

REVISIÓN DE TRATAMIENTOS EFICACES EN LA ESQUIZOFRENIA

M. PAZ CASTILLO ALARCÓN¹, MARTA BELLIDO CUÉLLAR² Y ALBERT VENTURA GONZÁLEZ³

¹Psiquiatra. ²Psicóloga clínica. ³Psiquiatra interno residente.
Institut d'Assistència Sanitària (IAS). Salt (Girona).

RESUMEN

La esquizofrenia es entendida como un cuadro psiquiátrico crónico y altamente discapacitante. La calidad de vida se ve afectada en el plano social, laboral y familiar, generando graves consecuencias en el sujeto que lo padece, en los familiares y en las personas que lo rodean.

El propósito de esta revisión es el análisis de la literatura de 2000 a 2016 con relación al manejo de la esquizofrenia en fase aguda y de mantenimiento, tanto con antipsicóticos como con terapia psicológica.

Palabras clave: esquizofrenia, tratamiento farmacológico, tratamiento psicológico, eficacia, terapia combinada.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es entendida como un cuadro psiquiátrico, crónico y altamente discapacitante¹. En la esquizofrenia, a pesar de las variaciones de la evolución en cada paciente, se observan los siguientes síntomas: ideas delirantes, alucinaciones, comportamiento desorganizado (síntomas positivos) y aplanamiento afectivo (síntomas negativos).

La calidad de vida se ve afectada en el plano social, laboral y familiar; la esquizofrenia genera consecuencias en el sujeto que la padece, en los familiares y en las personas que lo rodean^{2,3}.

Durante cientos de años, los investigadores supusieron que la esquizofrenia exigía cierta forma de intervención biológica, de manera coherente con la concepción de Kraepelin de la demencia precoz como una enfermedad cerebral. Durante la década de 1930, se probaron terapias biológicas novedosas como la terapia de coma por insulina, la psicocirugía y la terapia electroconvulsiva (TEC). Con la aparición de los primeros psicofármacos —y, entre

Correspondencia: M. Bellido Cuéllar.
Correo electrónico: bellidocuellar@gmail.com



ellos, los primeros neurolépticos—, la década de 1950 supuso un gran avance en el tratamiento de la esquizofrenia.

Los pacientes con una respuesta insuficiente, además de una concepción biopsicosocial de la esquizofrenia basada en el modelo de vulnerabilidad-estrés, favorecieron la aparición en la década de 1970 de tratamientos familiares y de los entrenamientos en habilidades sociales e instrumentales. En la década de 1990, se consolidaron estas dos modalidades de intervención y se desarrollaron las terapias cognitivo-conductuales para el tratamiento de síntomas psicóticos residuales.

La calidad de vida se ve afectada en el plano social, laboral y familiar; la esquizofrenia genera consecuencias en el sujeto que la padece, en los familiares y en las personas que lo rodean

Los estudios revelan que el seguimiento de las recomendaciones científicas es bajo y que persisten hábitos de prescripción de dudosa utilidad y arriesgados⁴. Por eso, es importante tener en cuenta las recomendaciones de los expertos en la materia en cuanto a las pautas de tratamiento².

El propósito de esta revisión es el análisis de la literatura de 2000 a 2016 con relación al manejo de la esquizofrenia en fase aguda y de mantenimiento, tanto con antipsicóticos como con terapia psicológica, además de la revisión de las guías clínicas internacionales de referencia. Para ello, se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed, PsycINFO, UpToDate y ScienceDirect, en inglés y español.

Dada la complejidad del abordaje integrador, se explican por separado tratamiento farmacológico y psicológico.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Debe descartarse la etiología orgánica de la clínica; esto incluye la realización de una historia clínica del proceso, incluyendo antecedentes somáticos y anamnesis. Además, comprende una exploración neurológica completa y una prueba de imagen (tomografía axial computarizada craneal).

Previamente a la administración de neurolépticos, es necesario realizar un examen físico en el que se recojan el índice de masa corporal, la tensión arterial, la circunferencia abdominal, el peso, la frecuencia cardíaca y las alteraciones del movimiento: extrapiramidalismo, que comprende la acatisia, el parkinsonismo, las distonías y las discinesias. El objetivo es poder monitorizar la evolución y evitar el síndrome metabólico. Se recomienda también la realización de una analítica con determinación de iones, función renal y hepática, hemograma con fórmula leucocitaria, glucosa, colesterol y perfil lipídico, y función hormonal tiroidea y prolactina.

Eficacia del tratamiento

Los antipsicóticos son los fármacos de primera línea del tratamiento para la esquizofrenia⁵. Existe evidencia científica de que reducen de forma significativa la sintomatología positiva, así como la sintomatología negativa.

La clozapina es el tratamiento antipsicótico que ha demostrado ser más efectivo en la esquizofrenia. No existen diferencias significativas entre el resto de antipsicóticos de primera y segunda generación en cuanto a resultados clínicos⁵.

¿Que antipsicótico elegimos?

Depende de las características del paciente, la respuesta clínica, la tolerabilidad y los efectos secundarios. También dependerá de cómo se encuentre este en el momento de la administración, cambiando el fármaco y la dosis en diferentes situaciones.

Categoría de antipsicóticos

Primera generación o típicos: el primer antipsicótico fue la clorpromazina; todos los antipsicóticos previos a la clozapina son considerados clásicos.

Segunda generación o atípicos: el primero en ser descubierto en 1958 fue la clozapina; todos los patentados posteriormente se incluyen dentro de los atípicos.

A nivel de potencia antipsicótica, no existen diferencias significativas entre los de primera y segunda generación, aunque existe una mejoría en el extrapiramidismo y la hiperprolactinemia con los de segunda generación, que son mejor tolerados.

Pautas de administración

Es necesaria la individualización y personalización del tratamiento. La Food and Drug Administration estadounidense ha determinado unas dosis máximas^{5,6}. Deben ser usados en las dosis mínimas efectivas, reduciendo, así, los efectos indeseables que suelen ser dependientes de la dosis⁵. En el caso de la agranulocitosis por clozapina, no existe esta relación, pudiendo aparecer una agranulocitosis grave con dosis bajas del fármaco.

Manejo de los antipsicóticos

Se debe mantener una dosis estable de fármaco durante, por lo menos, un período de dos a seis semanas para poder determinar su eficacia o ineficacia.

El tiempo de prueba del fármaco depende de varios factores:

- La mejoría es mucho mayor en las primeras semanas, por lo que el hecho de mejorar de forma más lenta en las semanas posteriores no significa una ineficacia del tratamiento.
- Si la mejoría en las primeras dos semanas es mínima o nula, es de esperar que la respuesta final al tratamiento sea una respuesta inadecuada.

La clozapina es el tratamiento antipsicótico que ha demostrado ser más efectivo en la esquizofrenia

Ajustaremos la dosis de fármaco de forma progresiva y en función de la tolerancia del paciente. Si se sobrepasan las dosis máximas recomendadas, habrá que monitorizar los efectos indeseables y usar el fármaco durante un tiempo máximo de tres meses, tras los cuales, habrá que reducir la dosis.

Nos plantearemos un *cambio de antipsicótico* cuando hay una pobre mejoría clínica en relación con el nivel de efectos indeseables o en caso de psicosis resistente al tratamiento⁷.

El cambio puede realizarse con dos estrategias distintas. En el caso de que el paciente no presente elevado riesgo de exacerbación de la sintomatología, se puede hacer una transición cruzada entre los dos fármacos. En los pacientes con alto riesgo, se debe mantener el primer fármaco hasta llegar a dosis completas del segundo y, una vez alcanzado este nivel, se puede disminuir el primer fármaco en unas dos semanas.

No existe mala tolerancia a la retirada de antipsicóticos, exceptuando la clozapina y la clorpromazina, con las que se puede experimentar un síndrome colinérgico, por lo que deben reducirse de forma progresiva en una o dos semanas. Aunque se recomienda la monoterapia, *se puede añadir un segundo antipsicótico* en casos de una respuesta subóptima⁵. Por lo general, suele usarse una combinación de clozapina con otro neuroléptico, que, actualmente, suele ser el aripiprazol.

Manejo de los primeros episodios

Los primeros episodios presentan mejor respuesta a dosis bajas de tratamiento, aunque, en contrapartida, suelen comportar mayores efectos secundarios (1-3 mg de risperidona, o 10-15 mg de aripiprazol).



Se recomienda el uso de fármaco en la dosis mínima efectiva para cada paciente, reduciendo, así, la aparición de esos efectos, que harán mucho más difícil la adherencia. No se recomienda el uso como primera elección de la olanzapina y la clozapina, por el aumento de peso, la resistencia a la insulina y el cambio en el perfil lipídico que suelen provocar. Además, la clozapina puede causar agranulocitosis.

En referencia a la duración del tratamiento, hay estudios como el PORT (Patient Outcomes Report Team) en los que se recomienda un tratamiento de base indefinido para los pacientes diagnosticados de un primer episodio psicótico⁵, basando esta afirmación en una mejoría del pronóstico, al evitar las recaídas.

A nivel farmacológico, los únicos tratamientos que han demostrado ser efectivos han sido los antipsicóticos. Se ha intentado el tratamiento con anti-depresivos, agonistas glutamatérgicos y anticolinérgicos como la rivastigmina, el donepezilo y la galantamina, pero ninguno de ellos ha demostrado ser eficaz en este aspecto⁵.

Otros abordajes en el tratamiento de los síntomas resistentes

Un 33 % de los pacientes con esquizofrenia no tiene una respuesta adecuada al tratamiento antipsicótico. Definimos como resistencia al tratamiento la no respuesta al tratamiento con dos antipsicóticos distintos en la dosis máxima tolerada dentro del intervalo terapéutico en un período mínimo de tiempo de seis semanas^{5,7}.

El abordaje farmacológico recomendado es el uso de clozapina. Se ha demostrado que, en comparación con antipsicóticos de primera generación, un 25 % de los pacientes presentan mejoría de los síntomas negativos y positivos⁷.

La TEC se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la psicosis resistente en combinación con clozapina, no siendo eficaz en monoterapia.

En el abordaje de la sintomatología alucinatoria de tipo auditivo, la estimulación magnética transcraneal es más eficaz que la TEC.

En sintomatología negativa o depresivo-ansiosa, los principales fármacos usados son los inhibidores de la recaptación de la serotonina, siendo la fluoxetina el más efectivo; también adrenérgicos α_2 como la mirtazapina y la mianserina, noradrenérgicos como la reboxetina, y tetracíclicos como la trazodona, siendo este último uno de los más efectivos junto a la fluoxetina⁷.

También es posible el uso de potenciadores como la lamotrigina o el topiramato. En los síntomas negativos, se pueden usar moduladores de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato)^{8,9}.

Antipsicóticos inyectables de liberación prolongada

En los últimos años, los esfuerzos en el tratamiento de la esquizofrenia pasan en gran parte por la adherencia al tratamiento; esto ha hecho que aparezcan las formulaciones de liberación prolongada. Se administran de forma intramuscular y se liberan de forma progresiva durante períodos de entre 15 y 45 días, dependiendo del fármaco. En España, se comercializan la risperidona, el palmitato de paliperidona, el aripiprazol, la olanzapina, el zuclopentixol, la flufenazina y el haloperidol. Existen varias publicaciones^{8,10-12} que comparan el uso por vía oral, en relación a la liberación prolongada; en ellas, se demuestra que esta segunda vía se muestra más efectiva en cuanto a disminución de hospitalizaciones y número de recaídas por abandono del tratamiento.

TERAPIAS PSICOLÓGICAS

Las principales estrategias de tratamiento se han desarrollado basándose en el modelo de vulnerabilidad-estrés, que hace referencia a la interacción entre factores estresantes y la vulnerabilidad bioló-

gica para producir la psicopatología. Los tratamientos psicológicos combinados con la farmacoterapia que han mostrado ser eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia podemos agruparlos en cuatro categorías.

Intervenciones familiares psicoeducativas

Se han desarrollado diferentes modelos de intervención familiar, que, aunque no son homogéneos en sus intervenciones, todos incluyen, en diferentes combinaciones: psicoeducación, técnicas de solución de problemas, apoyo familiar e intervención en crisis.

«Entre los modelos que más han destacado, podemos encontrar (a) el paquete de intervenciones sociofamiliares de Leff (Kuipers *et al.*, 1992; Leff *et al.*, 1982); (b) el modelo psicoeducativo de Anderson (Anderson *et al.*, 1986); (c) las intervenciones cognitivo-conductuales de Tarrrier (Barrowclough y Tarrrier, 1992; Tarrrier y Barrowclough, 1995); y (d) la terapia conductual familiar de Falloon (Falloon *et al.*, 1985; Falloon *et al.*, 1993)»¹³.

Las intervenciones familiares, combinadas con medicación antipsicótica, han probado ser eficaces en la reducción de la carga y emoción expresada familiares, en la sintomatología clínica, en las recaídas y en las rehospitalizaciones^{14,15}. Los resultados indican una escasa eficacia de intervenciones breves, informándose de la conveniencia de intervenciones con una duración óptima en torno a los dos años, con apoyo posterior¹³.

Entrenamiento en habilidades sociales

El entrenamiento en habilidades sociales ha sido una técnica que se ha utilizado para trabajar el funcionamiento social de los pacientes con esquizofrenia, y para entrenar habilidades de afrontamiento ante factores estresantes que pueden desestabilizar al paciente.

Los tratamientos psicológicos combinados con la farmacoterapia que han mostrado ser eficaces para el tratamiento de la esquizofrenia podemos agruparlos en cuatro categorías

Los diferentes modelos comparten una técnica común que incluye instrucciones, *role-play*, ensayo conductual, *feedback* y reforzamiento.

Los esquizofrénicos son capaces de adquirir y generalizar habilidades sociales que mejoran su funcionamiento interpersonal, siempre y cuando no tengan síndrome deficitario. El entrenamiento en habilidades sociales produce un impacto positivo sobre medidas conductuales de las habilidades sociales, sobre la asertividad autoevaluada y sobre la tasa de altas hospitalarias, obteniendo resultados más modestos sobre la tasa de recaídas (Benton y Schoroeder, 1990)¹³. Sin embargo, el entrenamiento en habilidades sociales parece ser eficaz solamente en combinación con otras formas de terapia¹⁵.

Respecto a la fase de la enfermedad en la que es más eficaz el entrenamiento en habilidades sociales, los resultados indican que es eficaz en todas ellas. Sin embargo, el entrenamiento debe adaptarse al nivel de tolerancia al estrés y las limitaciones del procesamiento de la información de cada paciente, siendo recomendable una duración prolongada¹³.

Tratamientos cognitivo-conductuales para delirios y alucinaciones

Las terapias de corte cognitivo-conductual son las únicas diseñadas específicamente para el abordaje de las alucinaciones y los delirios, y tienen por objetivo entrenar a los pacientes en técnicas para el manejo de sus experiencias psicóticas, reestructurar las creencias sobre estas y dar sentido a sus síntomas.



En la actualidad, existe una gran variedad de terapias cognitivo-conductuales aplicadas a la psicosis, que están manualizadas y cuentan con soporte experimental que avala su eficacia: (a) terapia cognitivo-conductual para la psicosis (Fowler *et al.*, 1995); (b) terapia conductual de Kingdon y Turkington (Kingdon y Turkington, 1994); (c) terapia cognitiva para delirios, voces y paranoia (Chadwick *et al.*, 1996); (d) estrategias de potenciación del afrontamiento para alucinaciones y delirios (Yusupoff y Haddock, 1998; Yusupoff *et al.*, 1996; Yusupoff y Tarrier, 1996); (e) terapia de cumplimiento (Kemp *et al.*, 1997)¹³.

La terapia de cumplimiento pretende mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico y desarrollar un adecuado nivel de *insight*. Las restantes terapias tratan de reducir la angustia provocada por los síntomas psicóticos residuales y la repercusión emocional asociada, así como ayudarles a comprender su enfermedad para que participen de forma activa en la regulación del riesgo de recaídas y de la incapacidad social que genera la esquizofrenia.

Respecto a la eficacia de las intervenciones cognitivo-conductuales, en general, los hallazgos más consistentes indican beneficios significativos en la reducción de la gravedad y cantidad de los síntomas psicóticos, fundamentalmente, de los positivos, aunque también de los negativos, específicamente, la anhedonia; en la mejora en el cumplimiento del régimen farmacológico; en la disminución del número de recaídas y la disminución de síntomas residuales en las recaídas, y en el tiempo de estancia en la unidad de agudos¹³.

Paquetes integrados multimodales

Los tratamientos multimodales se caracterizan por un enfoque múltiple, tratando de mejorar el funcionamiento tanto de las habilidades cognitivas como de las habilidades sociales de los pacientes esquizofrénicos. El primer paquete con este fin fue la terapia psicológica integrada (Brenner *et al.*, 1992; Roder *et al.*, 1996), conocida como ITP, que «es un pro-

grama grupal de terapia cognitivo-conductual para la esquizofrenia, que integra el tratamiento neurocognitivo y social-cognitivo con la rehabilitación psicossocial»¹⁶. La ITP consta de cinco subprogramas que están ordenados jerárquicamente y que se enseñan de manera secuencial, ya que se basa en el supuesto de que los déficits básicos en el funcionamiento neurocognitivo afectan a los niveles más altos de organización de la conducta. Estos subprogramas son: diferenciación cognitiva, percepción social, comunicación verbal, habilidades sociales y solución de problemas interpersonales.

«Las investigaciones indican que la ITP es superior al solo entrenamiento en habilidades sociales, a la socioterapia o terapias de apoyo en grupo en reducir la desorganización psicótica y en mejorar las habilidades de solución de problemas cognitivo-sociales, así como en el procesamiento atencional temprano»¹³. La ITP produce mejorías altamente significativas en neurocognición, psicopatología y funcionamiento psicossocial¹⁵. La utilización de los subprogramas sociales desde el principio de la intervención reduce el elevado nivel de *arousal* de los pacientes esquizofrénicos y produce una mejora en las habilidades básicas del procesamiento de la información¹³.

CONCLUSIONES

Es importante descartar un origen orgánico de la sintomatología psicótica; para ello, es fundamental una buena exploración clínica y la realización del diagnóstico.

En cuanto al tratamiento farmacológico, este se basa en el uso de antipsicóticos, siendo los de elección los de segunda generación, por su mayor tolerabilidad. La dosis en fase aguda será la mayor tolerada por el paciente; en cambio, en fase de mantenimiento, la mínima eficaz, para una mayor tolerancia a los efectos indeseables. Es necesario un control de estos efectos, especialmente, del síndrome metabólico.

La adherencia al tratamiento puede mejorarse con los antipsicóticos con formulaciones de liberación prolongada. No existe evidencia por el momento de que sean más efectivos que los de vía oral.

En caso de sintomatología resistente, la clozapina es el único que ha evidenciado una mejoría respecto al resto. Se pueden usar otros tratamientos como la TEC, la estimulación magnética transcranial, o la potenciación con lamotrigina. Y, en caso de patología comórbida, como depresión y ansiedad, son de difícil diagnóstico, respondiendo bien a la fluoxetina, la trazodona y la mianserina.

Respecto a las terapias psicológicas con eficacia avalada en el tratamiento de la esquizofrenia, encontramos cuatro tipos: intervenciones familiares psicoeducativas, entrenamiento en habilidades sociales, terapias cognitivo-conductuales para delirios y alucinaciones y paquetes integrados multimodales. Los tratamientos psicológicos han mostrado eficacia a la hora de favorecer la adherencia al tratamiento, en la reducción de los síntomas psicóticos residuales, la prevención de recaídas, la mejora de las relaciones interpersonales y la adquisición de habilidades necesarias para una vida independiente, así como en la reducción del estrés y de la carga familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bermeo-Méndez J, Ocaña-Servín H, Vázquez-Álvarez NM, Tlatoa-Ramírez HM. Tratamiento de la esquizofrenia en el primer episodio psicótico. Revisión de la literatura. *Med Invest.* 2015;3(1):11-6.
2. Pérez Escudero A, Gil Molina S, Pina Camacho L, García-Cabeza I. Psicofarmacología de la psicosis: elección del fármaco, adherencia al tratamiento y nuevos horizontes. *Clin Salud.* 2010;21(3):271-83.
3. Tajima K, Fernández H, López-Ibor JJ, Carrasco JL, Díaz-Marsá M. Tratamiento para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. *Actas Esp Psiquiatr.* 2009;37(6):330-42.
4. Heimann Navarra C. Antipsicóticos en esquizofrenia. Revisión de guías internacionales actuales. *Rev Asoc Esp Neuropsiq.* 2015;35(125):79-91.
5. Stroup TS, Marder S. Pharmacotherapy for schizophrenia: acute and maintenance phase treatment. *UpToDate.* 2016:1-25. Disponible en: www.uptodate.com
6. Stahl SM. Guía del prescriptor. Psicofarmacología esencial de Stahl. 4.ª Ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2013.
7. Kane J, Kishimoto T, Correll C. Treatment-resistant schizophrenia. *UpToDate.* 2016:1-23. Disponible en: www.uptodate.com
8. Fernández Sánchez A, Pinto-Meza A, Haro JM. Comparación de la eficacia de las formas farmacéuticas de la liberación retardada (depot) y las orales de los antipsicóticos típicos y atípicos comercializados en España para pacientes diagnosticados de esquizofrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2009;2(1):5-28.
9. Gibert-Rahola J, Villena-Rodríguez A. Fármacos glutamatérgicos en tratamiento de la esquizofrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2014;42(5):234-41.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. [Internet]. Londres: NICE; 2014. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178?unlid=812382453201667151246>
11. Kishimoto T, Nitta, M, Borenstein M, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror-image studies. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74(10):957-65.
12. Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophrenia. A critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. *Schizophr Res.* 2011;127:83-92.
13. Vallina O, Lemos, S. Guía de tratamientos psicológicos para la esquizofrenia. En: Pérez M, Fernández JR, Fernández C, Amigo I (coords.). Guía de tratamientos psicológicos eficaces. Madrid: Pirámide; 2003. p. 35-79.
14. Dixon L, Adams C, Lucksted A. Update of family psychoeducation for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2000; 26(1):5-20.
15. Turkington D, Dudley R, Warman DM, Beck AT. Cognitive-behavioral therapy for schizophrenia: a review. *J Psychiatr Pract.* 2004;10(1):5-16.
16. Roder V, Mueller DR, Mueser KT, Brenner HD. Terapia psicológica integrada (IPT) para la esquizofrenia: ¿es efectiva? *Rehab Psicosoc.* 2008;5(1 y 2):39-55.