



## **INTERPSIQUIS**

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,  
Psicología y Salud Mental

### **RESUMEN DE CASOS TRATADOS CON NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS**

#### **CASE REPORT TREATED WITH NEW THERAPEUTIC AGENTS**

Lluis Niell Galmes, Rafael Ángel Baena Mures, Germán Montero Hernandez, Iñigo Alberdi Páramo

[Lluis.niell@salud.madrid.org](mailto:Lluis.niell@salud.madrid.org)

Dopamine, cariprazine, realworld, schizophrenia, psicosis, substances abuse, casereport

cariprazina, psicosis, esquizofrenia, abusodesustancias, casoclinico

#### **RESUMEN**

La relación de comorbilidad entre esquizofrenia y abuso de sustancia está ampliamente reconocida en la literatura científica. La combinación de ambos trastornos repercute en un empeoramiento de la situación clínica y un peor pronóstico de los pacientes. Recientemente contamos una nueva alternativa de tratamiento antipsicótico con un perfil receptora que puede mejorar el pronóstico de los pacientes diagnosticado de esquizofrenia y abuso de sustancias. La cariprazina es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D2 y D3 y serotoninérgicos 5-HT1A. Además, tiene actividad antagonista de los receptores 5-HT2B y 5-HT2A de la serotonina y H1 de la histamina. No se une a los receptores colinérgicos y tiene baja actividad por los 5-HT2C de la serotonina y  $\alpha$ 1-adrenérgicos (1). Se postula que el agonismo parcial en receptores de dopamina D3 puede tener un efecto beneficioso en el control de la abstinencia y el craving en pacientes con esquizofrenia y abuso de sustancias. Presentamos una serie de casos diagnosticados de esquizofrenia que presenta consumo de tóxicos comórbido de práctica clínica real que orientan en esa dirección.

La cariprazina ha sido útil en un primer momento para reducir y controlar los síntomas positivos y también para lograr mantener la abstinencia de sustancias.

## **RESUMEN DE CASOS TRATADOS CON NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS**

### **ABSTRACT**

The comorbidity between schizophrenia and substance abuse is widely recognized in the scientific literature. The combination of both disorders leads to a worsening of the clinical situation and a worse prognosis for patients. We recently have a new antipsychotic treatment alternative with a receptor profile that can improve the prognosis of patients diagnosed with schizophrenia and substance abuse. Cariprazine is a partial agonist of dopamine D2 and D3 and serotonergic 5-HT1A receptors. In addition, it has antagonist activity at the 5-HT2B and 5-HT2A receptors for serotonin and H1 for histamine. It doesn't bind to cholinergic receptors and has low activity for serotonin 5-HT2C and  $\alpha$ 1-adrenergic agents (1).

It is postulated that partial agonism at dopamine D3 receptors may have a beneficial effect in controlling withdrawal and craving in patients with schizophrenia and substance abuse.

We present two cases report about schizophrenia and substance abuse from real world.

Cariprazine has been useful at first to reduce and control positive symptoms and also to achieve substance abstinence.

### **INTRODUCCIÓN**

La esquizofrenia es una enfermedad mental severa y crónicas donde se observan distintas síntomas psicopatológicos. Principalmente pueden clasificarse en síntomas positivos - alteraciones sensorio-perceptivas (alucinaciones auditivas, cenestopatías...), alteraciones en pensamiento (delirios, desorganización del pensamiento, bloqueos...), desorganización conductual, agitación o inquietud psicomotriz- y síntomas negativos (embotamiento emocional, pérdida de interés por el entorno, anhedonia, falta de impulso vital así como dificultades en la socialización) (2). Se estima que aproximadamente el 0,45% de la población mundial sufre esquizofrenia (3). En España, se estima una prevalencia de 3 por 1000 habitantes/año en varones y 2,86 por 1000 habitantes/año en mujeres (4). La OMS estima que hay en el mundo entre 24 y 25 millones de personas con esquizofrenia en el mundo (5,6).

El abuso de sustancias es muy frecuente en pacientes diagnosticados de Esquizofrenia. Grandes estudios de prevalencia muestran una prevalencia de uso de sustancias (excluyendo nicotina y cafeína) en personas diagnosticadas de esquizofrenia de cerca del 50% (7,8). Los estudios muestran que los abusos de sustancias más frecuentes son Cannabis y alcohol. Además, estudios reportan hasta un 90% de fumadores de tabaco en personal con esquizofrenia. (9,10)

## RESUMEN DE CASOS TRATADOS CON NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Además, parece que el cannabis y los psicoestimulantes pueden tener una asociación con el desarrollo de síntomas psicóticos (11, 12). El cannabis puede aumentar el riesgo de desarrollo de esquizofrenia en aquellos pacientes que han tenido previamente síntomas psicóticos (13,14).

El abuso de sustancias no solo parece aumentar el riesgo de desarrollar síntomas psicóticos persistentes si no que implica un peor pronóstico en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia al incidir negativamente en empeoramiento de síntomas psicóticos, peores tasas de adherencia y cumplimiento terapéutico, mayor riesgo de recaída y reingreso así como mayor uso de servicios médicos (15-18).

La Cariprazina es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D2 y D3 y serotoninérgicos 5-HT1A. Además, tiene actividad antagonista de los receptores 5-HT2B y 5-HT2A de la serotonina y H1 de la histamina. No se une a los receptores colinérgicos y tiene baja actividad por los 5-HT2C de la serotonina y  $\alpha$ 1-adrenérgicos. (1).

El sistema dopaminérgico mesocorticolímbico se sabe que es responsable en parte del mecanismo de recompensa, reforzando actitudes y conductas importantes para la supervivencia (como es el apetito y la sexualidad). También, las drogas de abuso modifican esta vía para mantener una conducta compulsiva de búsqueda y consumo de sustancia (19). Estudios en modelos animales muestran que los receptores D3 de Dopamina no solo juegan un papel en el circuito de recompensa relacionados con el uso de sustancia si no también en conductas de búsqueda de drogas y en recaídas. (20-22). Por ello, se postula que el agonismo parcial en receptores de dopamina D3 puede tener un efecto beneficioso en el control de la abstinencia y el craving en pacientes con esquizofrenia y abuso de sustancias. La cariprazina puede ser una muy buena herramienta terapéutica.

### CASO 1

Se trata de un varón de 53 años. Diagnosticado de Esquizofrenia Paranoide en el 2000 así como de Trastorno por Uso de sustancias (actualmente cocina y anteriormente cannabis) desde 1995. Múltiples ingresos en Unidades de Agudos por descompensaciones psicopatológicas y consumo de tóxicos, último ingreso en junio de 2020. No otros antecedentes de interés, no alergias conocidas.

El paciente es ingresado tras abandono de tratamiento y descompensación psicopatológica incipiente. A la valoración se muestra inquieto, nervioso, parcialmente abordable y colaborador. Se objetiva ideación delirante de perjuicio estructurada con leve repercusión conductual y sin repercusión emocional. Ritmos cronobiológicos alterados.

## **RESUMEN DE CASOS TRATADOS CON NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS**

No se observan fenómenos alucinatorios. Admite abandono de medicación antipsicótica (Aripiprazol 20 mg al día) hace meses por mala tolerancia. Admite consumo hasta el día previo al ingreso de cocaína diariamente de hasta 1 gramo a la semana.

Se inicia Cariprazina 1,5 mg al día en dosis ascendente cada 4 días hasta dosis de 6 mg al día. Se inicia también Lorazepam 3 mg al día que reducimos paulatinamente a razón medio mg cada día a partir del 7 día hasta suspensión completa previa al alta.

A medida que avanza el ingreso la sintomatología psicótica va cediendo desapareciendo por completo tras 12 días de ingreso. No se observan síntomas de abstinencia en ningún momento del ingreso.

Tras reajuste farmacológico el paciente es dado de alta tras 16 días para continuar programa de seguimiento ambulatorio únicamente con Cariprazina 4,5 mg al día. No se observaron efectos secundarios. Desde el último ingreso el paciente ha mantenido el tratamiento de manera adecuada así como el seguimiento en los recursos pertinentes. Además, el paciente se mantiene abstinentes de tóxicos.

### **CASO 2**

Se trata de un varón de 25 años diagnosticado de Esquizofrenia Paranoide y Trastorno por uso de sustancias (cannabis) desde el 2018 habiendo alternado períodos de abstinencia con períodos de consumo. Dos ingresos previos, en 2018 y en 2019. No otros antecedentes relevantes, no alergias conocidas, no antecedentes familiares relevantes.

Ingresa de manera forzada por un cuadro de descompensación psicopatológica. Al ingreso se objetiva alteraciones conductuales, agitación psicomotriz, ideación delirante de perjuicio con importante repercusión conductual, alucinaciones auditivas e inversión de ritmos cronobiológicos así como abandono de seguimiento. El paciente había abandonado la medicación antipsicótica (Olanzapina 15 mg al día) y ansiolítica (Lorazepam 3 mg al día) previa. El paciente mantenía un consumo de 5 gramos de cannabis a la semana.

Se inicia medicación antipsicótica y ansiolítica. Se inicia Cariprazina 1,5 mg al día en dosis ascendente cada 4 días hasta dosis de 6 mg al día. Se inicia también Lorazepam 3 mg al día que reducimos paulatinamente a razón medio mg cada día a partir del 14º día de ingreso hasta suspensión completa previa al alta. Se pauta también medicación inyectable en caso de agitación que no se requiere su administración en ningún momento.

## **RESUMEN DE CASOS TRATADOS CON NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS**

Presenta una buena evolución, ordenándose paulatinamente los ritmos cronobiológicos, mostrándose cada día mas abórdale y colaborador, cediendo la suspicacia y el recelo inicial. Van cediendo también la clínica positiva hasta su desaparición completa. No se observa clínica abstinencial.

Tras mejoría clínica y ajuste de tratamiento es dado de alta tras 21 días de ingreso con Cariprazina 6 mg al día. No se observaron efectos secundarios. Desde entonces mantiene seguimiento adecuado, mantiene tratamiento y se mantiene abstinente a tóxicos.

### **CONCLUSION**

Tal y como hemos comentado al inicio, la Esquizofrenia Paranoide es una grave enfermedad generalmente de curso crónico que cursa con síntomas positivos y negativos. Además, el Trastorno por Uso de sustancias es una comorbilidad muy habitual en esta cohorte de pacientes.

La medicación antipsicótica es la base de la gran mayoría de pacientes. Si bien se logra mejoría importante en síntomas positivos, muchas veces nos encontramos con mala adherencia al mismo siendo esta incrementada en pacientes con diagnóstico comorbido de Trastorno por uso de sustancias.

Tal y como hemos comentado, la Cariprazina, dado su perfil de acción receptora, puede ser una buena alternativa de tratamiento en pacientes con diagnóstico comórbido de Esquizofrenia Paranoide y Trastorno por Uso de sustancias.

Mostramos dos ejemplos de buena tolerancia y efectividad, si bien el seguimiento no ha sido a largo plazo y requiere más estudios de efectividad en práctica clínica habitual.

## RESUMEN DE CASOS TRATADOS CON NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Reagila. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002770/smops/Positive/human\\_smop\\_001134.jsp&mid=WC0b01ac058001d127](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002770/smops/Positive/human_smop_001134.jsp&mid=WC0b01ac058001d127).
2. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, et al. Symptoms of Schizophrenia: methods, meanings, and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(5):341–351. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950170015003
3. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008 Jul;102(1-3):1-18.
4. Ayuso-Mateos JL, Gutierrez-Recacha P, Haro JM, Chisholm D. Estimating the prevalence of schizophrenia in Spain using a disease model. *Schizophr Res* 2006 Sep;86(1-3):194-201.
5. Julio C, Martín García-Sancho (coordinador). Guía Práctica Clínica para el tratamiento de la esquizofrenia en centros de salud mental. Subdirección de Salud Mental. Servicio Murciano de Salud. Junio, 2009.
6. Informe sobre salud en el mundo. Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas. 2001; Disponible en: [http://www.who.int/whr/2001/en/whr01\\_es.pdf](http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_es.pdf).
7. Kessler, RC, Nelson, CB, McGonagle, KA. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry*. 1996;66(1):17–31.
8. Reiger, DA, Farmer, ME, Rae, DS. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264:2511–2518.
9. de Leon, J, Diaz, FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*. 2005;76(2-3):135–157.
10. Ziedonis, DM, Kosten, TR, Glazer, WM. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. 1994;45:204–206.
11. Semple, DM . Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*. 2005;19(2):187–194.
12. Lev-Ran S, Le Foll B, Mckenzie K, George TP, Rehm J. Cannabis use and cannabis use disorders among individuals with mental illness. *Compr Psychiatry*. (2013) 54:589–98. 10.1016/j.comppsy.2012.12.021 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

## RESUMEN DE CASOS TRATADOS CON NUEVAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

13. Osuch E, Vingilis E, Ross E, Forster C, Summerhurst C. Cannabis use, addiction risk and functional impairment in youth seeking treatment for primary mood or anxiety concerns. *Int J Adolesc Med Health*. (2013) 25:309–14. 10.1515/ijamh-2013-0067 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Moore, TH, Zammit, S, Lingford-Hughes, A. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007;370:319–328.
15. Margolese, HC, Malchy, L, Negrete, JC. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr Res*. 2004;67:157–166.
16. Bartels, SJ, Teague, GB, Drake, RE. Substance abuse in schizophrenia: service utilization and costs. *J Nerv Ment Dis*. 1993;181:227–232.
17. Dixon, L . Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res*. 1999;35(suppl):S93–S100.
18. Schmidt, LM, Hesse, M, Lykke, J. The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia—a 15 year follow-up study: dual diagnosis over 15 years. *Schizophr Res*. 2011;130:228–233.
19. Ikemoto, S., & Bonci, A. Neurocircuitry of drug reward. *Neuropharmacology* 76(Pt B), 2014, 329–341.
20. Heidbreder, C. A., & Newman, A. H. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1187, 4–34.
21. Heidbreder, C. A., Gardner, E. L., Xi, Z. X., Thanos, P. K., Mugnaini, M., Hagan, J. J., & Ashby, C. R., Jr. The role of central dopamine D3 receptors in drug addiction: A review of pharmacological evidence. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 49, 77–105.
22. Joyce, J. N., & Millan, M. J. Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents. *Drug Discov Today*, 2005, 10, 917–925.
- 23.