



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,
Psicología y Salud Mental

NUEVOS ACTORES TERAPÉUTICOS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

Rafael Angel Baena Mures, Lluís Niell Galmes, Iñigo Alberdi Páramo, German Montero Hernandez

Rafael.baena.mures@gmail.com

Dopamine, psicosis, casereport, schizophrenia, cariprazine, substance

Introducción

RESUMEN

En los últimos tiempos acudimos a un auge de las menciones acerca de la necesidad de aumentar los recursos para la Salud Mental. En nuestro caso en particular, que nos encargamos de ayudar a pacientes con trastorno mental grave (esquizofrenia, trastorno bipolar, trastornos de personalidad graves...) nos enfrentamos a un reto frente al cual en los últimos tiempos han ido relevándose nuevos actores terapéuticos para el tratamiento de la sintomatología negativa en la esquizofrenia.

La esquizofrenia se trata de un trastorno mental grave, que suele afectar al 1% aproximadamente de la población, en el que aparecen dos grandes dominios sintomáticos según describió el psiquiatra Andreasen: los síntomas positivos (alucinaciones, delirios y conducta desorganizada) y los síntomas negativos (apatía, aislamiento, ambivalencia afectiva, alogia); siendo este último grupo de síntomas los que posiblemente marquen el devenir y el pronóstico de los pacientes con esquizofrenia. El pasado año, se lanzó en nuestro país una nueva molécula, que venía a acompañar a otra molécula ya existente (el aripiprazol) el grupo de los denominados antipsicóticos de 3ª generación (agonistas parciales). La caripracina parece ejercer por su peculiar mecanismo de acción un potente antagonismo en el receptor D3, que podría explicar parte de las ventajas terapéuticas y mejorías clínicas a las que asistimos cuando tratamos a nuestros pacientes con "este nuevo actor terapéutico".

NUEVOS ACTORES TERAPÉUTICOS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

ABSTRACT

In recent times, we have witnessed a boom in mentions about the need to increase resources for Mental Health. In our particular case, as we take care of helping patients with severe mental disorders (schizophrenia, bipolar disorder, serious personality disorders ...), we are faced with a challenge in the face of which in recent times new therapeutic actors have been relieved for treatment of negative symptoms in schizophrenia.

Schizophrenia is a serious mental disorder, which usually affects approximately 1% of the population, in which two major symptom domains appear as described by the psychiatrist Andreasen: positive symptoms (hallucinations, delusions and disorganized behavior) and negative symptoms (apathy, isolation, affective ambivalence, allegiance); being this last group of symptoms those that possibly mark the future and the prognosis of the patients with schizophrenia.

Last year, a new molecule was launched in our country, which came to accompany another existing molecule (aripiprazole), the group of so-called 3rd generation antipsychotics (partial agonists). Due to its peculiar mechanism of action, cariprazine seems to exert a powerful antagonism at the D3 receptor, which could explain part of the therapeutic advantages and clinical improvements that we witness when we treat our patients with "this new therapeutic actor".

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad mental severa y crónicas donde se observan distintas síntomas psicopatológicos. Principalmente pueden clasificarse en síntomas positivos - alteraciones sensorceptivas (alucinaciones auditivas, cenestopatías...), alteraciones en pensamiento (delirios, desorganización del pensamiento, bloqueos...), desorganización

NUEVOS ACTORES TERAPÉUTICOS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

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).

Desde el descubrimiento del primer neuroléptico, que supuso un cambio en el paradigma del tratamiento psiquiátrico (posiblemente el segundo gran paradigma tras la ruptura de las cadenas por Pinel en la Salpêtrière en el 1793- fin de las cadenas para los alienados en los sanatorios mentales), han ido apareciendo nuevos fármacos con un mecanismo de acción similar (bloqueo a través del antagonismo D2) pero con mejor perfil de efectos secundarios- antipsicóticos atípicos o de segunda generación a través del agonismo/antagonismo de otros perfiles receptoriales, sobre todo 5HT_{2a}.

Para los clínicos a pesar de lograr un adecuado control de la sintomatología positiva de los pacientes con esquizofrenia, existían más dificultades para el control o mejoría de la sintomatología negativa, y del estancamiento o no mejoría de esta clínica se producía una pérdida de funcionalidad muy marcada que impedían que el paciente se pudiera reincorporar y llevar una vida lo más normalizada posible.

A la dificultad de obtener un tratamiento adecuado para la sintomatología negativa, se une el reto diagnóstico que suponen estos síntomas, lo que ha supuesto un amplio debate en los últimos años, habiendo conseguido establecerse un consenso acerca de como filiar, diagnosticar y tratar de mejorar estos síntomas.

Caripracina, y aripiprazol han demostrado en estudios in vivo con animales de experimentación mejorar la sintomatología negativa (inducida en estos ratones) y mejorar la caripracina la conducta prosocial, posiblemente por su elevada potencia de unión al receptor D3 (incluso más que la dopamina).

NUEVOS ACTORES TERAPÉUTICOS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

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. (7-8).

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.

Presentamos una serie de casos clínicos, en los que la caripracina ha conseguido controlar tanto la sintomatología positiva como una mejoría de la sintomatología negativa. Además en uno de nuestros casos en los que el paciente parecía presentar un problema comórbido de adicción a sustancias ha mejorado la sintomatología psicótica y se ha conseguido controlar el consumo de sustancias.

A continuación expondremos nuestra experiencia clínica con pacientes con trastorno mental grave (trastorno psicótico) y la mejoría de la sintomatología positiva- negativa así como en el último caso craving y deseo de consumir con el uso de caripracina en una Unidad de Agudos.

CASO 1

Nos encontramos ante un paciente de 26 años de edad, que acude derivado al Servicio de Urgencias desde el hospital de Día, por recrudecimiento de sintomatología positiva tras abandono de tratamiento psicofarmacológico.

El paciente no presentaba antecedentes médicos relevantes desde el punto de vista somático.

Como antecedentes psiquiátricos,

Un ingreso en el año 2017 por sintomatología positiva muy florida (alucinaciones auditivas en forma de voces comentadoras de la actividad; ideación delirante de contenido referencial y de perjuicio; inversión de ritmos cronobiológicos; fenómenos de ruptura del self y desorganización conductual).

NUEVOS ACTORES TERAPÉUTICOS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

Se estableció el diagnóstico de psicosis tóxica, puesto que el paciente consumía 5 gramos de THC a la semana y entre 0,5-1 gramos de cocaína al día en los últimos 6 meses. Preciso un ingreso de 3 meses de duración, abandonando el recinto hospitalario tras cumplir además un programa de deshabituación de sustancias. Su tratamiento al alta es palmitato de paliperidona 100 mg cada 28 días, olanzapina 10 mg cada 24 horas y biperideno de liberación prolongada 1 comprimido cada 24 horas.

Tras este primer ingreso, el paciente cambia de comunidad autónoma e inicia seguimiento en nuestra área. Si bien se había objetivado una mejoría completa de la clínica positiva (alucinaciones y delirios), así como una abstinencia que se mantiene hasta la actualidad en el consumo de sustancias. No obstante el paciente había abandonado sus actividades placenteras y hobbies, apenas se relacionaba con sus amigos y pasaba la mayor parte del día en su habitación con el PC, además refería marcada dificultad para mantener la atención y concentración sobre todo a la hora de leer.

Se sustituye la olanzapina por otros psicofármacos (quetiapina, aripiprazol, lurasidona, amisulpiride...) sin haberse objetivado mejoría de estos síntomas, sin aparición de clínica positiva.

En Diciembre de 2020, el paciente deja de tomar la medicación oral, no acude a su cita mensual en el CSM y no se administra la medicación depot, siendo imposible que acuda a administrársela, es por este motivo por el que tras casi 3 meses sin recibir medicación ni acudir a las citas es trasladado al Servicio de Urgencias.

En la primera exploración nos encontramos ante un paciente con un contacto visual nulo, con una latencia de respuesta muy aumentada y con un bloqueo del pensamiento junto a desorganización conceptual, y una inversión completa de los ritmos cronobiológicos.

Se instaura tratamiento con olanzapina 10 mg, y se inicia tratamiento con caripracina a dosis de 3 mg.

NUEVOS ACTORES TERAPÉUTICOS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

El tratamiento se tolera de una forma adecuada y no se evidencia la aparición de síntomas adversos, por lo que se va aumentando la dosis de caripracina de forma progresiva hasta alcanzar una dosis de 12 mg/día y se va suspendiendo la dosis de olanzapina de forma progresiva.

Asistimos a una resolución completa del cuadro, con recuperación de ritmos cronobiológicos, organización del pensamiento y la conducta y mejora del contacto social y personal, estableciendo un contacto visual adecuado e incluso bromeando. Además el paciente ha retomado el hábito de la lectura, habiendo leído un libro en los veinte días de ingreso.

CASO CLINICO 2

En este segundo caso, presentamos a un varón de 24 años de edad que acude al Servicio de Urgencias de nuestra Unidad de forma voluntaria acompañado por su madre, por un cuadro de dos semanas de evolución consistente en desorganización de ritmos cronobiológicos, fenómenos alucinatorios en forma de múltiples voces, inquietud psicomotriz, discurso saltígrado sin pérdida del hilo conductor y la existencia de un sistema delirante de contenido místico religioso en el que el paciente afirmaba ser la re encarnación de los dioses en la tierra.

Como antecedentes psiquiátricos, había tenido una atención en un hospital privado a los 20 años por un episodio psicótico agudo, se pauto risperidona 6 mg/día que el paciente abandono a los 7 días del tratamiento, con remisión de clínica positiva pero con una pérdida funcional (había dejado sus estudios, apenas se relacionaba con sus antiguas amistades...)

El paciente consumía cannabis unos 3 porros/día en los últimos dos años, con un período máximo de abstinencia de 2 meses en el verano del año anterior al trasladarse al domicilio de su padre en Italia.

NUEVOS ACTORES TERAPÉUTICOS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

Cuando se interroga al paciente el motivo por el cual había abandonado el tratamiento con risperidona, responde que era por los efectos secundarios del tratamiento. Se decide instaurar un agonista parcial, por lo que iniciamos caripracina a dosis de 3 mg, que se va aumentando de forma progresiva cada 3 días, a los 4,5 mg y posteriormente a los 6 mg. Con la primera dosis de 3 mg asistimos a una organización de los ritmos cronobiológicos, consiguiendo que el paciente descansará mejor y se van atenuando los síntomas positivos. A los 15 días desde el inicio del tratamiento, se obtiene una remisión clínica completa de la sintomatología positiva. Así mismo el paciente reconoce de forma espontánea que se encuentra sin deseos de consumir, y que no ha tenido dificultades para cesar el consumo (a diferencia de los 2 meses que estuvo sin consumir en Italia).

Al alta el paciente se marcha con 6 mg de caripracina en monoterapia, y con una remisión clínica completa de la sintomatología positiva. Es derivado a Hospital de Día, para tratar déficit cognitivos y tratar de mejorar funcionalidad de paciente joven con posible psicosis procesual.

DISCUSIÓN

Tal y como mencionábamos antes en nuestra introducción la irrupción de un fármaco en el tablero de los antipsicóticos con un mecanismo de acción similar al de otros antipsicóticos nos hacía dudar de su eficacia. En nuestra práctica clínica diaria, hemos descubierto un fármaco con una potencia antipsicótica bastante adecuada (posiblemente por el potente antagonismo D2 que realiza a diferencia de sus directos competidores), con un buen perfil de efectos secundarios y con una posología simple que favorece una escalada rápida de dosis. Así mismo hemos observado una mejoría de sintomatología negativa (en el primer caso, recuperando un contacto casi normal con un afecto y reactividad muy mejoradas) y en el segundo caso un fármaco que

NUEVOS ACTORES TERAPÉUTICOS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

además de lograr un adecuado control de una psicopatología positiva muy florida y abigarrada, nos ayuda con el deseo de consumo y craving en un paciente que cumpliría criterios para diagnosticar un trastorno por dependencia de cannabis.

No obstante nuestra visión de la eficacia clínica y buena tolerabilidad del fármaco es a nivel trasnversal, por lo que consideramos que al tratarse de un agente "novel" es necesario obtener mayor evidencia científica y estudios longitudinales para corroborar nuestra experiencia clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica Reagila. Disponible en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicine/0770/smops/Positive/human_smop_001134.jsp&mid=WC0b01ac058001d127.

2. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, et al. Symptoms of Schizophrenia: methods, meanings, and mechanisms. *Arc 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.

7. Heidbreder, C. A., & Newman, A. H. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders.

NUEVOS ACTORES TERAPÉUTICOS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

Ann N Y Acad Sci 2010, 1187, 4-34.

8. 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.