

11241

16
203

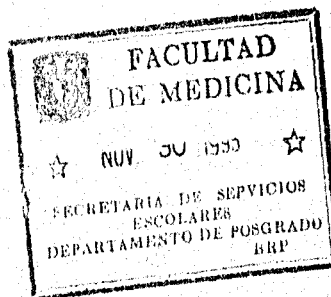
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL

TITULO DE TESIS:

"EL EFECTO DE LA CLOZAPINA SOBRE LOS SINTOMAS NEGATIVOS
DEL PACIENTE ESQUIZOFRENICO"

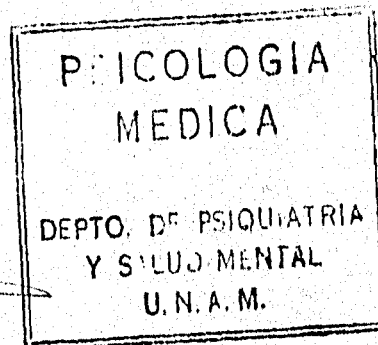
PRESENTA:

REBEKA JONES GUERRERO



TUTOR TEORICO:

DR. CARLOS CAMPILLO SERRANO



TUTOR METODOLOGICO

DR. RAFAEL SALIN PASCUAL

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA.

Febrero, 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION	1
La Esquizofrenia	1
Epidemiología de la esquizofrenia	6
Desarrollo de la esquizofrenia	16
Cultura y Esquizofrenia	22
Hallazgos en la patogénesis de la esquizofrenia	27
Psicosis esquizofrénica en niños y adolescentes	29
Aspectos sociales de la esquizofrenia	33
Farmacología general de la clozapina	36
Actividad antiadrenérgica de la clozapina	41
Mecanismo hipotético para localizar la característica única de la clozapina	44
Interacción serotonina-dopamina en la acción de la clozapina	48
Objetivos	55
Hipótesis	55
Material	55
Criterios de inclusión	55
Criterios de exclusión	56
Métodos	56
Resultados	58
Discusión	68
Bibliografía	71

I N T R O D U C C I O N

La esquizofrenia es una de las enfermedades públicas más importantes en el mundo y es también una de las más trágicas. Afecta a la gente cuando es relativamente joven, usualmente en su adolescencia o primeros 20 años y sus síntomas persisten durante toda la vida. Su nombre original Demencia Preacoux descrita por Kraepelin a fines del siglo pasado, fue diferenciada de Alzheimer por la edad de su aparición y de los padecimientos maniaco depresivos, estos últimos no conducían a incapacidad crónica. La aparición temprana, altos niveles de morbilidad y bajos niveles de mortalidad, todos estos factores contribuyen a la naturaleza trágica de la esquizofrenia.

LA ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia, fue bautizada por Bleuler, cuya traducción literal significa mente distorsionada, lo que ha causado una incomprensión general hasta de médicos que han malinterpretado la esencia del desorden, percibiendo la enfermedad como una distorsión de la personalidad.

SINTOMAS CARACTERISTICOS

Es una enfermedad multisistémica debida probablemente a una variedad de disturbios en la estructura cerebral, fisiológicos y químicos. Los signos y síntomas de la esquizofrenia abarcan gran parte de los sistemas mentales: percep-

ción, pensamiento inferencial, lenguaje y discurso, interacciones sociales y comportamiento, atención, expresión emocional y respuesta, creatividad intelectual, capacidad de abstracción y la afluencia de pensamiento y palabra. Es en suma politética, es decir que no tiene una sola patognomía. Actualmente, la esquizofrenia se define por la presencia de una o dos constelaciones o grupos de síntomas, algunos de los cuales pueden estar presentes, pero ninguno es esencial. Dado que los síntomas son diversos y complejos, se ha hecho lo posible por catalogarlos en diversas categorías.

Se considera que la enfermedad sólo produce síntomas mentales negativos en respuesta al disturbio y que todos los síntomas positivos son el resultado de actividad de elementos nerviosos no tocados por ningún proceso patológico, pero que aparecen durante la actividad en un estado menor. Actualmente, los síntomas positivos representan una exageración, una distorsión de las funciones que están normalmente presentes, mientras que los síntomas negativos son una disminución o pérdida de funciones.

Estudios recientes han elaborado diversas categorías, así, los síntomas positivos se pueden clasificar en base a dos factores: psicosis y desorganización. La psicosis son ilusiones y alucinaciones. La desorganización es discurso descompuesto, comportamiento bizarro y afecto inapropiado.

SINTOMAS POSITIVOS

Ilusiones
 Discursos desorganizado
 Comportamiento bizarro

FUNCION DISTORSIONADA

Pensamiento inferencial
 Lenguaje
 Monitoreo del comportamiento.

SINTOMAS NEGATIVOS

Sin lógica
 Afecto dañado
 Anhedonia
 Abolición

FUNCION PERDIDA

Fluidez del discurso
 Fluidez de la expresión emocional.
 Capacidad hedónica
 Manejo de sí mismo

DIAGNOSTICO DE LA ESQUIZOFRENIA.

A través del DSM-III-R, mismo que será superado por el DSM-IV. La OMS ha elaborado el ICD 10. (Clasificación Estadística Internacional de Padecimientos y Problemas Relacionados con la Salud).

Los criterios del ICD 10 y DSM-III-R son parecidos, pero el ICD 10 enfatiza sobre los síntomas Schneiderianos.

Los dos sistemas son politéticos y no consideran una sola característica, requieren la existencia de los síntomas durante un tiempo específico, el ICD 10, un mes, el DSM-III-R, seis meses. El DSM IV incorpora una lista de síntomas característicos, a efecto de enseñar y aprender.*

* Criterio Diagnóstico del DSM IV.

TECNICAS DE VALORACION

La valoración recae en las entrevistas clínicas y la aplicación de los criterios. Para investigación se utilizan cuadros más elaborados a efecto de obtener información válida y reutilizable.

Examinación de estado presente. (PSE).- Representa un esfuerzo pionero en el desarrollo del acercamiento estructurado al diagnóstico de investigación.

Tabla para desórdenes afectivos y esquizofrenia (SADS) asociado con el criterio diagnóstico de investigación (RDC).

Para el DSM se utiliza la entrevista clínica estructurada SCID, que es una entrevista muy específica que revisa el criterio DSM y se enfoca principalmente a hacer la elaboración de un diagnóstico.

La valoración comprensiva de síntomas e historia que se llama CASH, da una base de datos flexible y comprensible que puede ser adaptado a cualquiera de las tres pruebas anteriores tanto en DSM III como en ICD.

SINTOMAS RELACIONADOS A LOS MECANISMOS NEURALES.

Las áreas límbicas que se sugiere están relaciona-

das con la producción de síntomas positivos son:

Hipocampo

Amígdala

Corteza auditiva principal

Areas del lenguaje perisilviano

Corteza temporal de asociación

Tálamo

Giro del Cíngulo

Ganglio Basal

Area tectal ventral.

Los anteriores representan centros o sistemas involucrados en las funciones cognitivas dañadas en la esquizofrenia tales como memoria, percepción, lenguaje y funciones motoras.

Se ha discutido arduamente sobre si la corteza frontal es otra área que puede ser dañada por la esquizofrenia. Existen pruebas de anomalías frontales tanto en PET como en TAC.

FUNCIONES QUE REALIZA LA CORTEZA FRONTAL:

Fluidez de pensamiento y discurso

Ligas afectivas

Juicio social

Voluntad

Identificación y planeación de metas

Secuencia temporal del comportamiento

Atención

Algunos trabajos sugieren una relación entre las anomalías prefrontales y los síntomas negativos prominentes.

EPIDEMIOLOGIA DE LA ESQUIZOFRENIA

Las causas y los mecanismos patofisiológicos que provocan la manifestación de los síntomas son aún desconocidos.

ESQUIZOFRENIA COMO UNA ENTIDAD DE LA INVESTIGACION EPIDEMIOLOGICA.

En el episodio psicótico agudo, la enfermedad se caracteriza por problemas en el pensamiento como intrusión, mala interpretación, ilusiones de control, voces que discuten y comentan sobre las acciones y pensamientos del paciente. En todas las culturas no existe variación al respecto en los países que se ha estudiado.

Los síntomas positivos, se acompañan de síntomas negativos caracterizados por déficit funcional afectivo, pérdida de la voluntad y anhedonia. Kraepelin denotó la sintomatología negativa como un defecto y asumió que persistiría como un estado residual después de episodios de sintomatología positiva.

Andreasen y Olsen, distinguieron entre positivos, negativos y mixtos. Los estudios con gemelos monocigóticos han demostrado que el mismo genotipo puede ser expresado en los psicóticos, síndromes parecidos a la esquizofrenia y aún en síndromes no especificados tales como la neurosis. ¿Puede la epidemiología contribuir a la investigación en aetiología?. Las herramientas metodológicas de la epidemiología son rara vez útiles para establecer aetiología. Hipótesis plausibles pueden ser generadas en la base de los patrones de distribución de la morbilidad en relación a factores genéticos y ambientales.

ASPECTOS HISTORICOS DE LA EPIDEMIOLOGIA.

La esperanza de acercarse a la esquizofrenia a la aetiología hizo de ésta el desorden mental más estudiado en términos de epidemiología.

DISTRIBUCION ECOLOGICA DE LA ESQUIZOFRENIA

Los estudios de Chicago de 1935, revelaron que el rango de primeras admisiones a hospitales de la zona del Centro de la ciudad, caracterizado por desintegración social y pobre, fue mayor que el rango de las áreas periféricas económicamente más fuertes.

DISTRIBUCION SOCIOECONOMICA

El estatus social bajo o desventaja social, ha sido

una prueba aetiológica potencial sobresaliente durante una larga era de la investigación de la esquizofrenia.

Ninguno de los modelos aetiológicos probó ser válido. Sin embargo, con los modelos psicoanalíticos especulativos y sociopsicológicos los esfuerzos sistemáticos y extensivos fueron realizados en investigación empírica y para probar modelos.

Algunos llegaron a considerar que una disminución social, estaba precedida de la aparición de la esquizofrenia, lo que sugirió que algunos de los eventos importantes de la vida, no son agentes secundarios sino que la enfermedad es consecuencia reciente de estos sucesos.

APARICION Y BIOGRAFIA SOCIAL

Se sugiere que la fase inicial de la esquizofrenia caracterizada principalmente por síntomas negativos, trae consigo la activación del proceso de la movilidad social a la baja. Uno de los principios básicos de la teoría de la causación social fueron los eventos cotidianos estresantes que precedían inmediatamente a la aparición de la esquizofrenia.

Otro hallazgo, fue encontrar mayor incidencia en los estratos socioeconómicos más altos de los judíos europeos

más aventajados y menores rangos entre los más desaventajados judíos africanos, esto nos habla más de una selección social que de una causación social.

EPIDEMIOLOGIA PSIQUIATRICA ACTUAL

Se requieren estudios basados en diagnósticos precisos de acuerdo a un criterio establecido. Estos estudios incluyen:

Métodos de grabación suficientemente comprensibles de todas las causas del padecimiento en un período definido de riesgo de una población suficientemente grande y estable ce con datos demográficos disponibles y adecuados.

Instrumentos estandarizados transculturales y objetivos para la valoración de síntomas, permitiendo la aplicación de diagnósticos precisos definidos.

ESTUDIO DE PREVALENCIA

La prevalencia denota el rango de casos activos en una población. Para propósitos científicos son de importancia secundaria porque la prevalencia, como el número de casos activos, está influenciada no sólo por el riesgo de morbilidad sino también por la alta variable de la enfermedad.

ESTUDIOS DE INCIDENCIA

Dado que el rango de morbilidad anual es tan bajo que llega de 0.10 a 0.20 nuevos casos por cada mil habitantes, los estudios de incidencia son impracticables como estudios de población.

Los rangos de incidencia anual pueden variar, como por ejemplo entre Estados Unidos y Alemania que son de 0.30 a 0.69 por cada mil habitantes y en Gran Bretaña 0.27.

ESTUDIOS TRANSNACIONALES DE LA OMS (WHO).

Uno de los hallazgos del ICD 9, fue que la esquizofrenia mostró rasgos similares en todos los países estudiados. Rasgos, con variaciones en cuanto a su incidencia.

Obviamente el riesgo para obtener un diagnóstico definido, preciso y estricto aumenta mientras aumenta el número de países que se estudia.

¿ESTA AUMENTANDO O DESAPARECIENDO LA ESQUIZOFRENIA?

Aún cuando se realicen estudios internacionales, una gran variación sobre el tiempo es improbable. Astrup, sugirió que podía aumentar con el capitalismo la esquizofrenia, pero con el paso del tiempo su teoría fue desechada por falta de bases de datos adecuadas. Aún cuando Inglaterra reporta

disminución del 40 al 50% de primeras admisiones en hospitales, esto se debe a terapias de pacientes externos en lugar de las tradicionales de pacientes internos que se venían utilizando. Asimismo, es muy difícil el dar evidencia sobre una baja en la tendencia del riesgo de la esquizofrenia.

RIESGO IGUAL PARA HOMBRES Y MUJERES

En promedio, la esquizofrenia ocurre algunos años antes a hombres que a mujeres. Una mayor prevalencia en cuanto a los rangos de los hombres es reportada por estudios de Estados Unidos, seguramente refleja diferencias metodológicas.

LA ESQUIZOFRENIA, UNA ANOMALIA EPIDEMIOLOGICA

A excepción por un mayor riesgo mínimo en los hombres, la esquizofrenia muestra un patrón epidemiológico comparable por el altamente homogéneo síndrome fenotípico de retardo moderado y severo mental. Esto sugiere, que la esquizofrenia es un desorden que es homotípico pero se vuelve heterotípico hacia la normalidad teóricamente.

EPIDEMIOLOGIA ANALITICA

Se enfoca en probar hipótesis causales y desarrollar problemas aetiología que serán validados en el nivel psicológico y biológico.

EPIDEMIOLOGIA GENETICA

La epidemiología genética trata de establecer la no relación entre los factores ambientales y genéticos en la transmisión de la enfermedad mostrando un riesgo de morbilidad en cuanto a la familia. El riesgo de desarrollar esquizofrenia es aproximadamente el mismo en los gemelos monocigóticos lo cual, demuestra que existen factores genéticos además de la estabilidad intergeneracional del genotipo aún si el genotipo no se expresa.

Los estudios familiares y de gemelos, han revelado rangos elevados de enfermedades depresivas bipolares y particularmente unipolares. El riesgo de desorden depresivo unipolar se eleva hasta al 20 por ciento en familiares aún cuando existan indicaciones de no heterogenicidad. Sin embargo, la esquizofrenia es genéticamente homotípica y distinta de los desórdenes bipolares. Los estudios familiares epidemiológicos han fallado en demostrar la única presencia del factor genético. Cinco estudios recientes empleando los mismos métodos fallaron en confirmar una liga entre las regiones once y trece en el brazo largo del cromosoma cinco que habían sido reportadas anteriormente.

FACTORES DE RIESGO EXOGENOS

Migración: la migración internacional puede aumentar o reducir la incidencia de la esquizofrenia entre los migrantes, lo

cual puede deberse a: decisión activa para dejar el país propio para trabajar en otro buscando un mejor ingreso familiar y dos; presiones ejercidas por las patrullas migratorias. Los dos factores reducen la proporción de los inmigrantes con enfermedades natales crónicas pero no el riesgo de desórdenes no crónicos como depresión.

INFLUENZA

No se puede demostrar la sucesión entre un aumento en la incidencia de la esquizofrenia o en nacimientos de individuos que después desarrollan esquizofrenia y la infección de influenza.

Esto se debe a una teoría que se basaba en el hecho de que contraer influenza durante el embarazo, causaba en el producto esquizofrenia. Pero, se ha demostrado que los casos de esquizofrenia son coincidentales con la influenza.

CURSO DE LA EPIDEMIOLOGIA

Aún en su forma más homogénea, la esquizofrenia muestra grandes variaciones durante su curso.

En forma general se puede decir que entre un 60 y un 70 por ciento de los pacientes sin tratamiento sufren recaídas a los dos años. Con neurolépticos y avances sociales

este porcentaje es alrededor del 20%. Los pocos estudios a largo plazo, muestran que la enfermedad puede ser estable después de 10 años y que la mejoría en el desarrollo social y las funciones cognitivas es algo frecuente, a veces, los síntomas negativos desaparecen. En estos casos, la desventaja es para los hombres, ya que no muestran desarrollo social con el paso del tiempo.

Un hallazgo importante de los dos estudios de la OMS dice que la tendencia a la mejoría de la esquizofrenia es mejor en países desarrollados que en los no desarrollados, pero no hay una hipótesis que sustente esto.

APARICION Y CURSO TEMPRANO DE LA ESQUIZOFRENIA.

La baja incidencia de la esquizofrenia y el hecho de que el desorden inicie sin síntomas específicos, hacen de su aparición un tema difícil de investigar.

En un estudio, el 70% de la muestra inició con síntomas negativos únicamente, el 20% en forma mixta y sólo el 10% con síntomas positivos que precedieron a los negativos. El promedio de intervalo entre la aparición de cualquier síntoma negativo y la primera admisión al hospital fue de por lo menos dos años.

La psicosis esquizofrénica representa una respues-

ta uniforme del cerebro probablemente a una combinación de factores y no una variedad de diferentes síndromes que pudieran depender de parámetros culturales o socioeconómicos.

CURSO A LARGO PLAZO Y DESARROLLO DE LA ESQUIZOFRENIA.

Kraepelin dijo que el curso era de deterioro, y el resultado era pobre. Bleuler dijo que era posible un buen pronóstico y creó un grupo de esquizofrenias.

En el largo plazo, las mayores diferencias son:

Definición de la esquizofrenia

Definición de desarrollo

Dimensiones del desarrollo

Confusiones entre los términos curso y desarrollo

Duración de la enfermedad.

DESARROLLO A LARGO PLAZO

La frecuencia de un desarrollo favorable de la esquizofrenia a largo plazo varía considerablemente de acuerdo al estudio, ya que se utilizan diversas definiciones de la esquizofrenia.

El desarrollo de la esquizofrenia no puede ser simplemente asignado a dos categorías "favorable" o "no favorable". Más bien, en cada paciente debe ser un punto para seguir adelante. Sin embargo, en el estudio realizado en Colonia, elaboraron una tabla que era de uno a cien, arriba de 91 sin dificultades, abajo de 31 dificultades muy severas.

ALTERACIONES PERSISTENTES DE LA FENOMENOLOGIA

Las alteraciones persistentes o estados residuales muestran algunas constelaciones fenomenológicas, mismas características que han sido divididas en ocho categorías:

1. Sin síntomas o déficits de ningún tipo
- 2.- Síndrome de depleción, observado en 21%. Se caracteriza por reducción severa del manejo, afecto bajo, deficiencia severa de energía e iniciativa, reducción de expresión facial y gestos, reducción severa de la concentración, ausencia de síntomas psicóticos productivos persistentes.
- 3.- Apático paranoide ó
Apático alucinatorio. Observado en 35%. Alucinaciones o ilusiones persistentes, afecto aplanado, alejamiento social severo, pérdida de interés en casi todas las actividades. Falta de miedo de los disturbios.
- 4.- Síndrome de deficiencia adinámica, observado en 20%. Reducción moderada del potencial de energía mental, interés bajo en los eventos cotidianos, variación limitada del comportamiento y expresión facial, humor eufórico o depresivo no continuo, síntomas psicóticos productivos transitorios.

- 5.- Psicosis crónica, observada en 7%. Psicosis crónica productiva, sin disturbios serios de afectividad, posibles fluctuaciones mínimas del humor sin disturbios serios de la expresión.
- 6.- Deformación estructural de la personalidad, observada en 3%. Deformación persistente de la personalidad, síntomas psicóticos productivos no severos sólo transitorios, sin disturbios serios de afectividad.
- 7.- Síndrome de insuficiencia asténica mínima, observado en 7%. Caracterizado por una reducción mínima del potencial de la energía mental, posible daño en la capacidad de concentración, disturbios mínimos del humor.
- 8.- Síndrome subdepresivo orbital. No se observaron. Síntomas subdepresivos orbitales, sin humor bajo, sin síntomas psicóticos productivos.
- 9.- Síndrome hiperfónico orbital. No se observaron. Síntomas hiperfónicos orbitales, sin humor bajo, sin síntomas psicóticos productivos.

CONSECUENCIAS SOCIALES

La mayoría de los pacientes están convenientemente adaptados a las exigencias de su existencia, especialmente en sus relaciones con

- 5.- Psicosis crónica, observada en 7%. Psicosis crónica productiva, sin disturbios serios de afectividad, posibles fluctuaciones mínimas del humor sin disturbios serios de la expresión.
- 6.- Deformación estructural de la personalidad, observada en 3%. Deformación persistente de la personalidad, síntomas psicóticos productivos no severos sólo transitorios, sin disturbios serios de afectividad.
- 7.- Síndrome de insuficiencia asténica mínima, observado en 7%. Caracterizado por una reducción mínima del potencial de la energía mental, posible daño en la capacidad de concentración, disturbios mínimos del humor.
- 8.- Síndrome subdepresivo crónico. Aún sin observarse. Síntomas subdepresivos crónicos, sin humor bajo, sin síntomas psicóticos productivos.
- 9.- Síndrome hiperrítmico crónico.- Aún sin observarse. Síntomas hiperrítmicos crónicos, sin humor bajo, sin síntomas psicóticos productivos.

CONSECUENCIAS SOCIALES

La mayoría de los pacientes sufren consecuencias negativas sociales de su enfermedad, especialmente en sus vidas oc

pacionales. Las investigaciones muestran 70% de desplazamiento negativo social, sin embargo, una alta proporción 41%, puede mantener completa autarquía aún en períodos prolongados de la enfermedad.

Los hallazgos demuestran que el desarrollo de la esquizofrenia no es un fenómeno monolítico sino de tipo multidimensional por lo que la frecuencia favorable varía grandemente.

La investigación en el largo plazo de desórdenes de esquizofrenia muestra que el desarrollo es muy heterogéneo, pudiendo cubrir desde restitutio ad integrum hasta únicamente mínimos avances con severos estados residuales, cambios severos de la personalidad, y pasividad total.

FACTORES QUE INFLUYEN EL DESARROLLO A LARGO PLAZO.

Sólo entre un 8 y un 40% de los pacientes pueden ser predecibles a largo plazo, se puede decir también que los factores de dependencia personal y social, tienen muchísima más influencia que los factores sintomatológicos.

INICIO DE ALTERACIONES PERSISTENTES

Las alteraciones persistentes en la esquizofrenia inician usualmente después de los dos años de aparición, y rara vez después de los cinco. Se pueden volver manifiestas en cualquier período durante el curso de la enfermedad.

CURSO DE LARGO TERMINO.

El curso de la esquizofrenia es muy variable. Las re-manifestaciones de síntomas, alteraciones persistentes, limitaciones sociales, sintomatología suicida, no siguen ninguna regla escrita, sin embargo, se pueden describir algunos patrones.

- 1.- Presencia o ausencia de alteraciones de largo término preepisódicas.
- 2.- Presencia o ausencia de alteraciones persistentes después del episodio y durante el tiempo de aparición de alteraciones persistentes (directamente después del primer episodio de la enfermedad o después).

Las Alteraciones que duran por más de seis meses, antes de las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad son usuales y ocurren en una tercera parte de los pacientes. Las más frecuentes son: comportamiento alterado, problemas en la vida ocupacional, daño de la concentración y alejamiento social.

La mayoría de los pacientes esquizofrénicos son internados en hospitales por lo menos una vez, pero la hospitalización y rehospitalización varía grandemente ya que depende no solamente de los síntomas sino también de los factores sociales y culturales.

El comportamiento suicida entre los esquizofrénicos es usual. Algunos sugieren que 10% mueren por suicidio, pero parece ser que los rangos son mucho mayores. El estudio de Colonia, mostró que 54% tuvo intenciones suicidas por lo menos una vez, y 34% por lo menos lo intentó dos veces. La dinámica de los síntomas suicidas en la esquizofrenia son complejos, pero la razón más común es la confrontación con las consecuencias psicológicas y sociales de la enfermedad; las experiencias psicóticas son mucho más difíciles que sean la causa.

ASPECTOS CULTURALES DE LA ESQUIZOFRENIA

La cultura, un concepto de especial interés a la psiquiatría es notoriamente difícil de definir; para aspectos de investigación de salud mental diremos que la cultura puede ser conceptualizada como las ideas, valores, hábitos y otros patrones de comportamiento que un grupo humano consciente o inconscientemente transmite de generación en generación y considera de tipo tradicional y saludable su repetición.

EL PUNTO DE VISTA CULTURAL DE LA PSIQUIATRIA

Fue Kraepelin quien se abocó a la aproximación sistemática de la descripción de la enfermedad psiquiátrica en diferentes comunicades y naciones para lo cual se han definido dos métodos de estudio: el EMIC y el ETIC.

El EMIC enfatiza la singularidad de cada cultura e insiste que los desórdenes psiquiátricos pueden ser entendidos só

lo desde la perspectiva de cada cultura en particular. En contraste el ETIC asume que los patrones de causación en la psicopatología son universales y transculturales aunque las influencias significantes de la cultura pueden matizar su expresión.

Cuando unimos estos dos contextos encontramos una matriz que nos permite trabajar en la investigación empírica.

CULTURA Y ESQUIZOFRENIA

No fue coincidencia que Kraepelin fuera el origina dor del concepto esquizofrenia y el primer explícito proponen te de la investigación psiquiátrica cultural cruzada.

Aunque las contribuciones de tipo genéticas y de neurodesarrollo para su etiología son altamente plausibles, no está aún comprobado que esos factores sean suficientes para causar la manifestación o sea la base de todos los desórde nes diagnosticados como esquizofrenia.

Aún cuando, actualmente se cuenta con el DSM-III-R y el ICD 10, que no había en tiempos de Kraepelin, esto no quita la duda sobre los factores de tipo cultural para el desarrollo de la esquizofrenia.

Actualmente existen tres tipos de estudio:

Estudios ideográficos.- Llevados a cabo por investigadores individuales, que inmersos en su cultura han aportado valioso material descriptivo sobre las manifestaciones psicóticas, su responsabilidad social y su manejo en una cultura dada.

Una contribución importante de sus estudios, ha sido la delimitación de síndromes de una cultura específica y su diferenciación de la esquizofrenia dentro de la misma cultura.

Investigación comparativa.- Se basan en la opinión de expertos de diferentes países. Las deficiencias metodológicas de este tipo de investigación condujeron a la OMS a llevar a cabo el primer programa de colaboración a mediados de los 60s basedo en los siguientes principios metodológicos,

Instrumentos estandarizados de investigación

Recolección hecha por clínicos expertos

Clasificación polidiagnóstica de casos

Valoración múltiple.

Los estudios de hipótesis-prueba, tienen como finalidad probar diversas hipótesis sobre la naturaleza de la esquizofrenia y su relación con la cultura. Sin embargo, su número es aún muy limitado.

Una vista general de los resultados de la OMS, nos

dice que la esquizofrenia es un complejo síntoma y que no es una enfermedad como tal, aún cuando el comportamiento de este complejo síntoma se comporta de tal forma que se asimila la definición del criterio de enfermedad. ¿Ocurre la enfermedad en todas las culturas? El síndrome característico de la enfermedad, que da con el criterio ICD 9 ha sido encontrado en cada grupo cultural o demográfico que ha sido investigado. Aún cuando no existe un síntoma individual presente en todas las culturas, sí existe una serie de síntomas que hacen claramente reconocible a la enfermedad en diferentes culturas.

TENDENCIAS EN LAS DIVERSAS CULTURAS

Se pueden dar dos tendencias en forma general de acuerdo al tipo de cultura:

- 1.- Contrario a lo que se pueda pensar mientras mayor es el tratamiento, menor es el deterioro.
- 2.- La proporción de pronósticos favorables tiende a ser mayor en culturas tradicionales.

Entre los pacientes de los países en desarrollo, se encuentran similitudes sintomatológicas con paciente de los países desarrollados, al inicio de la observación prospectiva había menores casos de enfermedad crónica, menores recaídas psicóticas y mayores remisiones clínicas, además de que el ajuste social fue mejor. Sin embargo, aún no hay una tesis para estos resultados empíricos.

TRATAMIENTO Y MANEJO DE ESQUIZOFRENICOS EN DIFERENTES CULTURAS.

En áreas rurales de la India y Nigeria, entre un 27.5 y un 28.4% de los casos, los pacientes fueron tratados en primera instancia por el curandero local. Sin embargo, en las áreas donde hay acceso médico, los pacientes psicóticos acostumbran acudir al médico.

La admisión a los hospitales, aún está en la modalidad de manejo de la esquizofrenia en los países desarrollados, aunque muy pocos pacientes permanecen por más de un año. En contraste, en la India más del 70% son pacientes externos que no han sido internados en el hospital. Otra diferencia importante es que en su mayoría se trata con antipsicóticos, mientras que en oriente el porcentaje va de 2.6 a 6.5%.

Los modelos culturales, nos enseñan que los modelos genéticos no se ajustan a la realidad intercultural por lo que se hace necesario la elaboración de otro modelo alternativo.

Aunque rara vez la esquizofrenia sea una causa psicossocial, la cultura es un factor poderoso para determinar su patrón, su curso y su desarrollo.

Se requiere estudiar aún más sobre si en las sociedades tecnológicamente menos complejas, con patrones de inte-

racción social predecibles y estables, son menos comunes las recaídas y el deterioro de la condición de la personalidad que en aquellas sociedades que imponen a sus miembros requerimientos cognitivos desorientantes y conflictivos mucho más complejos.

HALLAZGOS PARACLINICOS DE LA ESQUIZOFRENIA

Morfología neuroanatómica e histología.

Los ventrículos cerebrales de los pacientes con esquizofrenia son más grandes que aquellos del grupo control lo cual aplica a los ventrículos laterales y al tercer ventrículo. Estas deformaciones están asociadas con déficit de síntomas asociados al daño cognoscitivo y respuesta pobre a la farmacoterapia.

Las anomalías corticales en esquizofrénicos han sido asociadas con complicaciones obstétricas.

ANORMALIDADES EN LA ESTRUCTURA CEREBRAL COMO UNA CLAVE PARA LA PATOGENESIS DE LA ESQUIZOFRENIA.

Aún cuando la etiología sigue siendo un misterio, los hallazgos in vivo así como los post mortem sugieren la asociación de daño en el desarrollo cerebral. Otras líneas de hipótesis de neurodesarrollo incluyen:

Historia de complicaciones obstétricas excesivas

Presencia de anomalías físicas menores en adultos

Presencia de defectos neurointegrativos en infantes con riesgo.

Las desviaciones de comportamiento vistas desde la niñez en los individuos destinados a ser esquizofrénicos.

Es una creencia que el virus de la influenza obstruye el proceso de migración neuronal en el segundo trimestre del embarazo. Los estudios in vivo y post mortem han generado un impresionante cuerpo de anormalidades en la estructura cerebral de la esquizofrenia. Estas anormalidades neuroanatómicas son consistentes con el daño en el neurodesarrollo que pueden ser genéticos y, o, del medio ambiente durante la etapa fetal.

GENETICA DE LA ESQUIZOFRENIA

De los cien mil genes estimados que existen en el hombre, 30 por ciento se expresan en el cerebro; la ciencia de la genética ofrece las pruebas más prometedoras al rompecabezas de la esquizofrenia.

La esquizofrenia probablemente pertenezca a un grupo de enfermedades complejas bien conocidas desde otros campos de la genética médica. Si es así, puede ser un camino final al cual varios genes y otros mecanismos han llegado. Los estudios para ligar rasgos monogénicos han probado extremada fuerza en localizar los genes relevantes dentro del genoma. Aún cuando haya o no estudios de unión, que combinen una serie de familias, este estudio descubrirá o no dependencia esquizofrénica en el grado en que se presente la heterogeneidad genética. Un mayor número de genes codificados para neuroreceptores o proteínas cerebrales similares están sien-

do clonadas. Por lo menos algunas de ellas son candidatos potenciales para la etiología de la esquizofrenia. Una vez que hayan sido identificadas podrán ser examinadas para la asociación con la esquizofrenia. El futuro revelará cual es el acercamiento más exitoso para descubrir a los genes que predisponen a la esquizofrenia.

La esquizofrenia se ha vuelto el desorden más intensivamente examinado desde el punto de vista genético en la psiquiatría.

Si los dos padres están afectados de esquizofrenia el riesgo de que los hijos tengan esquizofrenia es del 45%.

PSICOSIS ESQUIZOFRENICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.

Kanner dividió a la psicosis en los niños en tres grupos:

- 1.- Autismo infantil temprano
- 2.- Esquizofrenia de la niñez
- 3.- Psicosis desintegrativa de la niñez.

El DSM-III-R, diferencia entre autismo infantil temprano, esquizofrenia infantil y demencia infantil temprana. En la niñez y en la adolescencia la edad y el desarrollo parecen constituir una base igualmente válida para clasificar.

INFLUENCIA GENETICA

Si un padre tiene esquizofrenia, el porcentaje de que el hijo desarrolle esquizofrenia varía del 9 al 16%, si ambos padres son esquizofrénicos el riesgo sube de 40 a 68%, para gemelos monocigóticos, es entre 20 y 57% y para gemelos dicigóticos es del 5 al 16%.

TERAPIA

La terapia recomendada es la siguiente: tratamiento farmacológico de los estados agudos psicóticos. Durante esta época el neuroléptico es absolutamente necesario. En pacientes con síntomas productivos agudos el butirofenon y las fenotiazinas han sido útiles. En casos más agudos se ha usado perazina y teoridazina.

PREVENCION FARMACOLOGICA DE RECAIDAS

Se requiere medicación neuroléptica de depósito, el haloperidol, la fluorfenazina y la fluspirilina han sido útiles.

MEDIDAS PSICOTERAPEUTICAS

Lo primero es dar información clara y adecuada tanto al paciente como a los padres, además de que el paciente debe aprender a conocer su estrés emocional para prevenir recaídas. Se debe poner especial atención en la secuela secundaria de sus efectos psicóticos.

MEDIDAS ORIENTADAS A LA FAMILIA

Ahora es claro, que ya no existe la familia psicótica sino más bien la familia esquizofrénica, por lo que los factores familiares tienen un papel preponderante en las recaídas del paciente y es deber del psiquiatra el saber si extiende o no la terapia a la familia.

MEDIDAS ESPECIFICAS DE REHABILITACION

40% de niños y adolescentes no pueden volver de inmediato a sus escuelas, requieren de un programa de rehabilitación. La reintegración a la escuela y a la familia es posible.

PRONOSTICO Y DESARROLLO

No existen muchos estudios al respecto, pero alrededor de la misma proporción de adolescentes y adultos alcanzan la plena recuperación del 23% más o menos, sin embargo, sólo 25% de los esquizofrénicos obtienen una recuperación parcial en comparación al 50% de los adultos por lo que 52% de los adolescentes en comparación al 25% de los adultos tienen un padecimiento crónico y agudo.

En psicosis esquizofrénica manifiesta antes de los 10 años de vida el pronóstico es pobre.

Los pacientes que tienen una personalidad premórbida

da con una vida social activa, inteligentes y bien integradas, tienen un mejor pronóstico que aquellos con conocimiento dañado, tímidos e introvertidos.

El pronóstico es mejor en pacientes con familias sanas, con familias que cooperan bien y para aquellos que demuestran mejoría en el tratamiento cuando están internados en el hospital.

LA INFLUENCIA DEL DESARROLLO EN LA ESQUIZOFRENIA

Tanto el desarrollo como la esquizofrenia son procesos complejos de largo plazo que parecen diferir en cuanto a naturaleza y que siguen su curso de manera independiente, pero pueden interactuar en varias formas.

El desarrollo no tiene efectos diferentes en esquizofrénicos que en gente normal o en pacientes con otros trastornos psicóticos. La gran diversidad de la evolución de largo término de la esquizofrenia contrasta con la uniformidad relativa del crecimiento.

Uno de los hallazgos, consiste en la importancia de la personalidad premórbida y su funcionamiento social del desarrollo a largo plazo. Los pocos estudios que se tienen se llevaron a cabo antes de que existiera el criterio DSM-III por lo que deben de ser considerados provisionales.

Es así que el desarrollo del paciente en el largo plazo varía debido a un gran número de variables biológicas y psicosociales además del crecimiento biológico.

ASPECTOS SOCIALES DE LA ESQUIZOFRENIA

Los primeros daños de la esquizofrenia están probablemente relacionados a disfunciones biológicas. Su efecto en el funcionamiento psicológico y social puede ser amplificado por desventajas sociales y actitudes propias adversas. Todos los estudios que se han llevado a cabo denotan un grupo de pacientes sin mejoría social, aún cuando se les ha brindado los mejores cuidados.

Una estructura de servicio con mayores oportunidades de readaptación, con un mayor funcionamiento personal, ocupacional y doméstico, sería un buen reemplazo para un sistema basado en grandes hospitales. El conocimiento para crearlo, organizarlo y llevarlo a la práctica está disponible. La discapacidad social asociada con la esquizofrenia se reduciría al mínimo.

FACTORES QUE AUMENTAN EL RIESGO DE LA ESQUIZOFRENIA

Desintegración familiar

Migración entre países

Movimiento a áreas aisladas socialmente

Movimiento hacia abajo en la escala ocupacional

Anormalidades perinatales

Problemas de personalidad premórbida.

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA ESQUIZOFRENIA

El desarrollo más importante en el tratamiento de la esquizofrenia fue el descubrimiento en los años 50s del efecto antipsicótico de la clorpromazina. Los neurolépticos han cambiado profundamente el pronóstico de la esquizofrenia.

Alrededor del 1% de la población mundial es esquizofrénica. Los neurolépticos han reducido grandemente la necesidad de hospitalización de largo término, actualmente la hospitalización es de alrededor del 5 al 10% de lo que era antes. Actualmente se está desarrollando una nueva revolución de fármacos atípicos como es la clozapina.

FARMACOTERAPIA

Actualmente es generalmente aceptado que los fármacos antipsicóticos son o deben ser el componente principal del tratamiento de la esquizofrenia. Además de la clorpromazina, otros neurolépticos han sido introducidos. Estos agentes rápidamente pueden disminuir los síntomas positivos dada su habilidad para bloquear los receptores D2 agudamente y para disminuir el encendido neuronal dopaminérgico, así como el soltar dopamina en el sistema mesolímbico. Estos fármacos, producen efectos modestos en síntomas negativos. Existe poca

evidencia que son efectivos en el tratamiento de disturbios cognoscitivos en la esquizofrenia. Reducen entre un 70 y un 85% los síntomas positivos.

Los fármacos antiparkinsonianos tales como ritanserina y mianserina pueden disminuir los efectos colaterales parkinsonianos provocados por los neurolepticos. La acatisia puede ser disminuida con atenolol y propranolol. Está claro que debe darse la menor dosis de neurolepticos disponible para prevenir recaídas, es la mejor terapia. La dosis mínima de neurolepticos es altamente variable aunque en promedio se recomienda de 10 a 15 mgrs., de haloperidol o su equivalente por día, pero cada paciente debe ser tratado en forma distinta. La duración promedio para obtener respuesta es de cuatro a seis semanas, lo que no significa que en este período se dará la mejoría máxima sino únicamente, la existencia de una respuesta hacia el medicamento.

CLOZAPINA

Por lo menos, 60% de pacientes refractarios en tratamientos a largo plazo responden significativamente mejor a la clozapina que a los neurolepticos. También existe respuesta a los síntomas negativos, lo que demuestra que la respuesta a dichos síntomas es independientes a la mejoría en síntomas positivos.

En algunos pacientes la clozapina puede mejorar el funcionamiento cognitivo, así como la memoria semántica.

FARMACOLOGIA GENERAL DE LA CLOZAPINA

Los estudios clínicos que muestran el uso de la di benzasepina-clozapina, para tratar la esquizofrenia asociada con una menor incidencia de Efectos Extrapiramidales Colate rales (EPS), que con agentes farmacológicos efectivos similara res, dieron lugar a la introducción del término "neuroléptico atípico" hace 20 años.

Nuevos hallazgos nos dicen que la clozapina tiene beneficios adicionales además de rangos bajos de EPS.

La clozapina, permite una mejoría significativa de síntomas positivos y negativos en aproximadamente una terce ra parte de los síntomas que se tratan durante seis semanas. Esto enfatiza la necesidad de entender los mecanismos farma cológicos de las propiedades únicas de la clozapina, situaci ón que se acentúa por el aumento del riesgo de la agranuloc itosis asociada con su uso.

ACCIONES DE COMPORTAMIENTO DE LA CLOZAPINA

La administración de clozapina a ratones, provoca una sedación y la correspondiente reducción de la actividad motora. Su potencia es aproximadamente un décimo del haloperidol y un poco mayor que la de la clorpromazina. Asimismo, tiene la habilidad de inhibir la apomorfina o la anfetamina, esteriotipos inducidos y de inducir catalepsia. La clozapina

modifica algunos comportamientos inducidos de la dopamina agonista en la rata, pero, el uso de agonistas D1 y D2, es necesario para que ello sea tangible.

PROPIEDADES BIOQUIMICAS

La clozapina interactúa con muchos neurotransmisores. Su mayor afinidad es con los Alfa-I, 5-HT subíndice 1C, 5-HT subíndice 2, receptores muscarínicos e histamina H-1, así como con el recientemente descrito receptor de Dopamina D4, además de los ya conocidos D1, D2 y D3.

La administración crónica de la clozapina no resulta en un incremento del D2, lo que contrasta con los efectos característicos de los neurolépticos que pudiera estar ligado a la falla aparente de la clozapina de inducir disquinesia tardía. Como con los demás neurolépticos, su administración conduce al incremento en las concentraciones de noradrenalina, Dopamina y metabolitos de serotonina, HVA (ácido homovanílico) y ácido hidroxindoleacético, respectivamente.

Asimismo se da el hecho que las concentraciones de Dopamina Estriatal, aumentan en lugar de disminuir, lo que demuestra una interacción cualitativamente diferente en relación al control de los mecanismos de la Dopamina, en contraste con los neurolépticos. La elevación de las concentraciones

de HVA estriatal es el resultado de la preferencia de la clozapina con los receptores D1 en lugar de los D2.

La clozapina es mejor en la elevación de niveles de neurotensina(NT), después de una aguda administración, pero difiere de los neurolépticos convencionales de que esta acción exhibe tolerancia después de exposición crónica, lo que ha sido demostrado, no se debe a las propiedades anticolinérgicas concomitantes de la clozapina.

EFFECTOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE LA CLOZAPINA

Los efectos de la clozapina sobre los EEG de ratas y conejos son pronunciados y tienen un mayor rol en sus primeras caracterizaciones, además que el efecto que producen es mayor al haloperidol, clorpromazina, flufenazina o a la loxapina. Similarmente la clozapina es mucho más fuerte que los neurolépticos clásicos para inhibir las reacciones del EEG del conejo, ya sea por administración de arecolina o estimulación eléctrica de la formación reticular ascendente. En las ratas, la clozapina comparte la habilidad de los neurolépticos de prolongar las descargas rítmicas, e inducir un patrón de sueño atípico, lo que es considerado como potencial antipsicótico común.

Los estudios sobre microiontoforesis usando celdas simples de gravación, muestran a la clozapina después de disparar las neuronas serotoninérgicas, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el núcleo del dorso, lo que demuestra que

aumenta los niveles de 5-HIAA.

Mientras que la administración de los neurolépticos clásicos y la clozapina aumentan el rango de disparo de las neuronas dopaminérgicas en estas regiones, las diferencias surgen después de una administración crónica.

LOS EFECTOS EN LA PROLACTINA

La clozapina produce un incremento de los niveles de prolactina en ratas, pero este efecto es mucho menor y de menor intensidad que el observado con los neurolépticos clásicos. La clozapina no bloquea la inhibición inducida de dopamina de la prolactina de las células pituitarias de la rata.

DISCUSION

Las acciones de la clozapina después de administración aguda y crónica muestran sólo en forma parcial los resultados que mostrarían los neurolépticos convencionales.

Al considerar los EPS será una pregunta común ¿qué más, la clozapina no puede hacer en comparación con los neurolépticos, más que lo que realmente puede hacer?. Ejemplo de ello, es su falla para bloquear la actividad de la apomorfinina.

La falta de catalepsia y bloqueo del A9, puede ser propia de la actividad anticolinérgica intrínseca de la clo-

zapina, pero esto no implica su falla para inhibir la apomorfina o causar supersensitividad en el D2. La clozapina muestra una interacción preferentemente con D1 más que con D2.

¿CONTRIBUYEN LAS ACCIONES ANTIADRENERGICAS CENTRALES A LAS PROPIEDADES ATIPICAS DE LA CLOZAPINA?.

El patrón de bajos EPS de la clozapina puede reflejar su actividad antinoradrenérgica potencial.

Las investigaciones, han dado como resultado una base sugestiva generalmente débil e inconsistente sobre el papel de la DA o 5-HT en la patofisiología de los desórdenes psicóticos.

La sobreactividad adrenérgica tiene una base modesta en desórdenes mayores afectivos particularmente en manías y depresión agitada. En pacientes psicóticos, existe evidencia consistente del fluido cerebrospinal y sus concentraciones de NA. Existe evidencia de concentraciones elevadas de plasma de NA. Se encontró asimismo que después de tres semanas de tratamiento con clozapina de pacientes esquizofrénicos crónicos, las concentraciones de fluido cerebrospinal de monoaminas y sus metabolitos muestran una elevación significativa selectiva de NA alrededor de un 66% pero sin cambio o decremento de HVA o del metabolito principal de la serotonina, 5-H1AA.

zapina, pero esto no implica su falla para inhibir la apomorfina o causar supersensitividad en el D2. La clozapina muestra una interacción preferentemente con D1 más que con D2.

¿CONTRIBUYEN LAS ACCIONES ANTIADRENERGICAS CENTRALES A LAS PROPIEDADES ATIPICAS DE LA CLOZAPINA?.

El patrón de bajos EPS de la clozapina puede reflejar su actividad antinoradrenérgica potencial.

Las investigaciones, han dado como resultado una base sugestiva generalmente débil e inconsistente sobre el papel de la DA o 5-HT en la patofisiología de los desórdenes psicóticos.

La sobreactividad adrenérgica tiene una base modesta en desórdenes mayores afectivos particularmente en manías y depresión agitada. En pacientes psicóticos, existe evidencia consistente del fluido cerebroespinal y sus concentraciones de NA. Existe evidencia de concentraciones elevadas de plasma de NA. Se encontró asimismo que después de tres semanas de tratamiento con clozapina de pacientes esquizofrénicos crónicos, las concentraciones de fluido cerebroespinal de monoaminas y sus metabolitos muestran una elevación significativa selectiva de NA alrededor de un 66% pero sin cambio o decremento de HVA o del metabolito principal de la serotonina, 5-H1AA.

Intervenciones terapéuticas diversas en pacientes maniáticos o psicóticos con agentes anti NA activos centrales que no son clozapina han dado resultados menos convincentes.

El prazosin antagonista directo Alfa I activo central, se encontró inefectivo para el tratamiento de esquizofrenia en un estudio pequeño. El tratamiento con clonidina no ha sido extensamente estudiado pero ha dado beneficios modestos para algunos síntomas en pacientes esquizofrénicos aparentemente independientes de las acciones hipotensivas y sedativas.

ACTIVIDAD ANTIADRENERGICA DE LA CLOZAPINA

La afinidad de la clozapina es entre tres y ocho veces menor que la clorpromazina en relación con los receptores dopaminérgicos D1 y D2. La clozapina falla al incrementar la abundancia de receptores DA así como la sensibilidad a los agonistas DA tal como la apomorfina. Todos los agentes que han sido probados incluyendo la clozapina, aumentan el receptor Alfa I, en el tejido cerebral de la rata, denominado con concentraciones nM de prazosin; con la clozapina, el incremento fue del 8 por ciento. Actualmente, se enfatiza la observación de la desregulación de los sitios Alfa I adrenérgicos centrales con el uso de clozapina y otros agentes para buscar evidencia de supersensitividad funcional de la función adrenérgica central.

En observaciones preliminares con muestras de tejido, la clozapina produjo un incremento mayor significativo en Dopa en la región NA mayor que el de la región DA. La clorpromazina tuvo el efecto opuesto. Esto es consistente con el hecho de que la clozapina tiene un efecto selectivo en la -- función neuronal NA central, así como con los hallazgos recientes de Lieberman de aumento selectivo de NA en CSF (fluido cerebroespinal) después del tratamiento con clozapina.

Para basar la impresión que la clozapina puede ser un agente anti Da de una especial región selectiva y típica se han hecho reducciones posteriores de los rangos observados de disparo de la neurona DA en células tegmentales (neuronas A10) que proyectan al sistema límbico, pero contrariamente a los neurolepticos que proyectan en neuronas, este se proyecta al ganglio basal extrapiramidal.

Dado que combinar un agente antimuscarínico con haloperidol también tiene un efecto similar, no podemos estar seguros que la acción antiadrenérgica de la clozapina únicamente cuente por su aparente selectividad funcional para las neuronas DA límbicas.

La evidencia aquí revisada sugiere que la función noradrenérgica central puede ser más relevante a la patofisiología de los desórdenes psiquiátricos de lo que generalmente es aceptado.

Existe una preocupación con las acciones antidopaminérgicas de los agentes antipsicóticos, neurolépticos típicos, que tienen EPS característicos y una inferencia que todos los agentes antipsicóticos producen su beneficio a través del antagonismo de DA. La Clozapina se distingue por su radio de acción central potente antiadrenérgico relativo y su baja actividad antidopaminérgica.

MECANISMO HIPOTETICO PARA LOCALIZAR SU CARACTERISTICA CLINICA UNICA DE LA CLOZAPINA.

En este trabajo se comparan los efectos de la clozapina y fármacos antipsicóticos típicos en los sistemas DA.

Características del sistema DA.

Aproximadamente 20% de las células DA están inactivas en cualquier tiempo por la hiperpolarización.

Pueden estar en activo las células por causas endógenas. La activación espontánea de las células dopamina puede ser de dos tipos:

- 1.- Modo irregular
- 2.- Modo encendido
- 3.- Pueden pasar del modo irregular al modo encendido y otra vez al modo irregular.
- 4.- Durante el encendido, transitoriamente se desactivan ellas mismas al término de cada encendido, para lo cual desarrollan bloqueo de depolarización.
- 5.- Los impulsos aferentes a las células Dopamina parecen ser lo que marca la irregularidad en este tipo de células ya que parece ser contienen un metrónomo que regula los encendidos.

En resumen las células DA en vivo parece ser que funcionan bajo condiciones fisiológicas en dos estados acti-

vos y cada célula pasa del uno al otro. Asimismo y aún por razones no claras parece que tienen en su funcionamiento intrínseco, la habilidad de inactivarse temporalmente de manera repetida como ya se mencionó anteriormente.

EFFECTOS EN EL SISTEMA DOPAMINICO DE LA ADMINISTRACION DE FARMACOS ANTIPSICOTICOS EN FORMA AGUDA.

Los fármacos antipsicóticos típicos tienen efectos profundos en la actividad electrofisiológica de las células DA. La clozapina no incrementa la frecuencia de las células DA, sin importar la cantidad administrada.

EFFECTOS EN EL FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA DOPAMINERGICO EN LA ADMINISTRACION DEL FARMACO ANTIPSICOTICO EN FORMA REPETIDA.

La clozapina, a diferencia de los antipsicóticos típicos, no disminuye el número de células dopaminérgicas que se prenden espontáneamente, situación que sí sucede con los neurolepticos típicos.

En resumen, la administración repetida de fármacos antipsicóticos típicos resulta en una inactivación de la mayor parte del sistema secundario dopamino para desarrollar inactivación por depolarización. La clozapina inactiva esos sistemas dopaminos pero no inactiva el sistema dopamino nigroestriatal que se considera es el que produce gran parte

de los efectos secundarios neurológicos de los neurolépticos típicos. Los siguientes puntos, son teorías sobre el funcionamiento de los neurolépticos.

- a) La necesidad de administración repetida de drogas antipsicóticas antes de ver un cambio terapéutico.
- b) El tiempo perdido en la emergencia de los efectos colaterales parecidos a los parkinsonianos después del inicio del tratamiento con fármacos antipsicóticos.
- c) La falta de efectos colaterales parkinsonianos de la clozapina y la diskinesia tardía.

HIPOTESIS

La DA aumenta porque:

- a) La activación de células dopaminas no encendidas.
- b) Activación de todas las células dopaminas a un estado de encendido.
- c) Bloqueo de los autoreceptores terminales dopaminos.

Dado que las drogas antipsicóticas son antagonistas dopamina competitivos, el aumento de la dopamina resulta sólo en el bloqueo parcial de un receptor postsináptico, lo que da como final, cambios del comportamiento no relacionados con la dopamina.

Como conclusión se puede decir que la falta de efecto de la clozapina en las células dopamina nigrales, puede ser la causa de sus propiedades de bloqueo Alfa I, y, o, propiedades anticolinérgicas.

Pocas personas estarían de acuerdo contra el argumento que la clozapina es el primer parteaguas en el tratamiento de la psicosis desde que se descubrió la clorpromazina en 1953. Aunque sus efectos clínicos se conocen desde hace una década, su mecanismo de acción sigue siendo un misterio. Diversas hipótesis han sido formuladas al respecto.

IMPORTANCIA DE LAS INTERACCIONES SEROTONINA-DOPAMINA EN LA ACCION DE LA CLOZAPINA.

La base biológica de las ventajas de la clozapina puede estar relacionada a una modificación de una acción o acciones de los fármacos antipsicóticos típicos.

Asimismo, existe la hipótesis de que es posible que la clozapina no sea el único fármaco antipsicótico atípico y que por ello existan otros fármacos atípicos con los cuales la clozapina pueda ser comparada.

La respuesta a estos depende de lo que llamemos atípico. Algunos consideran la reducción de los EPS como el factor crítico y consideran a la tioridazina y las benzamidas como fármacos atípicos.

El propósito de este trabajo, es considerar la evidencia de los mecanismos dopaminérgicos y serotoninérgicos en la acción de la clozapina.

RECEPTOR ANTAGONISTA D2 Y OTROS MECANISMOS DA.

Aún cuando la afinidad de la clozapina con el D2 es menor, en comparación con otros fármacos, ha sido reportada casi perfecta con el promedio de su dosis clínica. En otras palabras, la misma relación mantiene la clozapina y

y los antipsicóticos típicos entre la afinidad de D2 y la dosis clínica promedio.

Existe evidencia que el bloqueo del receptor D2 es una característica distintiva de los fármacos atípicos, sin embargo, una afinidad absoluta al receptor D2, por sí sola, no puede definir a un fármaco como atípico.

CLOZAPINA, SEROTONINA Y LA INTERACCION 5-HT, D2.

La habilidad para bloquear los receptores 5-HT puede ser relevante para reducir los EPS, lo cual está basado en dos observaciones: uno, la disminución serotonérgica en el estriado bloquea la catalepsia, y dos, la clozapina es un antagonista efectivo 5-HT in vitro e in vivo.

La existencia de interacciones funcionales entre los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos es largamente conocido. La evidencia de una influencia de una catalepsia inducida por neurolépticos a través de 5-HT es convincente. El ritanserín antagonista 5-HT, ha sido reportado para disminuir los EPS, causados por los fármacos neurolépticos, mientras que la fluoxetina ha sido reportada como productora de EPS, aparentemente por su habilidad para incrementar la neurotrasmisión de 5-HT. También existe evidencia para una influencia serotonérgica en el sistema límbico.

El antagonista ritanserín 5-HT puede aumentar el en

cendido y rango de las neuronas DA en el tegmentum ventral, así como en la zona compacta de la sustancia nigra por lo que se presume que el 5-HT tenga un efecto inhibitorio tónico mediado por receptores 5-HT en la actividad celular DA.

Se ha sugerido que la risperidona produce menor EPS y mayor mejoría en síntomas negativos que los neurolepticos típicos. Sin embargo, la risperidona ha reportado secreción de prolactina, por lo que difiere de la clozapina en aspectos importantes.

El ácido amfonélico (AFA), inhibe la habilidad de la clozapina para aumentar los niveles de los metabolitos de DA ácido dihidroxifenilacético (DOPAC), o ácido homovalínico (DHA). Ambos potencian la habilidad del haloperidol para aumentar los niveles de ambos.

Los resultados in vivo son consistentes con los resultados in vitro y sugieren que la clozapina y la fluperlapina ocupan sitios D2 vagamente en el estriado, comparados con los sitios 5-HT en la corteza. La clozapina también tiene un efecto potente para bloquear receptores 5-HT3 in vitro e in vivo. Los datos clínicos son consistentes con los resultados de la clozapina in vivo que aquí se han reportado.

En conclusión, la relación del 5-HT2 y el D2, parecen ser el valor para los propósitos eurísticos de estudios posteriores sobre el mecanismo de acción de la clozapina y para

identificar otro candidato atípico entre los fármacos antipsicoticos. Los efectos de la clozapina en los receptores 5-HT₂ y D₂, pueden influenciar su habilidad para mantener y aún aumentar la DA en el sistema límbico y corteza frontal respectivamente. Es aún prematuro asignar a la relación anterior todo el valor de la clozapina. Se debe seguir estudiando sobre los receptores antagonistas D₁, D₄, 5-HT subíndice 1C, y 5HT₂.

LOS ANALISIS DE PET INDICAN OCUPACION DEL RECEPTOR DOPAMINO CENTRAL ATIPICO EN PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA.

Los cinco pacientes tratados con clozapina, antipsicotico atípico, tuvieron una ocupación menor de D₂ que los 22 pacientes tratados con neurolépticos típicos, por lo que la clozapina no sólo es atípica con respecto a sus efectos farmacológicos, sino también en cuanto a la ocupación inducida del receptor D₂ en el ganglio basal de los pacientes tratados con drogas neurolépticas. La clozapina ha sido reportada a tener gran afinidad con un receptor dopamino D₄, para el cual la distribución en el cerebro humano aún no está clara.

En un análisis preliminar de D₁ y D₂, la ocupación del receptor D₁, estaba entre 35 y 55% en el putámen, lo que es consistente con lo aquí encontrado.

DIFERENTES TIPOS DE SINDROMES EXTRAPIRAMIDALES

Son de tres formas:

- a) En forma aguda, forma inicial
- b) En forma tardía
- c) Como un síndrome EPS, no relacionado al tratamiento de neurolépticos.

Los síndromes agudos están directamente relacionados al efecto farmacológico y desaparecen después de la reducción o abandono del medicamento. Los síndromes tardíos se relacionan a cambios persistentes en la función neuronal inducidos por los neurolépticos y pueden agravarse con el abandono del medicamento.

El tercer tipo, el síndrome espontáneo, es causado por un proceso primario de la enfermedad, esquizofrenia o edad avanzada, pero no se puede distinguir de los síndromes inducidos por los neurolépticos.

En resumen, los efectos benéficos de la clozapina en los EPS, y disquinesia tardía pueden obtenerse de los siguientes factores:

- a) El nivel del bloqueo del receptor D2, es muy bajo para inducir disfunciones EP (extrapiramidales).
- b) El correspondiente DI, causa menores EPS, especialmente distonía, que los neurolépticos tradicionales, y también pue

de ser ésta la razón principal por el fuerte efecto anti-psicótico de este fármaco.

- c) El bloqueo balanceado de los receptores D1 y D2 parece ofrecer una ventaja con respecto a la disquinesia tardía, dado que ésta, puede estar ligada a un balance perturbado entre las funciones receptoras del D1 y D2, en favor al D1.

Los neurolépticos tradicionales producen distonía, parkinson, acatisia y disquinesia tanto aguda como tardía. La vieja hipótesis de la hiperfunción dopaminérgica del D2, sobre todo en el fenómeno tardío, ha sido reemplazada por la hipótesis de un desarrollo de agudos a tardíos EPS, aún cuando la hiperactividad de D1 pueda estar involucrada.

La clozapina produce sólo un bajo nivel de parkinson y acatisia, no produce distonía y sólo una muy extremadamente baja incidencia de disquinesia. La clozapina puede ser benéfica para el tratamiento de la disquinesia, pero la principal ventaja en cuanto a los EPS, es el aspecto profiláctico.

CLOZAPINA ASOCIADA A LA AGRANULOCITOSIS

La granulocitopenia puede encontrarse en 3% de los pacientes con tratamiento de clozapina. El riesgo de secuelas serias de granulocitopenia puede ser disminuido con mo-

nitoreo regular WBC, que es conteo de células blancas en la sangre. Aunque la investigación sugiere que algunos grupos de pacientes puedan estar más expuestos que otros, todos los pacientes expuestos a la clozapina deben recibir monitoreo regular de sangre durante la duración del tratamiento. Dado el riesgo de agranulocitosis, la clozapina sólo debe usarse en pacientes esquizofrénicos resistentes o que no toleren los medicamentos antipsicóticos convencionales. Aún cuando la clozapina parece haber demostrado ventajas en otros desórdenes, estas relaciones de costo-beneficio deben ser establecidas. Sólo cuando se haya asegurado el monitoreo de sangre, se debe iniciar el tratamiento de clozapina.

OBJETIVOS

Determinar los cambios en la sintomatología negativa de los pacientes esquizofrénicos que utilizan clozapina.

HIPOTESIS

La clozapina utilizada a dosis terapéuticas produce cambios en los síntomas negativos de pacientes con esquizofrenia.

MATERIAL

Se estudiaron 17 pacientes que reunieron los criterios de la APA DSM-III-R para esquizofrenia y que están bajo tratamiento farmacológico con clozapina.

CRITERIO DE INCLUSION

Ambos sexos

Edad mayor de 18 años

Que estén recibiendo clozapina

Que reúnan los criterios diagnósticos del DSM-III-R para esquizofrenia.

Que sean considerados pacientes resistentes a tratamiento con los siguientes criterios.

En los últimos 5 años, la utilización de dos neurolépticos de clase química diferentes, con pobre respuesta clínica y bajo nivel de funcionamiento.

La no respuesta de los pacientes es la falta de res
puesta clínica satisfactoria después de dosis adecuadas de
por lo menos 2 neurolépticos a buenas dosis y por períodos
mínimos de tres meses.

Pacientes intolerantes, que son aquéllos pacientes
que no tienen una respuesta clínica adecuada con neurolépti
cos clásicos por las reacciones adversas neurológicas seve
ras e intratables.

Pacientes con BH con cuenta leucocitaria normal.

Conocimiento informado por parte del paciente y acep
tación para monitorizarse practicándoseles BH las 18 primeras
semanas y posteriormente cada mes.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Discrasias sanguíneas graves

Enfermedad hepática

Enfermedad renal

Que no se reúnan las características enumeradas en los cri
terios de inclusión.

METODO

Para su estudio los pacientes fueron evaluados con
la escala BPRS, CGI y GI.

Se les practicó BH basal y posteriormente una BH

semanal hasta que cumplieron 18 semanas. Después se les controló con una BH mensual.

Las escalas clínicas se aplicaron semanalmente hasta cumplir 8 meses de tratamiento.

RESULTADOS

17 pacientes estudiados por consulta externa en el Hospital Español participaron en el protocolo de investigación de clozapina y su acción en los síntomas negativos de los pacientes esquizofrénicos. Dos pacientes tuvieron que ser excluidos del estudio por errores en la aplicación de la escala BPRS, por lo que quedó una muestra de 15 pacientes es tudiados durante un período de tiempo de ocho meses.

La clozapina probó ser excelente en los síntomas negativos ya que sólo el 20% aumentó los síntomas negativos mientras que el 80% mejoró en los síntomas negativos, tanto en el score total del BPRS como en BPRS reducido a 5 ítems de estudio, para medir exclusivamente síntomas negativos, así como la Impresión Clínica Global (CGI) y la escala de Mejoría Global (GI).

Antes del inicio del estudio se desarrolló un criterio para categorizar a los pacientes como de mejoría y sin mejoría. El criterio para definir un paciente de mejoría incluyó hacer el punto de corte en 5, tanto para la escala CGI como para la GI. Tomando cinco o menor de cinco como mejoría y más de cinco como recaída. Asimismo el BPRS total con calificación igual o menor de 25 representó mejoría y mayor de 25 se tomó como recaída. Este criterio fue aplicado a

todos los pacientes y completaron los ocho meses de estudio con monitoreo semanal de las escalas mencionadas, así como la de la escala disminuida del BPRS usando sólo 5 ítems para medir síntomas negativos. También se les realizó monitoreo semanal a base de BH durante las primeras 18 semanas y mensual en los meses subsecuentes para vigilar el problema que se ha mencionado en la literatura que se puede presentar con la administración de clozapina como es la agranulocitosis.

Cabe mencionar que ninguno de los pacientes de la muestra presentó ningún problema en la cuenta sanguínea y las BH practicadas arrojaron resultados normales en la cuenta de los elementos de la sangre durante todo el tiempo del estudio.

Los hallazgos encontrados durante el estudio fueron: en la escala CGI que mide severidad de la enfermedad 7 pacientes presentaron recaídas, uno en dos ocasiones, (este paciente se suicidó seis meses después de terminado el estudio), dos pacientes no respondedores y el resto (6) mostraron mejoría.

La escala GI que mide mejoría global arrojó como resultado: 9 pacientes que sufrieron recaídas, uno de ellos en dos ocasiones, el mismo paciente que presentó dos recaídas en la escala CGI (y que posteriormente se suicidó). Los restantes seis pacientes mostraron mejoría en forma global.

La escala BPRS Escala Breve de Apreciación psiquiátrica arrojó un resultado en su scor total de 5 pacientes que presentaron recaídas, uno de ellos en dos ocasiones y dos no respondedores, los restantes ocho pacientes mostraron mejoría en su sintomatología.

T A B L A S

C G I

Porcentaje de recaídas	7 pacientes	46.66%
No respondedores	2 pacientes	13.33%

G I

Porcentaje de recaídas	9 pacientes	60%
------------------------	-------------	-----

BPRS

Porcentaje de recaídas	5 pacientes	33.33%
No respondedores	2 pacientes	13.33%

BPRS (Síntomas negativos)

Porcentaje de recaídas	3 pacientes	20%
Sin cambios	2 pacientes	13.33%
Mejoría	10 pacientes	66.66%

De la escala total BPRS se tomaron 5 ítems que califican los siguientes síntomas negativos:

ITEM 3 - Aislamiento emocional

ITEM 5 - Autodepreciación y sentimientos de culpa

ITEM 13 - Retardo psicomotor

ITEM 14 - Falta de cooperación

ITEM 16 - Afecto aplanado e inapropiado

Se observó el porcentaje de cambio de los síntomas negativos para observar la modificación de los síntomas negativos.

Así, del total de 15 pacientes 3 empeoraron en los síntomas negativos mientras que 2 pacientes no tuvieron ningún cambio y los otros 10 mejoraron en sus síntomas negativos. Esto arroja un resultado de 80% con mejoría en los síntomas negativos y 20% empeoraron en los síntomas negativos.

PORCENTAJE DE CAMBIO EN LOS SINTOMAS

NEGATIVOS

No. de sujetos	Porcentaje	Mejoría
1	75%	+
2	414%	-
3	67.3%	+
4	209%	-
5	0%	0
6	14.3	+
7	17.7%	+
8	106.66%	-
9	73%	+
10	85.2%	+
11	46.66%	+
12	100%	+
13	100%	+
14	0%	0
15	3.62%	+

ESCALAS UTILIZADAS

ESCALA BREVE DE APRECIACION PSIQUIATRICA

Nombre del Paciente: _____

Fecha: _____ Protocolo: _____ Código del paciente en el protocolo _____

Debe evaluarse la presencia y severidad de cada síntoma durante la entrevista excepto los apartados 2,10,12,15 y 16 que califican en base al estado del --, paciente durante los últimos 3 días. Cuando existan dudas solicitar información al personal de enfermería o familiares del paciente. La entrevista debe tener una duración entre 15 y 30 minutos. La severidad se califica del -- "0 al 4", el 0 implica normalidad y el 4 máxima severidad de acuerdo al glosario de la escala.

1. Preocupaciones somáticas hipocondriasis no delirante y delirante (vg. ausencia de órganos internos)	0	1	2	3	4
*2. Ansiedad psíquica (irritabilidad, inseguridad, aprensión, temor, terror o pánico). No incluye signos físicos.	0	1	2	3	4
3. Aislamiento emocional (falta de contacto con el entrevistador durante la entrevista)	0	1	2	3	4
4. Desorganización conceptual (trastornos formales del pensamiento: vaguedad, lógica propia, bloqueos, neologismos, incoherencia).	0	1	2	3	4
5. Autodepreciación y sentimientos de culpa (sentimientos de minusvalía e ideas de culpa, culpa delirante).	0	1	2	3	4
6. Ansiedad somática (concomitantes fisiológicos de la ansiedad: malestar abdominal; temblor, sudoración, etc).	0	1	2	3	4
7. Trastornos motores específicos (conductas bizarras, posturas excéntricas, manierismos, agitación catatónica).	0	1	2	3	4
8. Autoestima exagerada (presunción, autocomplacencia, ideas delirantes de grandeza)	0	1	2	3	4

9. Animo deprimido (desaliento, tristeza, depresión, desesperanza, desamparo).	0	1	2	3	4
*10. Hostilidad (sentimientos o acciones en contra de la gente fuera de la entrevista, violencia física).	0	1	2	3	4
*11. Susplicia (desconfianza, ideas de referencia, ideas de persecución).	0	1	2	3	4
*12. Alucinaciones (percepciones sin objeto).					
13. Retardo psicomotor (actividad verbal y motora, expresión facial).	0	1	2	3	4
14. Falta de cooperación (actitud del paciente hacia la entrevista y observador).	0	1	2	3	4
*15. Contenido extraño del pensamiento (ideas de control, influencia, celos, religiosas, sexuales, expansivas, etc. <u>No incluye:</u> grandeza, persecución o culpa).	0	1	2	3	4
*16. Afecto aplanado o inapropiado (reducción en la intensidad de las emociones o incongruencias con la situación o contenido del pensamiento).	0	1	2	3	4
17. Agitación psicomotora (actividad verbal y motora, expresión facial).	0	1	2	3	4
18. Desorientación (obnubilación de la conciencia, confusión o desorientación en tiempo, lugar y persona).	0	1	2	3	4
* Evaluar estado de los últimos 3 días					

Puntuaje total: _____

ESCALA BREVE DE APRECIACION PSIQUIATRICA
SINTOMAS NEGATIVOS

Nombre del Paciente: _____

Fecha _____ Protocolo: _____ Código del paciente en el protocolo _____

Debe evaluarse la presencia y severidad de cada síntoma durante la entrevista excepto los apartados 2,10,12,15 y 16 que califican en base al estado del --, paciente durante los últimos 3 días. Cuando existan dudas solicitar información al personal de enfermería o familiares del paciente. La entrevista debe tener una duración entre 15 y 30 minutos. La severidad se califica del -- "0 al 4", el 0 implica normalidad y el 4 máxima severidad de acuerdo al glosario de la escala.

1. Preocupaciones somáticas hipocondriasis no delirante y delirante (vg. ausencia de órganos internos)	0	1	2	3	4
*2. Ansiedad psíquica (irritabilidad, inseguridad, aprensión, temor, terror o pánico). No incluye signos físicos.	0	1	2	3	4
3. Aislamiento emocional (falta de contacto con el entrevistador durante la entrevista)	0	1	2	3	4
4. Desorganización conceptual (trastornos formales del pensamiento: vaguedad, lógica propia, bloqueos, neologismos, incoherencia).	0	1	2	3	4
5. Autodepreciación y sentimientos de culpa (sentimientos de minusvalía e ideas de culpa, culpa delirante).	0	1	2	3	4
6. Ansiedad somática (concomitantes fisiológicos de la ansiedad: malestar abdominal; temblor, sudoración, etc).	0	1	2	3	4
7. Trastornos motores específicos (conductas bizarras, posturas excéntricas, manierismos, agitación catatónica).	0	1	2	3	4
8. Autoestima exagerada (presunción, autocomplacencia, ideas delirantes de grandeza)	0	1	2	3	4

9. Animo deprimido (desaliento, tristeza, depresión, desesperanza, desamparo).	0	1	2	3	4
*10. Hostilidad (sentimientos o acciones en contra de la gente fuera de la entrevista, violencia física).	0	1	2	3	4
*11. Susplicacia (desconfianza, ideas de referencia, ideas de persecución).	0	1	2	3	4
*12. Alucinaciones (percepciones sin objeto).					
13. Retardo psicomotor (actividad verbal y motora, expresión facial).	0	1	2	3	4
14. Falta de cooperación (actitud del paciente hacia la entrevista y observador).	0	1	2	3	4
*15. Contenido extraño del pensamiento (ideas de control, influencia, celos, religiosas, sexuales, expansivas, etc. <u>No incluye:</u> grandeza, persecución o culpa).	0	1	2	3	4
*16. Afecto aplanado o inapropiado (reducción en la intensidad de las emociones o incongruencias con la situación o contenido del pensamiento).	0	1	2	3	4
17. Agitación psicomotora (actividad verbal y motora, expresión facial).	0	1	2	3	4
18. Desorientación (obnubilación de la conciencia, confusión o desorientación en tiempo, lugar y persona). * Evaluar estado de los últimos 3 días	0	1	2	3	4

Puntuaje total: _____

IMPRESION CLINICA GLOBALSEVERIDAD DE
LA ENFERMEDAD

Considerando su experiencia clínica, ¿Que tan mentalmente enfermo está este paciente ahora?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> 1 Normal, no del todo mal. | <input type="checkbox"/> 5 Marcadamente enfermo |
| <input type="checkbox"/> 2 Límitrofe, mentalmente enfermo | <input type="checkbox"/> 6 Severamente enfermo |
| <input type="checkbox"/> 3 Levemente enfermo | <input type="checkbox"/> 7 Entre los mas severamente enfermos |
| <input type="checkbox"/> 4 Moderadamente enfermo | |

MEJORIA GLOBAL

En su opinión indique el rango de mejoría total o ausencia de la misma, debida completamente al tratamiento farmacológico. Comprado con las condiciones de ingreso del paciente, ¿que tanto ha cambiado?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> 1 Ha mejorado mucho | <input type="checkbox"/> 5 Ha empeorado un poco |
| <input type="checkbox"/> 2 Ha mejorado algo | <input type="checkbox"/> 6 Ha empeorado algo |
| <input type="checkbox"/> 3 Ha mejorado poco | <input type="checkbox"/> 7 Ha empeorado mucho. |
| <input type="checkbox"/> 4 No ha cambiado | |

DISCUSION

Actualmente no existe discusión acerca de que los fármacos antipsicóticos son el componente principal del tratamiento de la esquizofrenia. Además de la clorpromazina han sido introducidos otros neurolepticos. Estos agentes reducen rápidamente los síntomas positivos dada su habilidad para bloquear los receptores D2 en forma aguda, sin embargo estos fármacos tienen un efecto modesto en los síntomas negativos, no así la clozapina considerado como un "neuroleptico atípico" que produce una menor incidencia en los Efectos Extrapiramidales Colaterales así como una mejoría significativa de síntomas negativos.

Numerosos estudios clínicos controlados han demostrado la eficacia de la clozapina como un fármaco antipsicótico eficaz. Sin embargo, debido a que en 1975 se reportó agranulocitosis desarrollada en 13 de dichos pacientes de los cuales murieron 8 como resultado de infección secundaria continúa la impresión de que el riesgo de agranulocitosis con clozapina excede el asociado con otras drogas antipsicóticas.

Sin embargo, en contraste con esta posición también existen resultados de varios estudios clínicos que no únicamente sugieren que la clozapina es un antipsicótico eficaz sino que también puede ofrecer ventajas para pacientes que

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

no responden a otros neurolépticos disponibles.

Considerando los diversos estudios mencionados en la literatura que dan un potencial benéfico adicional a la clozapina se realizó este estudio considerando el riesgo de efectos indeseables como la agranulocitosis. Se aplicaron diferentes escalas, la CGI, GI, BPRS scor total y BPRS disminuida a sólo síntomas negativos para medir la efectividad de este fármaco en los síntomas negativos.

Así encontramos que a pesar de que los pacientes estuvieron recibiendo durante los 8 meses que duró el estudio, dosis terapéuticas de clozapina se presentaron recaídas que fueron medidas por las diferentes escalas ya mencionadas y que arrojaron un porcentaje de recaídas del 46.66% en la CGI y no respondedores en un porcentaje de 13.33%. En la GI el porcentaje de recaídas alcanzó el 60%. El BPRS en su scor total resultó un 33.33% de recaídas y un 13.33% de pacientes no respondedores, mientras que el BPRS en su scor reducido de síntomas negativos arrojó un porcentaje de aumento en los síntomas negativos del 20%, sin cambios 13.33% y mejoría en síntomas negativos de un 66.66%.

Así los síntomas generales negativos disminuyeron en general en un 66%; el 13.33% no presentó cambios, mien-

tras que el 20% aumentó en sus síntomas negativos.

Por otra parte en el caso de las recaídas esto nos sugiere dos cosas:

- 1.- Que la clozapina a las dosis utilizadas no previene de las recaídas.
- 2.- Que puede haber un subgrupo de pacientes esquizofrénicos que no reciben protección con clozapina debido quizá a una alteración diferente a nivel bioquímico.

En cuanto a la hipótesis planteada en este estudio y motivo de él, de que la clozapina utilizada a dosis terapéuticas produce cambios, (disminución), en los síntomas negativos de pacientes con esquizofrenia, este trabajo apoya la hipótesis de que la clozapina es eficaz en esta área.

- 1.- PSYCHIATRY 1/80 - 4/93. usage is subject to the terms and conditions of the Subscription and License Agreement and the applicable Copyright and intellectual property protections as dictated by the appropriate laws of your country and/or by International Convention.
- 2.- TI: Positive and negative symptoms in schizophrenia
AU: Malmberg-AK; David-AS
SO: CURR-OPIN-PSYCHIATRY. 6/1 (58-62) 1993.
- 3.- TI: Differential affects of haloperidol on negative symptoms in drug-naive schizophrenic patients: Effects on plasma homovanillic acid
AU: Labarca-R; Silva-H; Jerez-S; Ruiz-A; Forray-MI; Gysling-K; Andres-MF; Bustos-G; Castillo-Y; Hono-J.
SO: SCHIZOPHR-RES. 9/1 (29-34) 1993.
- 4.- TI: Training novice raters on the Negative Symptom Assessment Scale.
AU: Axelrod-BN; Alphs-LD
SO: SCHIZOPHR-RES. 9/1 (25-28) 1993.
AN: 93076886
- 5.- TI: Positive and negative symptoms in the psychoses. Re-analysis of published SAPS and SANS global ratings
AU: Klimidis-S; Stuart-GW; Minas-IH; Copolov-DL; Singh-BS
SO: SCHIZOPHR-RES. 9/1 (11-18) 1993.
AN: 93076884.
- 6.- TI: Effect of anticholinergics on positive and negative symptoms in schizophrenia.
AU: Tandon-R; DeQuardo-JR; Goodson-J; Mann-NA; Creden-JF
SO: PSYCHOPHARMACOL-BULL. 28/3 (297-302) 1992
AN: 92346724
- 7.- TI: Negative symptoms and the early course of schizophrenia
AU: Husted-JA; Beiser-M; Iacono-WG
SO: PSYCHIATRY-RES. 43/3 (215-222) 1992
AN: 92343220
- 8.- TI: Deterioration in premorbid functioning in schizophrenia: A developmental model of negative symptoms in drug-free patients
AU: Kelly-ME; Gilbertson-M; Mouton-A; Van-Kammen-DP.
SO: AM-J-PSYCHIATRY. 149/11 (1543-1548) 1992
AN: 92328689
- 9.- TI: Zotepine in the treatment of schizophrenic patients with prevailing negative symptoms. A double-blind trial vs. haloperidol
AU: Barnas-C; Stuppach-CH; Miller-C; Haring-C; Sperner-Unterweger-B; Fleischhacker-WW.
SO: INT-CLIN-PSYCHOPHARMACOL 7/1 (23-27) 1992
AN: 92305762

- 10.- TI: Response of negative symptoms of schizophrenia to neuroleptic treatment
AU: Serban-G; Siegel-S; Caffney-M
SO: J-CLIN-PSYCHIATRY. 53/7 (229-234)1992
AN: 92241960
- 11.- TI: Fluvoxamine improves negative symptoms in treated chronic schizophrenia: An add-on double-blind, placebo-controlled study
AU: Silver-H; Nassar-A
SO: BIOL-PSYCHIATRY. 31/7 (698-704) 1992
AN: 92181944
- 12.- TI: Schizophrenic patients with depression: Psychopathological profiles and relationship with negative symptoms
AU: Lindenmayer-J-P; Grochowski-S; Kay-SR
SO: COMPR-PSYCHIATRY. 32/6 (528-533) 1991
AN: 920443337
- 13.- TI: Social skills training and negative symptoms
AU: Matousek-N; Edwards-J; Jackson-HJ; Rudd-RP; McMurray-NE
SO: BEHAV-MODIF. 16/1 (39-63) 1992
AN: 92039972
- 14.- TI: Natural history of schizophrenia subtypes: II. Positive and negative symptoms and long-term course
AU: Fenton-WS; McGlashan-TH
SO: ARCH-GEN-PSYCHIATRY. 48/11 (978-986) 1991
AN: 920115001
- 15.- TI: The use of antidepressants for negative symptoms in a subset of schizophrenic patients
AU: Siris-SG; Bermanzohn-PC; Gonzalez-A; Mason-SE; White-CV; Shuwall-MA
SO: PSYCHOPHARMACOL-BULL. 27/3 (331-335) 1991
AN: 91336414
- 16.- TI: Negative symptoms of schizophrenia (6)
AU: Lee-S; Leung-H
SO: BR-J-PSYCHIATRY. 159/NOV. (728-729) 1991
AN: 91311420
- 17.- TI: Negative symptoms in chronic schizophrenia. Relationship to duration of illness
AU: Ring-N; Tantom-D; Montague-L; Morris-J.
SO: BR-J-PSYCHIATRY. 159/OCT. (495-499) 1991
AN: 91305764
- 18.- TI: Social competence and positive and negative symptoms: A longitudinal study of children and adolescents at risk for schizophrenia and affective disorder
AU: Dworkin-RH; Bernstein-G; Kaplansky-LM; Lipsitz-JD; Rinaldi-A; Slater-SL; Cornblatt-BA; Erlenmeyer-Kimling-L
SO: AM-J-PSYCHIATRY. 148/9 (1182-1188) 1991
AN: 91288777

- 19.- TI: Negative symptoms and reaction time in schizophrenia
AU: Schwartz-F; Munich-RL; Carr-A; Bartuch-E; Lesser-B;
Rescigno-D; Viegner-B.
SO: J-PSYCHIATR-RES- 25/3 (131-140) 1991
- 20.- TI: Negative symptoms of schizophrenia: the need for
conceptual clarity
AU: Tandon-R; Greden-JF
SO: BIOL-PSYCHIATRY. 30/4 (321-325) 1991
AN: 91266851
- 21.- TI: Pseudoakathisia and negative symptoms in schizophrenic
subjects
AU: Brown-KW; White-T
SO: ACTA-PSYCHIATR-SCAND. 84/1 (107-109) 1991
AN: 91233113
- 22.- TI: Correlation of negative symptoms in schizophrenia with
frontal lobe parameters on magnetic resonance imaging
AU: Williamson-P; Pelz-D; Merskey-H; Morrison-S; Conlon-P
SO: BR-J-PSYCHIATRY. 159/JUL (130-134) 1991
AN: 91214976
- 23.- TI: Negative symptoms in schizophrenia and nailfold plexus
visibility
AU: Poole-JH; Maricq-HR; Alson-E; Willerman-L.
SO: BIOL-PSYCHIATRY. 29/8 (757-773) 1991
AN: 91198452
- 24.- TI: Positive and negative symptoms during neuroleptic
treatment (3)
AU: Kramer-MS; Tandon-R; Goldman-RS; Greden-JF
SO: BIOL-PSYCHIATRY. 29/6 (620-621) 1991
AN: 91198446
- 25.- TI: Negative symptoms and visual behavior in DSM-III-R
prognostic subtypes of schizophreniform disorder
AU: Troisi-A; Pasini-A; Bersani-G; Di-Mauro-M; Ciani-N
SO: ACTA-PSYCHIATR-SCAND. 83/5 (391-394) 1991
AN: 91153711
- 26.- TI: Negative symptoms
AU: Leach-AM
SO: CURR-OPIN-PSYCHIATRY. 4/1 (18-22) 1991
AN: 91122714
- 27.- TI: Changes in negative symptoms of schizophrenic patients
two years later
AU: Ohta-Y; Nagata-K; Yoshitake-K; Kawaguchi-S; Tsukasaki-M;
Yamada-Y;
SO: JPN-J-PSYCHIATRY-NEUROL. 44/3 (521-529) 1990
AN: 911100407

- 28.- TI: Muscarinic cholinergic hyperactivity in schizophrenia
Relationship to positive and negative symptoms.
AU: Tandor-R; Shipley-JE; Greden-JF; Mann-NA; Eisner-WH;
Goodson-J.
SO: SCHIZOPHR-RES. 4/1 (23-30) 1991.
- 29.- TI: Adjunctive imipramine maintenance in post-psychotic
depression/negative symptoms.
AU: Siris-SG; Mason-SE; Bermanzohn-PC; Alvir-JMJ; McCorry-TA
SO: PSYCHOPHARMACOL-BULL. 26/1 (91-94) 1990.
AN: 90328163
- 30.- TI: Positive and negative symptoms in schizophrenia. A
critical reappraisal
AU: Andreasen-NC; Flaum-M; Swayze-VW II; Tyrrell-G; Arndt-S
SO: ARCH-GEN-PSYCHIATRY. 47/7 (615-621) 1990.
AN: 90221842
- 31.- TI: Computed tomography scans and negative symptoms in
schizophrenia: chronic schizophrenics with negative
symptoms and monelarged lateral ventricles
AU: Serban-G; George-A; Siegel-SI; Deleon-M; Gaffney-M.
SO: ACTA-PSYCHIATR-SCAND. 81/5 (441-447) 1990.
AN: 90220221
- 32.- TI: The historical evolution of the concept of negative
symptoms schizophrenia
AU: Sass-H
SO: BR-J-PSYCHIATRY. 155/NOV. SUPPL. 7 (26-31) 1989
AN: 89270809
- 33.- TI: Scale for the Assessment of Negative symptoms (SANS)
AU: Andreasen-NC
SO: BR-J-PSYCHIATRY. 155/NOV. SUPPL. 7 (53-58) 1989
AN: 89270896
- 34.- TI: Neural mechanisms of negative symptoms
AU: Andreasen-NC
SO: BR-J-PSYCHIATRY. 155/NOV. SUPPL. 7 (93-98) 1989
- 35.- TI: Psychological and social aspects of negative symptoms
AU: Strauss-JS; Rakfeldt-J; Harding-CM; Lieberman-P.
SO: BR-J-PSYCHIATRY. 155/NOV. SUPPL. 7 (128-132) 1989
AN: 89270909
- 36.- TI: Psychological treatments for negative symptoms
AU: Slade-P; Bentall-R
SO: BR-J-PSYCHIATRY. 155/NOV. SUPPL. 7 (133-135) 1989
AN: 89270910

- 37.- TI: The negative symptom assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia
AU: Alphs-LD; Summerfelt-A; Lann-H; Muller-RJ.
SO: PSYCHOPHARMACOL-BULL. 25/2 (159-163) 1989.
AN: 89273183
- 38.- TI: Effects of verapamil administration on negative symptoms of chronic schizophrenia
AU: Uhr-SB; Jackson-K; Berger-PA; Csernansky-JG
SO: PSYCHIATRY-RES. 23/3 (351-352) 1988
AN: 88124172
- 39.- TI: Rating scales in research: The case of negative symptoms
AU: Thiemann-S; Scernansky-JG; Berger-PA
SO: PSYCHIATRY-RES. 20/1 (47-55) 1987.
AN: 87069082
- 40.- TI: Trihexphenidyl abuse: Therapeutic implications for negative symptoms of schizophrenia?
AU: Fisch-RZ
SO: ACTA-PSYCHIATR-SCAND. 75/1 (91-94) 1987
- 41.- TI: Anticholinergic-neuroleptic antagonism in terms of positive and negative symptoms of schizophrenia: Implications for psychobiological subtyping
AU: Singh-MM; Kay-SR; Opler-LA
SO: PSYCHOL-MFD-LONDON. 17/1 (39-48) 1987
AN: 87122652
- 42.- TI: The efficacy of puquindone, a new atypical neuroleptic, in the treatment of the positive and negative symptoms of schizophrenia.
AU: Cohen-JD; Van-Putten-T; Marder-S; Berger-PA; Stahl-SM
SO: J-CLIN-PSYCHOPHARMACOL. 7/5 (324-329) 1987.
- 43.- TI: Distinguishing depressive and negative symptoms in chronic schizophrenia.
AU: Whiteford-HA; Riney-SJ; Csernansky-JG.
- 44.- TI: Combination alprazolam-neuroleptic treatment of the positive and negative symptoms of schizophrenia
AU: Wolkowitz-OM; Pickar-D; Doran-AR; et-al
SO: AM-JPSYCHIATRY. 143-1 (85-87) 1986.
AN: 86084929
- 45.- TI: Treatment of negative symptoms
AU: Carpenter-WT- Jr; Heinrichs-DW; Alphs-LD
SO: SCHIZOPHER-BULL. 11/3 (440-452) 1985.
AN: 85186187

- 46.- TI: Positive and negative symptoms in schizophrenia
AU: Rosen-WG; Mohs-RC; Johns-CA: et-al
SO: PSYCHIATR-RES. 13/4 (277-284) 1984
AN: 85037848
- 47.- TI: Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability
AU: Andreasen-NC
SO: ARCH-GEN-PSYCHIATRY. 39/7 (784-788) 1982.
- 48.- JABLENSKY A. SARTORIUS N, ERNBERG G et al: Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychological Medicina Monograph, Suppl. 20. Cambridge University Press, Cambridge 1992.
- 49.- JABLENSKY A, SARTORIUS N, ERNBERG G et al: 1992 (IBIDEM)
- 50.- Andersen, P.H. (1988) Comparison of the pharmacological characteristics of (3-H)SCH 23390 binding to dopamine receptors in vivo in mouse brain. European Journal of Pharmacology, 146, 113-120.
- 51.- Angst, J., Bente, D., Berner, P., et al (1971) Das Linische Wirkungsbild von Clozapin (Untersuchung mit dem AMP system). Pharmacopsychiat, 4, 200-211.
- 52.- Blaha, C.D. & Lane, R.F. (1987) Chronic treatment with classical and atypical antipsychotic drugs differentially decreases dopamine release in striatum and nucleus accumbens in vivo. Neuroscience Letters, 78, 199-204.
- 53.- Buerki, H.R., Ruch, W. & Asper, H. (1974) Effect of single and repeated administration of clozapine on the metabolism of dopamine and noradrenaline in the brain of the rat. European Journal of Pharmacology, 27, 180-190.
- 54.- (1975) Effects of clozapine, thioridazine, perlapine and haloperidol on the metabolism of the biogenetic amines in the brain of the rat. Psychopharmacologia, 41, 27-33.
- 55.- Van Tol, H.H.M., Riva, M., Civelli, O., et al (1990) Lack of effect of chronic dopamine receptor blockade on D₂ dopamine receptor mRNA level. Neuroscience Letters, III, 303-308.
- 56.- White, T.G. (1979) The pharmacology and neurochemistry of 106-689. Data on file, Sandoz Lts, Basle.
- 57.- White, F.J. & Wang, R.Y. (1983) Comparison of the effects of chronic haloperidol treatment on A9 and A10 dopamine neurons in the rat. Life Sciences, 32, 983-993.

- 58.- Carlsson, A (1998) The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 1, 179-186.
- 59.- Castellani, S., Ziegler, M.G., Van Kammen, D.P., et al (1982) Plasma norepinephrine and dopamine - -hydroxylase activity in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, 1145-1149.
- 60.- Chiodo, L.A. & Bunney, B.S. (1983) Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. *Journal of Neuroscience*, 3, 1607-1619.
- 61.- Gerner, R.H., Fairbanks, L., Anderson, G.M., et al (1984) Cerebrospinal fluid neurochemistry in depressed, manic, and schizophrenic patients compared with that of normal controls. *American Journal of Psychiatry*, 144, 1533-1540.
- 62.- Andersen, P.H. Nielsen, E.B., Gronvold, C., et al (1986) Some atypical neuroleptics inhibit (³H)SCH 23390 binding in vivo. *European Journal of Pharmacology*, 120, 143-144.
- 63.- Rivest, R. & Marsden, C.A. (1991) Muscarinic antagonists attenuate the increase in accumbens and striatum dopamine metabolism produced by clozapine but not by haloperidol. *British Journal of Pharmacology*, 104, 234-238.
- 64.- Roth, B.K., Giaranello, R.D. & Meltzer, H.Y. (1992) Binding of typical and atypical antipsychotic agents to transiently expressed 5-HT_{1C} receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (in press).
- 65.- Scholz, E. & Dichgans, J. (1985) Treatment of drug-induced exogenous psychosis in Parkinsonism with clozapine and fluperlapine. *European Archives of Psychiatric Neurological Science*, 235, 60-64.
- 66.- Andersson, U., Eckernas, S.A., Hartving, P., et al (1990) Striatal binding of IIC-NMSP studied with positron emission tomography in patients with persistent tardive dyskinesia: no evidence for altered dopamine D₂ receptor binding. *Journal of Neural Transmission*, 79, 215-226.
- 67.- Blin, J., Baron, J.C. Cambon, H., et al (1989) Striatal dopamine D₂ receptors in tardive dyskinesia: PET study. *Journal of Neurological and Neurosurgical Psychiatry*, 52, 1248-1252.
- 68.- de la Chapelle, A., Kari, C., Nurminen, M., et al (1977), Clozapine-induced agranulocytosis. A genetic and epidemiologic study. *Human Genetics*, 37, 183-194.