

## ESQUIZOFRENIA: MEDICACIONES DESAFORTUNADAS.

RESUMEN: Paciente con diagnóstico de esquizofrenia desde los 18 años, distintos profesionales han confirmado este diagnóstico. Durante su vida ha ingresado en repetidas ocasiones en el hospital de forma voluntaria o no, en este tiempo ha sido tratado por diversos especialistas debido a que los médicos cambian de hospitales.

El trabajo que les presento hace referencia a una de las entradas voluntarias al hospital de este paciente, donde fue tratado por los especialistas hasta ser dado de alta con tratamiento y seguimiento ambulatorio, por el psiquiatra de su población.

En este tiempo hice un estudio comparativo de su sintomatología y los niveles en sangre de NA, DA y 5-HT. Teniendo en cuenta la medicación administrada.

Se puede comprobar en el trabajo, que la mayoría de los síntomas estaban ocasionados por un exceso de medicación, acompañando a estos síntomas un desequilibrio de los neurotransmisores expuestos.

Este paciente, fuera del hospital no aceptó seguir con la medicación debido a los efectos adversos que observaba sobre su organismo, (actitud bastante frecuente en estos enfermos que ellos refrendan en la mejoría de sus síntomas) paralelamente al desequilibrio que los neurotransmisores mencionados adquieren en los análisis realizados en este seguimiento.

El seguimiento de las concentraciones de los neurotransmisores en sangre estudiados en estos enfermos, pueden ayudarnos en la determinación de la medicación adecuada así como facilitarnos las concentraciones más convenientes de la misma.

## Schizophrenia: Unfortunate medication

A patient has been diagnosed with schizophrenia since he was eighteen, being the pathology confirmed by several doctors. During his life, he has been voluntary and involuntary admitted to the hospital several times. He underwent psychiatric drug treatment from different specialists.

This work refers to one of the patient voluntary admissions in the hospital where psychiatric specialists treated him until he was discharged with a medical treatment and monitored by an community mental health service.

During this period, a comparative study between its symptomatology and NA, DA and 5-HT blood levels has been carried out. The supplied medication has been taken into account when the study was performed. In conclusion, an excess of medication caused most of the symptoms. Additionally, neurotransmitters (NA, DA, 5-HT) imbalance was observed.

Once the patient was discharged, he did not accept to follow with medication. The main reason was the adverse side effects that he observed on his organism. This is a common attitude on this kind of patient because they based their decision to be weaned from medication on an improvement of their symptoms. There can also be seen on the blood analysis a balance on the neurotransmitters studied.

The neurotransmitters monitoring in blood can be appropriate to fix a much suitable medication. In addition, a more convenient dose of the medication could be established.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad un gran porcentaje de los tratamientos dados a los pacientes con esquizofrenia contienen medicación en exceso (1), estando más orientados a la reducción de los enfermos que a mejorar su vida cotidiana. El exceso de medicación va acompañado de unos efectos secundarios en el paciente que inducen a este a dejarse el tratamiento (2).

La escasa información biológica del profesional de lo que sucede en el organismo del paciente, le hace actuar en función de unos síntomas y signos externos, con poca precisión. El poder disponer de datos analíticos que le orienten en la medicación, le permitirá reconducir esta para el beneficio del paciente (3).

## BASE BIOLÓGICA

Medicamentos como ansiolíticos, hipnóticos, relajantes musculares, anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos, actúan sobre el organismo modificando la actividad de

determinados marcadores biológicos, la concentración relativa de estos va a determinar el estado de bienestar de la persona, es decir salud o enfermedad.

## HIPÓTESIS

En la esquizofrenia se describen un grupo de síntomas y signos presentes en algunas personas, diagnosticadas de esta enfermedad (4). En función de estos síntomas y signos podremos hablar de la gravedad de la enfermedad y cuando estos desaparecen podremos pensar que el paciente se ha curado o cuando menos que pasa por una fase asintomática que le permite vivir saludablemente.

El estado biológico de la persona debe cambiar dependiendo de la gravedad de los síntomas y signos. Deben existir marcadores biológicos que cambien sus concentraciones en sangre correlativamente a los síntomas y signos, lo que significa que cambiarían según el estado de salud mental del paciente.

Existen medicamentos y otro tipo de terapias utilizados con mayor o menor éxito para el tratamiento de la esquizofrenia. Si somos capaces de descubrir los suficientes marcadores biológicos relacionados entre sí, que nos den información sobre la gravedad del paciente y actuación de la medicación administrada, estaremos en mejores condiciones a la hora de diagnosticar, establecer un tratamiento, hacer un seguimiento del mismo, establecer la curación del enfermo y si esta no es factible mantener los mecanismos necesarios para que la persona pueda desarrollar su vida diaria de la forma más favorable.

## PARÁMETROS ELEGIDOS

- NORADRENALINA (NA) en pg/ml en plasma.
- DOPAMINA (DA) en pg/ml en plasma.
- SEROTONINA (5-HT) en ng/ml en suero.

Estos marcadores biológicos se deben estudiar conjuntamente y no de forma aislada, de forma que sus concentraciones relativas son las que determinen la gravedad del paciente y la actuación de la medicación administrada.

La relación que se establece entre ellos son:

1. DA expresada en pg/ml en plasma.
2. [NA-5-HT] El valor absoluto de la diferencia de la concentración de NA expresada en pg/ml en plasma menos la concentración de serotonina expresada en ng/ml en suero.(2)

### Toma de muestra y medición de los biomarcadores

Se extrajeron muestras de sangre para determinar las concentraciones de NA y DA en pg/ml en plasma. La sangre extraída, para realizar el análisis de catecolaminas, se introduce en tubos con 5,4 mg de EDTA 3K en solución, para un contenido en sangre de 3 ml. El plasma se separa por centrifugación, siendo necesario obtener 3 ml de plasma por muestra. El tubo con plasma se remite al laboratorio refrigerado a temperatura de 8º C. La 5-HT en ng/ml en suero. La sangre extraída, destinada a la determinación de serotonina en suero, se introduce en tubo que contiene cristales inertes, con una capacidad de 3 ml de sangre. El suero se obtiene por centrifugación, siendo necesario 3 ml de suero por muestra. El tubo con suero, se remite al laboratorio refrigerado a la temperatura de 8º C. Estas extracciones se realizaron con la persona en ayunas por la mañana en posición sentada, sin cambio en la dieta personal.

Las concentraciones de neurotransmisores se midieron con la técnica HPLC, realizada por un laboratorio de prestigio nacional.

Las muestras se identificaron con claves para mantener ciego el laboratorio, respecto al paciente de procedencia. Se remitieron por duplicado y se tomó la media del par de análisis, desechando los valores cuando la diferencia de los resultados eran mayores al 20%.

### CASO CLÍNICO

La persona en estudio nació en 1960, teniendo en la actualidad 48 años, siendo diagnosticado de la enfermedad de esquizofrenia a los 18 años. Al paciente le han

confirmado el diagnóstico diversos profesionales en diferentes etapas de su vida, la cual ha propiciado hasta 12 internamientos en hospital. El paciente dio su consentimiento para participar en la investigación, tras ser informado de la hipótesis y objetivos de la misma. La elección del paciente ha sido motivada por el conocimiento que de él tenía, después de un largo periodo de atención farmacéutica en mi oficina de farmacia. Este estudio comprende el periodo desde 31-10-03 fecha de alta del hospital del 11º ingreso hasta el 28-10-05, fecha en que se realizó el último análisis expuesto en este trabajo.

## RESUMEN DEL INFORME DEL ALTA

**ANTECEDENTES:** Diagnosticado de esquizofrenia paranoide con mala adherencia al tratamiento y a las revisiones en Unidad de Salud Mental.

**ENFERMEDAD ACTUAL:** Desde varios días antes del ingreso, el paciente presenta insomnio, se niega a tomar tratamiento y presenta conductas con heteroagresividad verbal en medio familiar. Así mismo no ha acudido a revisiones en el Centro de Salud Mental.

**EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA:** A su ingreso consciente y orientado en las tres esferas. No desea colaborar en la entrevista y solicita poder pasar directamente a la planta: “pues los psiquiatras no me inspiran confianza”. Posteriormente de forma imprevista, relata una ideación delirante de perjuicio centrada en la familia y los vecinos, parcialmente estructurada. Se muestra ansioso y querulante. Presenta insomnio de varios días de evolución en relación con dicha sintomatología. No ideación de muerte o autolítica. Nula conciencia de enfermedad.

**EVOLUCIÓN:** Durante su estancia se instaura tratamiento psicofarmacológico presentando distanciamiento afectivo de su ideación delirante. Persiste la nula conciencia de enfermedad. Se muestra tranquilo y colaborador aceptando volver a su domicilio y acudir al centro de Salud Mental. Así mismo acepta que venga su padre a recogerlo.

**TRATAMIENTO:** olanzapina 10 mg por comprimido (0-0-2); zuclopentixol depot 200 mg inyectable intramuscular (1 ampolla cada 15 días, próxima dosis 15-11-03); biperideno

retard 4 mg por comprimido (1-0-0); lormetazepam 2 mg por mg (1 por la noche si hay insomnio).

## RESULTADOS:

Después del alta hospitalaria del 31-10-03 el paciente acudió a mi Oficina de Farmacia, me confirmó la medicación que le habían prescrito y que se administraba. Los síntomas y signos que presenta son cara de máscara, mente con reacciones lentas, movimientos inseguros, discinesia, temblores, rigidez muscular, parkinsonismo, somnolencia, astenia, confusión y pérdida total de la lívido. En estas condiciones se trasladaba en una moto.

El 3-11-03 volvió a mi Oficina de Farmacia, me comunicó que había dejado la medicación y le animé a que retomara el tratamiento.

El 10-11-03 me confirma que se administra 10 mg de olanzapina antes de dormir como única medicación, no desea que el 15-11-03 le inyecten zuclopentixol depot 200 mg. Quedamos ir al analista al día siguiente para determinar catecolaminas en plasma y serotonina en suero, realizándose la extracción en ayunas y en posición sentada. En esta fecha sus síntomas y signos permanecen sin alteración apreciable.

El 13-11-03 se niega a que le administren 200 mg de Zuclopentixol, a partir de esta fecha se acentúa las faltas en la administración del tratamiento hasta negarse a tomarlo.

Hasta 4-3-04 se realizan un total de 4 análisis de catecolaminas y serotonina (gráficas 1,2,3,4), pudiéndose apreciar en sus valores cuantitativos y en su representación gráfica los cambios de estos neurotransmisores conforme disminuyen las concentraciones de medicamentos en su organismo, paralelamente a la mejoría de los síntomas y signos.

El análisis que se realiza el 4-5-04 (gráfica 5) se aprecia un desequilibrio de los neurotransmisores estudiados. El primer brazo de la gráfica en V es más largo que el segundo, dando lugar a que el marcador [NA-5-HT] tome al valor "203", que refleja un estado de malestar importante (5)

En diciembre del 2004 fue internado nuevamente el paciente en el hospital con estado parecido al internamiento que se produjo en octubre del 2003.

El ciclo se repite después del alta del hospital, el 15-1-05 (gráfica 6) se repitió el análisis de catecolaminas y serotonina, con resultados semejantes a los obtenidos el 11-11-03 (gráfica 1).

El procedimiento corrió paralelo al anterior, obteniendo el 7-6-05 (gráfica 7) un resultado analítico de NA, DA y 5-HT donde las concentraciones de estos neurotransmisores y su representación gráfica nos inducen a un estado de síntomas y signos del paciente recomendables, coincidiendo nuevamente con la disminución en su organismo de las concentraciones de la medicación prescrita por el especialista.

En este periodo de estabilidad del paciente, ha influido favorablemente que una gran preocupación del paciente se haya resuelto. El mejorar la tranquilidad del paciente con un ambiente sosegado a su alrededor es muy positivo.

En octubre del 2005 el paciente empezaba a presentar síntomas preocupantes, el ambiente le agobiaba y alteraba su tranquilidad, había decidido dar un cambio brusco a su vida cotidiana, decidimos realizar un análisis para ver el estado de sus neurotransmisores, este se realizó el 28-10-05 (gráfica 8).

Los resultados del análisis fueron preocupantes, las concentraciones de NA, DA y 5-HT, se asemejaban a los obtenidos en los análisis 1 y 6, cuando el paciente fue dado de alta de sus dos últimas hospitalizaciones.

En estas condiciones le comenté que tal vez no fuera el momento de producir grandes cambios. El 21-11-05 partió con unos amigos a un país de centro América, donde permaneció 9 meses, a la vuelta se instaló con su familia no habiendo recaído hasta la fecha (última entrevista el 2 del 12 del 2008).

## BASE DE DATOS.

MUETRA, (fecha)	biomarcadores				E HAMILTON C (ref 5)	gravedad esperada (ref 5)	Estado del paciente (remisión R, agudización A, reacciones adversas Ra )
	Noradrenalina	Dopamina	Serotonina	N(pg/ml)- S(ng/ml)			
1(11-11-3)	659,39	12,08	179,93	479,46	30-40	AG	A, Ra
2(5-12-03)	272,93	11,45	198,06	74,87	15-25	S(AM)	R
3(16-1-04)	282,4	17,96	205,02	77,38	15-25	S(AM)	R
4(4-03-04)	250,37	32,48	207,43	42,94	0-5	S	R
5(4-05-04)	350,76	35,39	147,39	203,37	30-40	AG	A
6(15-1-05)	566,06	25,52	140,5	425,56	30-40	AG	A, Ra
7(7-06-05)	138,87	10,1	109,65	29,22	0-5	S	R
8(28-10-5)	607,59	42,98	140,66	466,93	30-40	AG	A

## REPRESENTACIÓN GRÁFICA

### CONSTRUCCIÓN DE LAS GRÁFICAS. (5,6).

Las gráficas se representan en un eje de coordenadas en papel milimetrado.

En ordenadas se establecen 5 cm por cada 100 unidades, en ella se representa las concentraciones de NA y DA en plasma expresadas en pg/ml y la concentración en ng/ml en suero de 5-HT. Las concentraciones de estos neurotransmisores están expresadas en distintas unidades, en la representación de estas gráficas solo se tiene en cuenta los valores absolutos.

En abscisas se representa a la NA, DA y 5-HT, separadas por medio centímetro y por este orden. Sobre la vertical de cada uno de ellos punteo sus concentraciones tal como he establecido y uno estos puntos partiendo del obtenido para la NA hasta el de DA y este con el de 5-HT.

### INTERPRETACIÓN DE LAS GRÁFICAS.

Las gráficas 1, 6, 8, coloreadas en rojo, presentan unas concentraciones de NA, DA y 5-HT que al representarlas gráficamente y compararlas con las gráficas establecidas en el trabajo de los Biomarcadores de la ansiedad (5), nos dan un estado del paciente equivalente, en cuanto a las concentraciones de los neurotransmisores estudiados, al



grupo de gráficas que se clasificaban como trastorno de ansiedad grave (TAG) donde se establecía una puntuación en la escala de Hamilton de ansiedad entre 30 y 40.

La gráfica 5 coloreada en amarillo, clasificada como TAG, dentro del intervalo de la escala de Hamilton de ansiedad comprendido entre 30 y 40, evidentemente con una puntuación inferior a las obtenidas en las gráficas 1,6 y 8, lo que nos indica que su TA es menos grave que los representados en las gráficas 1,6 y 8.

Las gráficas 2, 3, 4 y 7 coloreadas en verde nos indican un estado de salud del paciente, que le permite realizar una vida agradable, coincidentes con las que presentan las personas sanas que no toman medicación (5).

## DISCUSIÓN

El paciente presenta el fenómeno conocido como “puerta giratoria” por el que se quiere describir la situación que se da cuando los pacientes mentales son dados de alta, abandonan la medicación, recaen y vuelven a ser hospitalizados, son medicados cada vez más intensivamente, en un intento de controlar el cuadro y romper este círculo vicioso. La polifarmacia (uso frecuente de más de un fármaco antipsicótico) y el empleo de dosis elevada de antipsicóticos, se aprecia claramente en este caso y frecuentes (1). Ambas situaciones se deben evitar (7) y se asocian a una pobre respuesta clínica (1).

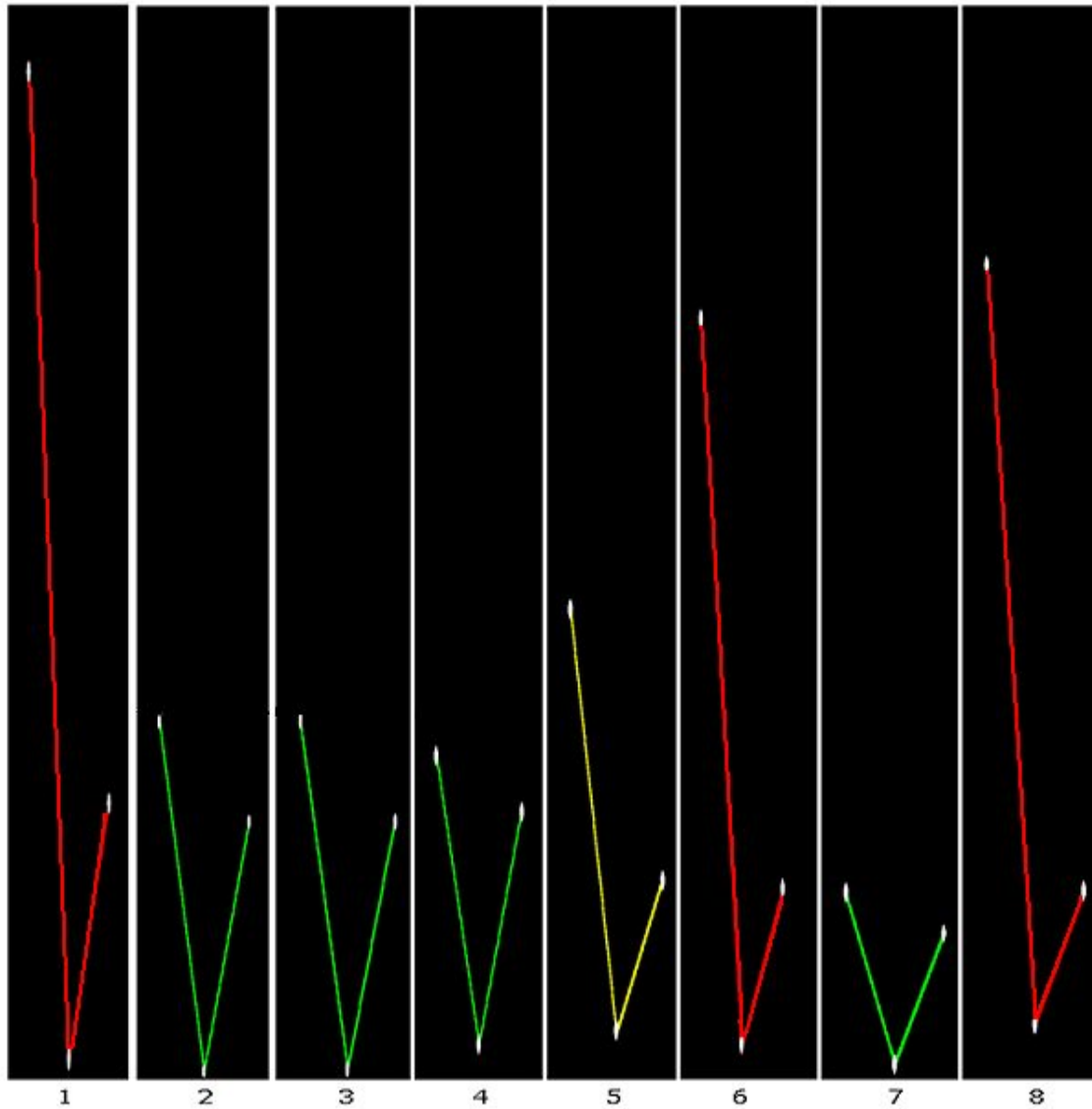
Cuando se representan gráficamente de la forma dispuesta, las concentraciones en plasma de NA y DA en pg/ml y en suero la 5-HT en ng/ml, en personas sanas y enfermas en salud mental sin medicar, se obtienen gráficas en (V) como las representadas. Cuando las personas se ven afectadas por procesos excitatorios o estimulativos de su organismo de tipo ansioso, no producidos por sustancias externas ni medicaciones, el primer brazo de la gráfica en (V) es más largo que el segundo. Cuando los procesos que afectan al organismo de una persona sin medicación son de tipo depresivo el primer brazo de la gráfica en (V) es más corto que el segundo. Cuando una persona que padece un proceso depresivo se medica con un antidepresivo, la gráfica en (V) pasa de un brazo derecho más largo que el izquierdo a cambiar las longitudes de los mismo, de forma que el brazo izquierdo supera en longitud al brazo derecho, tanto más cuanto mayor es la concentración o dosis del antidepresivo utilizado (6)

Los enfermos mentales con tratamiento, presentan una gráfica en (V) donde el brazo izquierdo es más largo que el derecho, esta gráfica encajaría dentro del 2º grupo de gráficas que se muestran en el artículo de los Biomarcadores de la ansiedad (5) representantes de los TAG o bien en el grupo 3º de gráficas que representan los trastornos de ansiedad muy grave (TAMG). Esto nos indica que un enfermo de salud mental con tratamiento, dispondría las concentraciones relativas de NA, DA y 5-HT en sangre dentro de las presentadas en el grupo 2º y 3º de TAG y TAMG respectivamente. El estado de malestar de los pacientes sería de semejante gravedad aunque los síntomas sean diferentes.

En este punto debemos actuar con la medicación, ajustando la dosis, eliminando los medicamentos inadecuados e incorporando aquel que nos aporte beneficios, sin olvidarnos del tratamiento psicológico en el momento adecuado que complemente la actuación sobre el enfermo. Explicado gráficamente se trataría de trasladar al enfermo del grupo 2º o 3º de graficas al 1º donde se representan las gráficas con estado de salud satisfactorio de los pacientes.

En el estudio estadístico de los Biomarcadores de la ansiedad (5), en la regresión logística donde se establecen sanos y enfermos, se obtiene como resultado un R cuadrado de Nagelkerke igual a uno, con un pronóstico del 100% de aciertos.

Graficas 1 a 8



## CONCLUSIONES

- 1.- Existe una relación entre las concentraciones de la medicación y las concentraciones relativas en sangre de los neurotransmisores NA, DA y 5-HT.
- 2.- Existe una relación entre las concentraciones relativas en sangre de los neurotransmisores NA, DA y 5-HT y la gravedad de los síntomas y signos del paciente.
- 3.- Conociendo las concentraciones relativas en sangre de NA, DA y 5-HT se puede actuar sobre las dosis del tratamiento con el fin de que las concentraciones relativas en sangre de NA, DA y 5-HT se modifiquen y queden incluidas dentro del primer grupo de gráficas que se establecieron en el artículo Biomarcadores de la ansiedad (5) como estado de salud satisfactorio, con síntomas y signos que nos indican una vida de bienestar.

Agradecimiento a mi gran amigo Dr. En Farmacia D. Emilio Pol Yanguas.

## ABREVIATURAS

NA: Noradrenalina

TA: Trastorno de ansiedad

DA: Dopamina

TAG: Trastorno de ansiedad grave

5-HT: Serotonina

TAMG: Trastorno de ansiedad muy grave

pg: picogramos

(V): Gráfica en V

ng: nonagramos

ml: mililitro

## Bibliografía

- 1 - Martínez, F; Moñino C; Pol E; Ivorra JM; Villar JL. Análisis de la correlación entre la calidad de la prescripción de antipsicóticos y el estado clínico en pacientes con esquizofrenia. Farm Hosp. 2005; 29: 95-103.
- 2 - Masand PS, Narasimhan M. Improving Adherence to Antipsychotic Pharmacotherapy. Current Clinical Pharmacology, 2006, 1:47-56
- 3 - Moffitt T, Brammer G. Caspi A, Fawcett J, Raleigh M, Yuwiler A, Silva P. Whole Blood Serotonin Relates to Violence in an Epidemiological Study . Biological Psychiatry ,1998, 43:446-57
- 4- American Psychiatric Association : Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV. Texto revisado. Barcelona Masson 2000
- 5 – **Biomarcadores de la ansiedad.** <http://www.psiquiatria.com/articulos/ansiedad/34014/> (acceso a fecha 4-1-09).
- 6 – Método analítico en sangre, actuación del citalopram sobre las catecolaminas, serotonina y la homocisteína. [www.caparroscantopsiquiatria.org/articulos.htm](http://www.caparroscantopsiquiatria.org/articulos.htm). (acceso a fecha 4-1-09)
- 7 - Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, . Dixon LB, Qoldberg R, Qreen'Paden LD, Tenhula WL, Boerescu D, Tek C, Sandson N,y Steinwachs DM. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. Schizophr Bull. 2004;30:193-217.