaciones para administración oral y parenteral. Presenta un importante efecto sedante y tranquilizante que provoca una

reducción de los estados de agitación y agresividad. El efecto antipsicótico reduce los síntomas positivos, como los trastornos del pensamiento, los delirios y las alucinaciones. El efecto sobre los síntomas negativos parece reducido.

Levomepromazina (Sinogan®) también está disponible en presentaciones para administración oral y parenteral. Sus características farmacodinámicas son similares a las de la clorpromazina, destacando entre sus efectos la acción sedante. Produce menos efectos extrapiramidales, pero es un potente anticolinérgico.

Las fenotiazinas **perfenazina** (Decentan®) y **periciazina** (Nemactil®) solo se comercializan en España en presentaciones de administración oral. Sus acciones son las propias de los antipsicóticos típicos, si bien la periciazina presenta una menor actividad antidopaminérgica y mayor anticolinérgica.

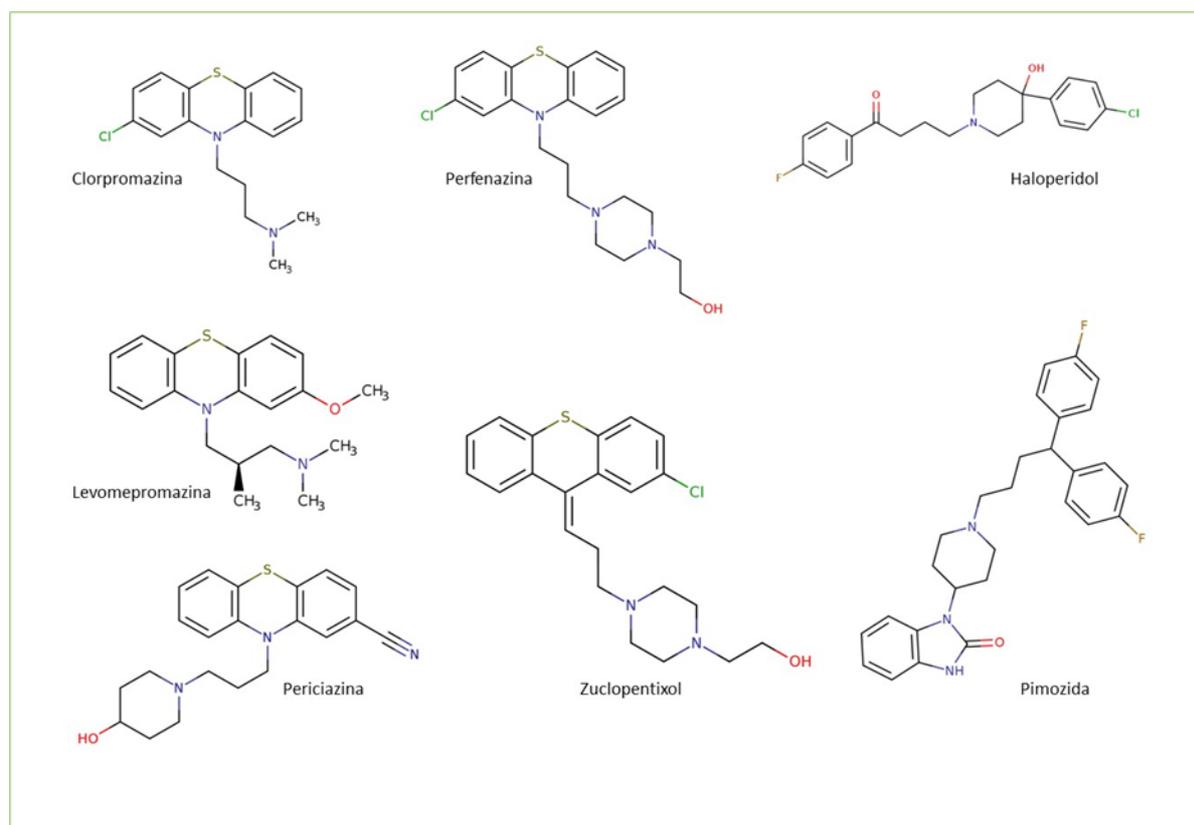


Figura 5. Estructura química de algunos antipsicóticos típicos.

Butirofenonas

Haloperidol, comercializado en presentaciones de administración oral y parenteral (Haloperidol Esteve® y Haloperidol Prodes®), es el antipsicótico de primera generación más utilizado en España. Presenta un margen terapéutico amplio, actuando como un antagonista dopaminérgico, con baja actividad sobre los receptores alfa-1 adrenérgicos y sin actividad antihistamínica ni anticolinérgica cuando se utiliza en las dosis terapéuticas. Provoca con frecuencia sintomatología extrapiramidal e hiperprolactinemia. Aunque es poco común, el uso de haloperidol a dosis altas o en combinación con otros antipsicóticos con acción neuroléptica puede provocar la aparición del SNM.

Por su parte, **droperidol** (Xomolix® y EFG) solo está disponible en España en medicamentos de administración parenteral y de uso hospitalario. Al igual que haloperidol, carece de efectos antihistamínicos y anticolinérgicos en las dosis habituales. Son característicos los efectos a nivel cardiovascular, pudiendo producir una caída de la tensión arterial media y un efecto antiarrítmico por prolongación del periodo refractario.

Difenilbutilpiperidinas

El único representante de este grupo es la **pimozida** (Orap®, Orap Fuerte®), comercializada en España en forma de comprimidos orales. Interacciona fundamentalmente con receptores D₂ de la dopamina, siendo su efecto sedante nulo o muy bajo. Mejora de forma selectiva los trastornos alucinatorios y delirantes, pero su uso suele limitarse a casos en los que no hay respuesta a otros tratamientos o ésta es insuficiente.

Tioxantenos

Zuclopentixol (Clopixol®) está disponible en España en presentaciones de administración oral y parenteral, incluyendo una presentación inyectable de liberación prolongada. Estudios *in vitro* han probado que interacciona con receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos,

pero *in vivo* solo parece presentar afinidad por los receptores dopaminérgicos, especialmente por los D₂, motivo por el cual se clasifica como antipsicótico típico. Sus acciones son las características de los antipsicóticos típicos, con un efecto neuroléptico que mejora los síntomas positivos. Provoca un efecto sedante frente al que rápidamente se produce tolerancia.

Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos (Figura 6) se denominan así porque, en general, no provocan efectos adversos de naturaleza extrapiramidal o los producen con menor frecuencia e intensidad que los antipsicóticos de primera generación. El primer fármaco comercializado con estas características fue la clozapina, a principios de los años 70 del siglo XX, pero se retiró rápidamente debido a la aparición de varios casos de agranulocitosis grave. Sin embargo, se volvió a introducir en el mercado a finales de los años 80 debido a que diversos estudios demostraron su eficacia en pacientes refractarios a otros tratamientos y a que el riesgo de agranulocitosis grave puede minimizarse realizando controles hematológicos de manera frecuente.

El mecanismo de acción principal –y común– de estos fármacos consiste en el **antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina**. Los antipsicóticos atípicos por lo general también inhiben los receptores D₂, pero esa acción es específica de los receptores límbicos, mientras que los antipsicóticos clásicos son inhibidores inespecíficos de estos receptores. No obstante, algunos de los antipsicóticos de segunda generación son agonistas parciales de los receptores D₂. Por estos motivos, la incidencia de efectos extrapiramidales asociada a su utilización es considerablemente menor que la observada con los antipsicóticos clásicos o de primera generación. En general, la incidencia de efectos adversos es inferior con el uso de antipsicóticos atípicos (Tabla 6), a pesar de que los efectos metabólicos pueden ser muy marcados, especialmente con el uso de clozapina y olanzapina (Tabla 7).

Fármaco	Aripiprazol	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Haloperidol	Clorpromazina
Efecto adverso							
Sedación	o/+	+++	+ / ++	++	+	+	+++
Acatisia	++	+	+	+	++	+++	+
Agranulocitosis	o/+	++	o/+	o/+	o/+	o/+	+
Hipotensión	o/+	+++	+	++	++	++	+++
Parkinsonismo	+	o	o/+	o	++	+	+++
Aumento de prolactina	o	+	+	o	+++	+++	+

Tabla 6. Efectos adversos más comunes de algunos de los antipsicóticos de mayor uso en España. Tomada de (De Matteis *et al.*, 2019).
0: sin efecto; +: efecto débil; ++: efecto moderado; +++: efecto fuerte.

Parámetro	Peso	IMC	Glucemia	Colesterol LDL	Colesterol total	Triglicéridos
Fármaco						
Haloperidol	0,10	0,08	0,59	ND	0,59	0,63
Ziprasidona	0,10	ND	0,42	0,12	0,25	0,33
Aripiprazol	0,26	0,11	0,55	0,48	0,50	0,33
Lurasidona	0,32	0,37	0,09	0,27	0,27	0,26
Cariprazina	0,37	ND	0,70	0,07	0,16	0,28
Amisulprida	0,41	ND	0,14	ND	0,64	0,42
Asenapina	0,56	ND	0,22	ND	ND	ND
Risperidona	0,58	0,56	0,46	0,54	0,55	0,39
Quetiapina	0,65	0,68	0,47	0,91	0,82	0,71
Sertindol	0,81	0,72	0,36	ND	0,26	0,29
Clozapina	0,90	0,85	0,97	ND	0,97	0,97
Olanzapina	0,92	0,93	0,67	0,96	0,91	0,83

Tabla 7. Riesgo asociado a la alteración de distintos parámetros metabólicos con el uso de antipsicóticos.

Adaptada de (Pillinger *et al.*, 2020).

Los números reflejan valores de p desde 0 hasta 1.

Un valor de p alto indica un mayor riesgo de incremento en el parámetro metabólico.

ND: datos no disponibles.

De acuerdo con las recomendaciones de uso de la Sociedad Española de Psicogeriatría (SEP) los antipsicóticos atípicos son de elección en pacientes de edad avanzada (SEP, 2017). La risperidona se ha considerado habitualmente como fármaco de primera línea en estos casos, valorándose como alternativas: paliperidona, olanzapina, aripiprazol o quetiapina (esta última muy usada en situaciones de agitación por sus propiedades sedantes). En pacientes de mayor edad conviene evitar ziprasidona,

clozapina y los antipsicóticos de primera generación, sobre todo en pacientes con demencia. Tal es así que la AEMPS emitió una Nota Informativa en 2008 en respuesta a las conclusiones alcanzadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos, que alertaba de un aumento de la mortalidad asociado al uso de antipsicóticos clásicos cuando se utilizan en pacientes ancianos con demencia (AEMPS, 2008).

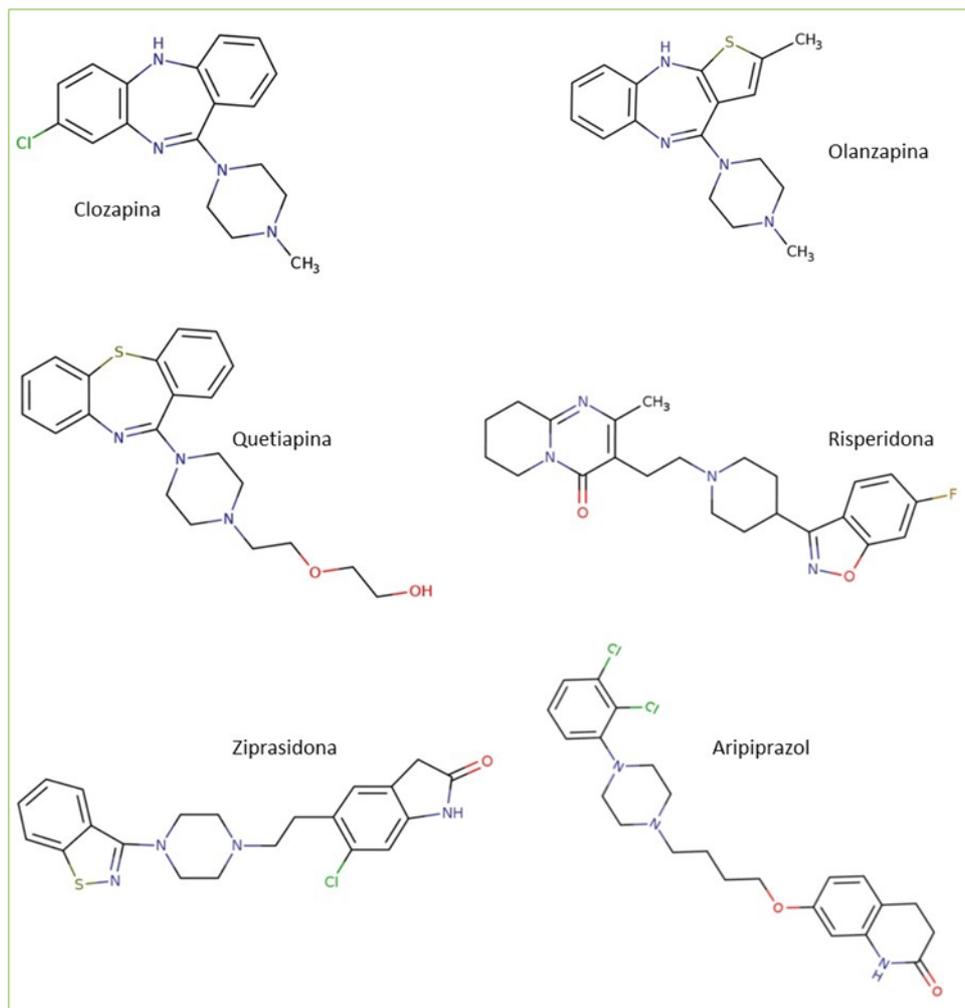


Figura 6. Estructura química de algunos de los antipsicóticos atípicos más utilizados en España.

Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas

Clozapina (Leponex®, Nemea®, Clozapina Aurovitas® y EFG) está actualmente disponible en España en medicamentos de administración por vía oral. Presenta un perfil farmacodinámico complejo: bloquea de manera inespecífica los receptores dopaminérgicos, especialmente el D_4 , pero también es antagonista del receptor $5-HT_{2A}$ de la serotonina, de los receptores alfa-1 adrenérgicos y tiene también efecto anticolinérgico y antihistamínico. La incidencia de efectos extrapiramidales con clozapina es baja. Su efecto adverso más característico es la agranulocitosis, que obliga a realizar controles hematológicos semanales

durante las 18 primeras semanas de tratamiento; posteriormente, la incidencia desciende notablemente, por lo que los controles se pueden realizar mensualmente. La incidencia de agranulocitosis se ha estimado en 32 casos por 100.000 semanas-persona⁵ de observación en las primeras 18 semanas de tratamiento, descendiendo hasta 2,3 casos entre las semanas 19-52 y hasta 1,8 casos a partir de la semana 53 (AEMPS, 2019). Debido a su perfil de seguridad, su uso suele quedar reservado a casos refractarios al resto de tratamientos antipsicóticos.

Olanzapina (Zyprexa®, Zyprexa Velotab®, Zypadhera®, Zyprexa Difarmed®, Zyprexa Velotab Elam Pharma®, Zyprexa Velotab

⁵ La incidencia medida en tiempo-persona se refiere a la suma de las unidades de tiempo individuales durante las que los pacientes

fueron expuestos al fármaco antes de experimentar agranulocitosis.

Difarmed® y EFG) es el antipsicótico más utilizado en España. Cuenta con presentaciones para administración oral, intramuscular e inyectables de larga duración (ILD). Aunque estructuralmente es similar a la clozapina y presenta un perfil de unión a receptores también similar, produce menos efectos adversos graves, especialmente a nivel hematológico. Sí produce con frecuencia efectos metabólicos que deberán ser tenidos en cuenta, tales como aumento de peso, de triglicéridos y resistencia a la insulina.

Por su parte, **quetiapina** (Seroquel®, Seroquel Prolong®, Psicotric®, Psicotric Retard®, Rocoz® y EFG) se encuentra disponible en España en medicamentos de administración oral. Están comercializadas presentaciones en forma de comprimidos de liberación prolongada que permiten la administración en una única toma diaria. A pesar de que antagoniza tanto receptores serotoninérgicos (5-HT_{2A}) como dopaminérgicos (D₂), se disocia rápidamente de estos últimos, por lo que la incidencia de reacciones extrapiramidales es muy baja. Presenta metabolitos activos –norquetiapina– con efecto anticolinérgico, antihistamínico y anti alfa-1 adrenérgico. También produce efectos a nivel metabólico, especialmente aumento del apetito. Se utiliza frecuentemente por su efecto sedante frente a estados de agitación, tanto en pacientes psicóticos como en otros casos (principalmente, en trastorno bipolar).

Asenapina (Sycrest®) se usa en España por vía sublingual. Su efecto antipsicótico puede relacionarse con la capacidad de bloquear los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina y los D₂ de la dopamina, pero posee también afinidad por otros muchos receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos y por los alfa-2 adrenérgicos, no así por los receptores muscarínicos. En España está indicado en trastorno bipolar pero no en esquizofrenia.

Clotiapina (Etumina®), de administración oral, se clasifica en ocasiones como antipsicótico típico porque presenta un marcado efecto neuroleptico. Sin embargo, tiene afinidad por los receptores 5-HT₂, encajando también en el grupo de los antipsicóticos atípicos. Adicionalmente, por su efecto adrenolítico, anticolinérgico y antihistamínico, produce una considerable sedación, que es de ayuda especialmente en el manejo de los síntomas positivos.

Loxapina (Adasuve®) es el único antipsicótico comercializado para administración por vía inhalatoria, presente en un medicamento exclusivamente de uso hospitalario (requiere supervisión de un profesional sanitario para su uso). En ocasiones se clasifica como antipsicótico clásico, pero presenta afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, así como por receptores noradrenérgicos, histaminérgicos y colinérgicos. Tiene efecto calmante, por lo que es de utilidad especialmente en pacientes con agitación y agresivos. El efecto adverso más característico es el broncoespasmo, consecuencia de la vía de administración, especialmente en pacientes asmáticos o con EPOC, lo que hace necesario disponer de tratamiento broncodilatador con beta-agonistas de acción rápida para tratar los casos graves.

Derivados del indol

Sertindol (Serdolect®) se encuentra comercializado en España en forma de comprimidos de uso por vía oral. Tiene afinidad tanto por receptores serotoninérgicos (5-HT₂) como dopaminérgicos (D₂), si bien la frecuencia de aparición de efectos adversos relacionados con el bloqueo dopaminérgico –efectos extrapiramidales o hiperprolactinemia– es baja. No presenta afinidad por receptores colinérgicos ni histaminérgicos, de modo que su efecto sedante es bajo. Se usa sobre todo en pacientes refractarios a otros tratamientos. Se han descrito efectos arritmogénicos del tipo *torsades de Pointes* por prolongación del intervalo QT, lo que obliga a monitorizar el electrocardiograma (ECG) antes y durante el tratamiento.

Ziprasidona (Zeldox® y EFG) está disponible en España en cápsulas de uso por vía oral y en forma de inyectable para administración intramuscular. Muestra afinidad tanto por el receptor 5-HT_{2A} como por el receptor D₂, aunque ésta es mayor por el primero; también se une a otros receptores serotoninérgicos, como el 5-HT_{2C}, el 5-HT_{1A} y el 5-HT_{1D}, así como a receptores H₁ de la histamina y alfa-1 adrenérgicos. Ha probado su eficacia tanto en los síntomas positivos de la esquizofrenia como en los síntomas negativos. Pese a que su consumo se ha asociado al riesgo de prolongación del intervalo QT en el ECG, la monitorización se realiza

habitualmente solo en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Lurasidona (Latuda®) es, junto con cariprazina, uno de los antipsicóticos de más reciente introducción, comercializado por primera vez en 2019 en España. Se administra por vía oral, produciendo un bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT₇ de la serotonina y de los receptores D₂ de la dopamina. No produce una prolongación significativa del intervalo QT y la incidencia de efectos adversos metabólicos es baja. Su eficacia a corto y largo plazo parece menor que la de otros antipsicóticos atípicos (Fernández-Moriano, 2019).

Benzisoxazoles

Risperidona (Risperdal®, Risperdal Consta®, Okedi® y EFG) es uno de los antipsicóticos más utilizados, aunque el crecimiento en el consumo de los nuevos fármacos, especialmente aquellos formulados en inyectables de larga duración, ha desplazado su uso, pasando de ser el primero o segundo por consumo en el conjunto de los antipsicóticos, a ser el quinto. Se encuentra en España en medicamentos de administración por vía oral y en forma de inyectables de liberación prolongada. Bloquea de manera preferencial los receptores 5-HT₂ y D₂, aunque también tiene efecto adrenolítico sobre los receptores alfa-1. Muestra efectividad sobre los síntomas positivos y en parte también sobre los síntomas negativos y afectivos de la esquizofrenia, con bajo riesgo de efectos extrapiramidales.

Paliperidona (Byannli®, Invega®, Trevicta®, Xeplion®) en España está comercializado en forma de comprimidos de liberación prolongada y también como inyectable de liberación prolongada, siendo uno de los antipsicóticos que mayor crecimiento ha experimentado en su utilización. Es un metabolito activo de la risperidona, con afinidad selectiva por los receptores 5-HT₂ y D₂, a los que bloquea; su afinidad

por receptores adrenérgicos alfa-1 y alfa-2 e histaminérgicos H₁ es baja. No se metaboliza en el hígado y el riesgo de interacciones farmacológicas con paliperidona es bajo. Los comprimidos de liberación prolongada permiten una única administración diaria, mientras que en forma de inyectable la administración es mensual (Xeplion®), trimestral (Trevicta®) o semestral (Byannli®).

Estabilizadores del sistema dopamina-serotonina

Aripiprazol (Abilify®, Abilify Maintena®, Arizol®, Aripiprazol Qualigen® y EFG) se encuentra en España en formas farmacéuticas orales y parenterales. Presenta un perfil farmacodinámico complejo: antagoniza los receptores 5-HT_{2A} de la serotonina, pero es agonista parcial de los receptores D₂ de la dopamina y 5-HT₁ de la serotonina. No presenta efecto sedante y los efectos adversos de tipo metabólico (aumento de peso, perfil lipídico) son menos frecuentes que para otros antipsicóticos atípicos. Aunque por lo general es bien tolerado, durante su uso pueden aparecer reacciones extrapiramidales y, especialmente, acatisia.

Cariprazina (Reagila®) es otro de los antipsicóticos de más reciente comercialización en España (2019), presentando un perfil beneficio-riesgo en ciertos aspectos similar al de aripiprazol. Se encuentra disponible en forma de cápsulas duras. Su mecanismo de acción no se conoce completamente, pero su efecto terapéutico parece estar relacionado con una actividad agonista parcial sobre receptores D₂ y D₃ de la dopamina y 5-HT_{1A} de la serotonina y con una actividad antagonista sobre los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} de la serotonina y H₁ de la histamina. Ha mostrado eficacia a corto y largo plazo sobre síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (Fernández-Moriano, 2019). Como en el caso de aripiprazol, el efecto adverso más común relacionado con su consumo es la acatisia.

Otros antipsicóticos

Benzamidas

Los efectos antipsicóticos de las benzamidas (Figura 7) se explican por su acción sobre receptores dopaminérgicos, motivo por el cual se han clasificado habitualmente como antipsicóticos típicos. Sin embargo, debido a las características de su acción clínica (sulpirida) o de su efecto sobre los receptores dopaminérgicos (amisulprida), se acepta que no encajan de manera precisa ni entre los antipsicóticos típicos ni entre los antipsicóticos atípicos.

Sulpirida (Dogmatil®, Dogmatil Fuerte®, Psico-cen® y EFG) está disponible en medicamentos de administración por vía oral y por vía

intramuscular. Es un antagonista de los receptores D₂ y D₃ de la dopamina que, sin embargo, muestra eficacia sobre los síntomas negativos, pero no sobre síntomas positivos. Carece de efectos sedativos marcados a las dosis terapéuticas habituales. Actualmente se utiliza fundamentalmente como antivertiginoso.

Amisulprida (Aracalm®, Solian® y EFG) se administra también por vía oral. Es estructuralmente similar a la sulpirida, pero parece tener acción agonista parcial sobre los receptores D₂ de la dopamina, distinguiéndose así de los antipsicóticos típicos. Carece de afinidad por receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos o colinérgicos. No produce habitualmente efectos extrapiramidales, pero sí es frecuente el aumento de prolactina.

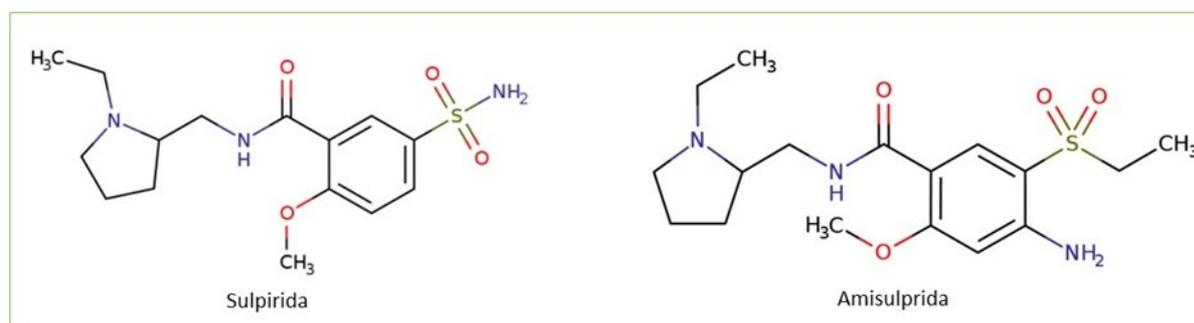


Figura 7. Estructura de sulpirida y amisulprida.

Líneas de investigación en nuevos tratamientos

Las lagunas que todavía persisten respecto al conocimiento sobre la etiopatogenia de la esquizofrenia suponen un estímulo para la investigación sobre posibles nuevos tratamientos farmacológicos. Una de las áreas en que la investigación básica y clínica está centrando su foco es la neurotransmisión glutamatérgica, apoyada en la hipótesis de que en la esquizofrenia existe una actividad excesiva de este neurotransmisor. Las principales líneas de investigación a este respecto son las siguientes:

- Inhibidores del transportador de la glicina: la glicina y la serina aumentan la respuesta de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato. La disponibilidad cerebral de glicina está regulada por el transportador de

glicina T1, por lo que se han desarrollado inhibidores de este transportador con el objetivo de aumentar la concentración de glicina cerebral y aumentar así la sensibilidad de los receptores NMDA al glutamato.

- Moduladores alostéricos positivos de los receptores metabotrópicos del glutamato: estos receptores se han relacionado con la esquizofrenia porque modulan la transmisión relacionada con NMDA. Así, algunos moduladores alostéricos de estos receptores han mostrado actividad antipsicótica y de aumento de la cognición.
- Moduladores alostéricos positivos del receptor del AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico): estos receptores se han

relacionado con el aprendizaje y la memoria, y por ello, los fármacos capaces de modular la acción glutamatérgica sin producir excitotoxicidad están siendo estudiados con el objetivo de mejorar las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia y en otras enfermedades como la depresión y el párkinson.

Finalmente, en los últimos años la investigación relacionada con los receptores cannabinoideos endógenos está suscitando una gran atención. Esto se debe en parte a que la relación entre el consumo de cannabis y la aparición de trastornos psicóticos está bien documentada, a pesar de que probablemente el consumo de cannabis sin otros factores asociados no es condición suficiente para el desarrollo de la esquizofrenia.

El cannabidiol (CBD) es uno de los principales metabolitos presentes en el cannabis, sin efectos psicoactivos. Algunos estudios han mostrado su eficacia en pacientes con esquizofrenia al añadirlo al tratamiento habitual (McGuire *et al.*, 2018), aunque en un metaanálisis sobre el uso de aceite de CBD como tratamiento de la esquizofrenia (Kopelli *et al.*, 2020) se indica que la disponibilidad de estudios de larga duración y con muestras adecuadas actualmente no es suficiente para confirmar ni la eficacia ni la seguridad de este compuesto en este tipo de pacientes.

Tratamiento no farmacológico

Existe consenso científico en torno a la necesidad y conveniencia del tratamiento farmacológico para alcanzar la estabilidad del paciente esquizofrénico y evitar el avance del deterioro cognitivo. No obstante, la combinación de los antipsicóticos con **terapia neuropsicológica**, como la terapia de remediación cognitiva, o las **terapias cognitivo-conductuales**, así como otras intervenciones para reforzar el **apoyo del entorno** familiar y social, permite mejorar tanto la calidad de vida como el curso de la enfermedad. Es preciso considerar que el déficit cognitivo en la esquizofrenia está relacionado con la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes, de forma que aquellos con mayor afectación cognitiva presentan más dificultades para reintegrarse en su entorno. Dicho

déficit suele ser refractario al tratamiento farmacológico, lo que resalta la importancia de este tipo de terapias.

En esa línea, los objetivos principales de las terapias neuropsicológicas son el tratamiento de los déficits cognitivos, el entrenamiento en habilidades sociales y el entrenamiento en tareas que tienen que ver con el ámbito laboral. Entre ellas, la **psicoeducación**, que implica que los pacientes y su entorno familiar reciban información sobre las características de su enfermedad, las opciones de tratamiento, los posibles efectos secundarios y los factores modificables que pueden mejorar el pronóstico, es una de las estrategias con datos favorables respecto a su eficacia en el tratamiento de la enfermedad.

En un metaanálisis (Bighelli *et al.*, 2021) que incluyó 72 estudios con más de 10.000 pacientes analizó los resultados de la intervención familiar, la terapia psicoeducativa y la terapia cognitivo-conductual sobre el riesgo de recaída, se vio que todas estas intervenciones – conjuntamente con la farmacoterapia– disminuyeron ese riesgo en comparación con el tratamiento únicamente farmacológico. El apoyo familiar sustentado por la intervención psicoeducativa no solo reduce el riesgo de recaída, sino que parece contribuir a la disminución de los síntomas y a un mejor funcionamiento general de los pacientes, a pesar de que el efecto de estas intervenciones casi nunca es inmediato y los resultados se consiguen tras varios meses o incluso un año desde el inicio de la terapia psicoeducativa. La terapia cognitivo-conductual también se asoció a una reducción del riesgo de recaída a los 12 meses, aunque no está claro el beneficio a más largo plazo. En general, las terapias combinadas (que integran los diferentes elementos, esto es, la psicoeducación al paciente, el apoyo familiar y la terapia cognitiva) parecen eficaces en la reducción de las recaídas, pero no se puede determinar de manera precisa si el resultado positivo se debe a la combinación de diferentes estrategias o a que una de ellas es más exitosa que el resto.

Por otra parte, la **terapia de remediación cognitiva** (TRC) constituye actualmente una de las principales estrategias para mejorar el deterioro cognitivo de los pacientes con enfermedades mentales, incluida la esquizofrenia. Los

elementos que se consideran parte fundamental de la TRC son la intervención de un terapeuta experimentado, la práctica repetida de ejercicios cognitivos, el desarrollo estructurado de estrategias cognitivas y el uso de técnicas para mejorar la transferencia al mundo real de las mejoras cognitivas. A través de estudios de neuroimagen se han podido observar cambios neuroanatómicos en respuesta a la TRC (Matsuda *et al.*, 2019). Un metaanálisis que incluyó 130 estudios con 8.851 pacientes (Vita *et al.*, 2021) concluyó que la TRC mejoraba significativamente las habilidades

cognitivas y el funcionamiento global de los pacientes con esquizofrenia. Esta mejora no parece estar relacionada con las características del paciente, por lo que su utilidad podría ser generalizada.

La **terapia electroconvulsiva** combinada con el tratamiento farmacológico también se puede utilizar en pacientes con síntomas psicóticos graves y que no responden al tratamiento. Esta terapia puede ser de especial utilidad en aquellos casos en que aparecen signos catatónicos (Martín, 2009).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

En vista de todo lo anterior, se comprende que la combinación del tratamiento farmacológico y psicológico se considere la opción más beneficiosa para mejorar la calidad de vida y el curso de la enfermedad de las personas que padecen esquizofrenia. Los fármacos utilizados permiten reducir el avance del deterioro cognitivo, especialmente cuando el tratamiento se instaura de manera precoz tras la aparición de los primeros síntomas. En ese contexto, el farmacéutico, como profesional sanitario experto en el medicamento (independientemente de su ámbito de actuación), debe familiarizarse con la idea de que la base de la farmacoterapia la constituyen actualmente los antipsicóticos atípicos, a pesar de que determinados antipsicóticos clásicos se consideran de utilidad en algunos casos.

En resumen, los antipsicóticos que tienen indicación de uso en esquizofrenia en España son:

- Antipsicóticos típicos o clásicos: las fenotiazinas clorpromazina, levomepromazina, perfenazina y periciazina; las butirofenonas haloperidol y droperidol; la difenilbutilpiperidina pimozida; y el tioxanteno zuclopentixol.
- Antipsicóticos atípicos: clozapina, olanzapina, quetiapina, clotiapina, loxapina, sertindol, ziprasidona, lurasidona, risperidona, paliperidona, aripiprazol y cariprazina.

- Otros: sulpirida y amisulprida comparten características de los antipsicóticos típicos y atípicos.

A fin de desarrollar su actividad asistencial de la forma más adecuada, el farmacéutico también debe tener presente que el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia implica habitualmente un elevado grado de complejidad. Esto es así por distintos motivos.

En primer lugar, porque la adherencia al tratamiento suele ser baja. En el marco del estudio de *Ensayos Clínicos con Antipsicóticos sobre la Efectividad en la Intervención* (CATIE) se observó que el 74% de los pacientes abandonaban el tratamiento antes de los 18 meses y alrededor del 30% abandonó el tratamiento por decisión propia (Lieberman *et al.*, 2005). Habida cuenta de que el tratamiento farmacológico es clave para alcanzar la estabilización del paciente y evitar el deterioro cognitivo, un seguimiento errático de las pautas prescritas hará más difícil alcanzar esos objetivos clínicos, incidiendo, a su vez, en los problemas de adherencia. La variedad de formas de presentación de la esquizofrenia provoca que muchos pacientes sean refractarios, al menos parcialmente, al tratamiento prescrito, lo cual puede ser causa de cambios –necesarios– en el tratamiento que dificultan aún más la habituación del paciente al cumplimiento de las pautas de administración.

En segundo lugar, los fármacos antipsicóticos se ven involucrados en numerosas reacciones adversas que inciden de manera negativa en la calidad de vida del paciente. El efecto neuroléptico de los antipsicóticos de primera generación permite controlar los síntomas positivos de la enfermedad, pero también dificulta las interacciones sociales y puede agravar su situación de exclusión social. La presencia de un entorno familiar implicado es fundamental en estos casos para mejorar el desempeño del paciente. Asimismo, los efectos metabólicos de los antipsicóticos, especialmente en el caso de algunos atípicos, implican que enfermedades como la obesidad, la diabetes y la hipercolesterolemia se conviertan en comorbilidades muy prevalentes en estos pacientes: no solo deteriora la salud sino que puede conllevar la necesidad de introducir nuevos tratamientos, farmacológicos o no, haciendo más complejo el cumplimiento de las pautas prescritas. En muchos casos, el estado de salud y la esperanza de vida se ven también deterioradas por el consumo de sustancias de manera adictiva, siendo especialmente prevalente el consumo de tabaco, aunque el consumo de alcohol y de drogas de abuso es también más común en las personas con esquizofrenia que entre la población general.

A pesar de que prácticamente todos los medicamentos antipsicóticos se dispensan en farmacia comunitaria, cuya proximidad resulta un elemento facilitador en relación al acceso a la medicación, un factor importante que puede dificultar tal acceso es la exigencia de visado de inspección en pacientes mayores de 75 años en medicamentos que contienen determinados antipsicóticos: amisulprida, aripiprazol, asenapina, cariprazina, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona.

De modo general, la oportuna comunicación bidireccional entre farmacéutico y paciente es clave tanto para reforzar el mensaje del facultativo especialista en relación al tratamiento como para instaurar nuevas pautas que puedan ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente. En personas con esquizofrenia esta comunicación puede estar dificultada por la situación clínica, pues en muchos casos la disposición del paciente a colaborar con las indicaciones dadas es baja como consecuencia de

las manifestaciones de la enfermedad. En este sentido, el farmacéutico también puede dar a conocer al paciente o a su cuidador la existencia de asociaciones de pacientes que ofrecen servicios específicamente dirigidos tanto a las personas con esquizofrenia, que pueden ayudar a su integración social y laboral, como a sus familiares; un ejemplo es la Asociación Española de Apoyo en Psicosis (AMAFE, <https://www.amafe.org/newpage>).

La ausencia o la pérdida del efecto terapéutico de los antipsicóticos, el empeoramiento de algunos síntomas (especialmente los negativos y los cognitivos) o la aparición de determinadas reacciones adversas constituyen alertas que el farmacéutico comunitario puede detectar de manera precoz. Teniendo esto en cuenta, desde la Farmacia se puede intervenir en varios niveles –dentro del marco de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales– a fin de colaborar en el proceso asistencial para con las personas afectadas de esquizofrenia.

> Educación sanitaria orientada a la prevención secundaria

Ante un diagnóstico reciente de esquizofrenia, la instrucción al paciente –o al cuidador, en su caso– sobre las características fundamentales del tratamiento farmacológico, su mecanismo de acción comentado en lenguaje fácilmente comprensible y, sobre todo, los posibles efectos secundarios, pueden ayudar a que el paciente anticipe el nuevo contexto de convivir con la patología y se adapte más fácilmente a él. En este caso, puede ser de especial ayuda ofrecer consejos como mantener el horario de administración, guardar el medicamento siempre en el mismo lugar o incluso mantener un registro escrito que recoja los medicamentos que debe tomar y las fechas de recogida de la medicación y de control médico.

Respecto a los hábitos de vida, la adicción al tabaco es uno de los factores de riesgo de desarrollo de comorbilidades más habituales en las personas con esquizofrenia. Así, el tabaco es la principal causa de desarrollo de cáncer de pulmón y de otras neoplasias como de orofaringe, de laringe, de esófago o vejiga, así como de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC); también incrementa el riesgo cardiovascular y, específicamente, en la esquizofrenia se relaciona con un mayor deterioro cognitivo.

El éxito en la implementación de medidas para cesar en el hábito tabáquico en estos pacientes dependerá en buena medida de que se haya conseguido alcanzar previamente la fase de estabilización de la enfermedad. En este contexto, el farmacéutico puede ofrecer un consejo antibotáquico con información sobre las posibilidades farmacológicas y no farmacológicas que existen actualmente para reducir y abandonar el consumo y sobre los efectos perjudiciales que el tabaco tiene en su estado concreto de salud. El tratamiento psicológico orientado a la deshabituación puede ser de especial interés en estos casos debido a los mencionados problemas en la adherencia terapéutica. Conviene recordar que los fármacos destinados a la deshabituación solo están indicados si existe una motivación expresa para dejar de fumar, que será muy difícil de conseguir sin el apoyo psicológico. Pero en pacientes suficientemente motivados sí se puede considerar el uso de fármacos antibotáquicos en el marco del seguimiento con el médico especialista. Las opciones son las siguientes:

- Terapia sustitutiva de nicotina (TSN): útil en fumadores con dependencia moderada o alta (en aquellos que consuman 10 o más cigarrillos al día).

- Bupropión (Zyntabac®): fármaco antidepresivo que actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y serotonina. Sin embargo, durante su uso se han descrito casos de síntomas psicóticos y maníacos, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. Esto podría limitar su utilidad en pacientes con esquizofrenia o, en todo caso, obligaría a aumentar la vigilancia.

- Vareniclina (Champix®): agonista parcial colinérgico que se une con mayor afinidad que la nicotina a los receptores neuronales nicotínicos de tipo $\alpha_4\beta_2$, pero los activa con menor intensidad. Esto provoca un bloqueo de los sistemas de recompensa estimulados por la nicotina y también ayuda a aliviar los síntomas de abstinencia por su efecto agonista. Se ha contrastado la seguridad del tratamiento con vareniclina en esquizofrenia (Ahmed *et al.*,

2018), pero con su uso también se han descrito casos de síntomas neuropsiquiátricos que incluyen psicosis, comportamiento agresivo, cambios de humor e ideación suicida, por lo que, de considerarse la idoneidad de su uso, el paciente deberá estar sometido a una vigilancia estrecha.

- Citisina (Todacitan®): alcaloide estructuralmente similar a la nicotina, cuyo mecanismo de acción se asemeja al de la vareniclina, puesto que se une a los receptores nicotínicos $\alpha_4\beta_2$ con una acción más débil que la de la nicotina. Ayuda a reducir los síntomas de la abstinencia de nicotina al aumentar los niveles de dopamina en el cerebro, y se recomienda precaución con su uso en pacientes esquizofrénicos.

Al inicio de la deshabituación se deberá tener en cuenta que los hidrocarburos aromáticos policíclicos contenidos en el humo del tabaco presentan un carácter inductor del metabolismo hepático, concretamente a través de la isoenzima CYP1A2 del citocromo P-450 hepático. A este respecto, no hay que olvidar que algunos antipsicóticos, como olanzapina, clozapina y haloperidol, son sustratos de esta isoenzima y que el cese de consumo de tabaco puede ocasionar que su actividad metabolizadora se reduzca, produciéndose un incremento en la concentración de estos fármacos.

En las personas con adicción al alcohol, el farmacéutico puede ejercer también una labor de educación sanitaria motivacional para que el paciente reduzca o abandone su consumo por los riesgos que comporta en el paciente esquizofrénico de pérdida de unas capacidades cognitivas ya comprometidas y de exacerbar comportamientos asociados a la psicosis, como la agresividad.

En este sentido, desde la farmacia comunitaria se pueden dispensar con receta médica y siempre con el consentimiento del paciente algunos fármacos de utilidad en la deshabituación del consumo abusivo de alcohol: i) disulfiram (Antabus®), un fármaco que inhibe a la enzima aldehído-deshidrogenasa, provocando la acumulación de acetaldehído y la aparición de efectos desagradables al consumir alcohol; ii) naltrexona (Tranalex®), un antagonista opiáceo que reduce el riesgo de recaída completa en pacientes en deshabituación al

consumo de alcohol cuando todavía consumen cantidades pequeñas o moderadas; iii) nalmefeno (Selincro®), un modulador del sistema opioide que ha mostrado eficacia en la reducción del consumo de alcohol; y iv) acamprotrato (Campral®), un fármaco con mecanismo de acción no del todo conocido, pero que ejerce cierto efecto estimulante del GABA y como antagonista glutamatérgico.

Además de la terapia farmacológica, el farmacéutico está capacitado para ofrecer recomendaciones dietéticas y de estilo de vida relacionadas tanto con el control de la diabetes como de la dislipemia, comorbilidades muy frecuentes en los pacientes esquizofrénicos como consecuencia tanto de malos hábitos de vida como de los efectos adversos a nivel metabólico de los antipsicóticos, especialmente los de segunda generación. Conociendo el tipo de efectos adversos que provocan estos fármacos, se puede realizar desde la farmacia comunitaria una labor de prevención de tales comorbilidades mediante la recomendación de la práctica de ejercicio físico y a través de hábitos nutricionales saludables, como:

- La restricción de la ingesta de azúcares simples y de harinas refinadas.
- La introducción de mayor cantidad de fibra dietética a través de cereales integrales y de legumbres.
- La reducción del consumo de productos ricos en grasas saturadas.
- Un aumento del consumo de frutas y verduras.

Resulta conveniente ofrecer estas recomendaciones por escrito una vez explicados de palabra los aspectos más generales de las pautas a seguir. En la medida de lo posible deben intentar adaptarse a la rutina y a ciertos hábitos preestablecidos del paciente para aumentar la probabilidad de cumplimiento.

> Optimización de los resultados de la farmacoterapia

La efectividad del tratamiento farmacológico y el perfil de reacciones adversas asociado a este hace que el seguimiento cercano del estado de

salud del paciente cobre una gran importancia en esquizofrenia.

La pérdida de eficacia del tratamiento puede ocurrir por factores asociados a las características de la enfermedad o también debido a la falta de adherencia. Esta circunstancia deberá ser siempre motivo de derivación a los servicios especializados para una mejor valoración clínica (por parte de Psiquiatría, fundamentalmente), pero la decisión a tomar será diferente en uno y otro caso.

En relación con la adherencia al tratamiento, el farmacéutico debe valorar en primer lugar el grado de conocimiento que el paciente tiene sobre su enfermedad y sobre el tratamiento prescrito, así como de su rutina diaria, para conocer cómo se puede incorporar la administración de los medicamentos de manera más eficaz.

Además, la politerapia, frecuente como consecuencia de la incidencia de comorbilidades, hace más difícil la adherencia, tanto por la adición de nuevos medicamentos a los que el paciente no está habituado como por la posibilidad de aparición de más efectos adversos.

Los efectos adversos del tratamiento con fármacos antipsicóticos que más impacto suelen tener en la calidad de vida a largo plazo son los efectos extrapiramidales y la acatisia en el caso de los fármacos de primera generación y los efectos metabólicos (aumento de peso, diabetes e hiperlipidemia) en el caso de los antipsicóticos atípicos.

El abordaje de los síntomas extrapiramidales implica la reducción de la dosis o el cambio de medicación, por lo que el papel del farmacéutico a este respecto se sitúa en la detección de tales síntomas y en la comunicación o bien al cuidador para que lo ponga en conocimiento del especialista, o bien directamente al especialista si existe un canal de comunicación.

Los síntomas más característicos de un cuadro extrapiramidal son: espasmos y contracciones involuntarias de los músculos, temblor, acatisia, discinesia tardía y pseudoparkinsonismo (rigidez, bradicinesia).

Los efectos adversos metabólicos, a excepción del aumento de peso, pueden pasar desapercibidos porque no provocan síntomas, por lo

que se debe recomendar un control habitual de la glucemia, la colesterolemia y la trigliceridemia en caso de utilizar fármacos de alto riesgo (como la olanzapina o la clozapina). Muchas farmacias cuentan con dispositivos (como los fotómetros de reflexión automáticos) que permiten realizar estas determinaciones de forma rápida, por lo que pueden resultar una opción de fácil acceso.

Otro aspecto de la farmacoterapia que debe tenerse en cuenta para optimizar los resultados clínicos y prevenir resultados negativos de la medicación es la posibilidad de interacciones farmacológicas entre los distintos medicamentos usados por el paciente. Debido al mecanismo de acción y a los efectos sobre distintos receptores, puede ser conveniente evaluar la posible asociación de los antipsicóticos con

medicamentos que presenten efectos sobre los receptores dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. Por ejemplo, el efecto antidopaminérgico de los fármacos antipsicóticos puede antagonizar el efecto de los agonistas dopaminérgicos utilizados en la enfermedad de Parkinson, como la levodopa. Por el contrario, los antagonistas dopaminérgicos pueden aumentar la probabilidad de sintomatología extrapiramidal y de SNM.

El registro sistemático por parte del farmacéutico de todas estas intervenciones también es recomendable con el objetivo de evaluar los resultados del servicio de seguimiento farmacoterapéutico y así poder detectar rápidamente los problemas relacionados con la medicación y posibles aspectos de mejora.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Antipsicóticos. Revisión de la seguridad en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a demencia. 2007. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/informe_antipsicoticos_CSMH_2007.pdf.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Nota informativa. 2008. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/NI_2008-19_antipsicoticos.pdf.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Ficha Técnica de Leponex® (clozapina). 2019. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtm/ft/59548/FT_59548.html.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Utilización de medicamentos antipsicóticos en España. 2021. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrl-joiOTNIYzAwYjktMzI5Zi00NDfkLWJlZTYtZWZlZGY4YjJi-ZTMwliwidCI6IjJkM2I1MGUwLTZlZjQtNGViYy05MjQ2LTdkMWwNiYjc3MDg5YytsImMiOjJh9>.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Utilización de antipsicóticos en España (1992-2006). 2009. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antipsicoticos.pdf>.
- **Ahmed S, Virani S, Kotapati VP, Bachu R, Adnan M, Khan AM et al**. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2018; 9: 428. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00428.
- **Arango C, Baeza I, Bernardo M, Cañas F, de Dios C, Díaz-Marsá M et al**. Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada para el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2019; 12(2): 92-105. DOI: 10.1016/j.rpsm.2018.03.006.
- **Bernardo M, Vieta E, Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Álamo C y Bobe J**. Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2011; 4(3): 150-68. DOI: 10.1016/j.rpsm.2011.07.003.
- **Bighelli I, Rodolico A, García-Mieres H, Pitschel-Walz G, Hansen WP, Schneider-Thoma J et al**. Psychosocial and psychological interventions for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8(11): 969-80. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00243-1.
- **Bora E**. Peripheral inflammatory and neurotrophic biomarkers of cognitive impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019; 49(12): 1971-9. DOI: 10.1017/S0033291719001685. Erratum in: *Psychol Med*. 2021; 51(9): 1589.
- **Ceraso A, Lin JJ, Schneider-Thoma J, Sifis S, Tardy M, Kossma K et al**. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 8:CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.
- **Coustals N, Martelli C, Brunet-Lecomte M, Petillion A, Romeo B, Benyamina A**. Chronic smoking and cognition in patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2020; 222: 113-21. DOI: 10.1016/j.schres.2020.03.071.
- **Dong D, Wang Y, Chang X, Luo C, Yao D**. Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophr Bull*. 2018; 44(1):168-81. DOI: 10.1093/schbul/sbx034.
- **Fernandez Moriano C**. Cariprazina (Reagila®) y lurasidona (Latudá®) en esquizofrenia. *Panorama Actual Med*. 2019; 43(426): 922-35.
- **Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M**. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017; 4(4): 295-301. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30078-0. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2017; 4(9): e19.
- **Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N et al**. Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral Antipsychotics for the Acute Treatment of Adults With Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2020; 18(4): 443-55. DOI: 10.1176/appi.focus.18306.
- **Kishi T, Ikuta T, Sakuma K, Okuya M, Iwata N**. Efficacy and safety of antipsychotic treatments for schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials in Japan. *J Psychiatr Res*. 2021; 138: 444-52. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.04.032.
- **Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG**. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2019; 39(1): 31-59. DOI: 10.1007/s10571-018-0632-3.
- **Kopelli E, Samara M, Siargkas A, Goulas A, Papazisis G, Chourdakis M**. The role of cannabidiol oil in schizophrenia treatment. a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020; 291: 113246. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113246.
- **Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et al**. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353(12): 1209-23. DOI: 10.1056/NEJMoa051688. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010; 363(11): 1092-3.
- **Lin D, Thompson-Leduc P, Ghelerter I, Nguyen H, Lafeuille MH, Benson C et al**. Real-World Evidence of the Clinical and Economic Impact of Long-Acting Injectable Versus Oral Antipsychotics Among Patients with Schizophrenia in the United States: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2021; 35(5):469-81. DOI: 10.1007/s40263-021-00815-y. Erratum in: *CNS Drugs*. 2021; 35(8): 923.
- **Loots E, Goossens E, Vanwesemael T, Morrens M, Van Rompaey B, Dilles T**. Interventions to Improve Medication Adherence in Patients with Schizophrenia or Bipolar Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ*

- Res Public Health. 2021; 18(19): 10213. DOI: 10.3390/ijerph181910213.
- **Marques TR, Ashok AH, Pillinger T, Veronese M, Turkheimer FE, Dazzan P et al.** Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychol Med.* 2019; 49(13): 2186-96. DOI: 10.1017/S0033291718003057.
 - **Martín JC.** Guía Práctica Clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental. Subdirección de Salud Mental (Servicio Murciano de Salud). 2009. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/166090-guia_esquizofrenia.pdf.
 - **Matsuda Y, Makinodan M, Morimoto T, Kishimoto T.** Neural changes following cognitive remediation therapy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019; 73(11): 676-84. DOI: 10.1111/pcn.12912.
 - **McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R et al.** Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2018; 175(3): 225-31.
 - **Moreno-Küstner B, Guzman-Parra J, Pardo Y, Sanchidrián Y, Díaz-Ruiz S, Mayoral-Cleries F.** Excess mortality in patients with schizophrenia spectrum disorders in Malaga (Spain): A cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2021; 30:e11. DOI: 10.1017/S2045796020001146.
 - **Østergaard SD, Foldager L, Mors O, Bech P, Correll CU.** The Validity and Sensitivity of PANSS-6 in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Study. *Schizophr Bull.* 2018; 44(2): 453-62. DOI: 10.1093/schbul/sbx076.
 - **Peng X, Ascher-Svanum H, Faries D, Conley RR, Schuh KJ.** Decline in hospitalization risk and health care cost after initiation of depot antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR.* 2011; 3: 9-14.
 - **Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G et al.** Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(1): 64-77. DOI: 10.1016/S2215-0366(19)30416-X.
 - **Rojo García A.** Guía de utilización de antipsicóticos. Biblioteca virtual de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2021. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/guiaantipsicoticos/GUIAUTILIZACIONANTIPSICOTICOS.pdf?ts=20210620172034>.
 - **Rubio JM, Schoretsanitis G, John M, Tiihonen J, Taipale H, Guinart D et al.** Psychosis relapse during treatment with long-acting injectable antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(9): 749-61. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30264-9.
 - **Sociedad Española de Psicogeriatría.** Documento de la Sociedad Española de Psicogeriatría sobre el uso de antipsicóticos en personas de edad avanzada. 2017. Disponible en: <https://www.sepg.es/assets/img/web/Documento%20SEPG%20antipsicoticos.pdf>
 - **Subdirección General de Información Sanitaria.** Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. BDCAP Series 2. Madrid: Ministerio de Sanidad. 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/Salud_mental_datos.pdf.
 - **Suen YN, Wong SMY, Hui CLM, Chan SKW, Lee EHM, Chang WC et al.** Late-onset psychosis and very-late-onset-schizophrenia-like-psychosis: an updated systematic review. *Int Rev Psychiatry.* 2019; 31(5-6): 523-42. DOI: 10.1080/09540261.2019.1670624.
 - **Valle R.** Schizophrenia in ICD-11: Comparison of ICD-10 and DSM-5. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed).* 2020; 13(2): 95-104. DOI: 10.1016/j.rpsm.2020.01.001.
 - **Vita A, Barlati S, Ceraso A, Nibbio G, Ariu C, Deste G et al.** Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry.* 2021; 78(8): 848-58. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0620.