Clozapina Experience

Casos Clínicos

AUTORES

PRÓLOGO

SUMARIO

ADAMED

ESPECIALIZADOS
EN ESPECIALISTAS

Título: CLOZAPINA EXPERIENCE. CASOS CLÍNICOS

© Copyright Contenidos 2018: Los autores
© Copyright Edición 2018: Adamed

ISBN: 978-84-16813-76-6

Servicios Editoriales: Enfoque Editorial S.C.
Avda. Europa 16, chalet 13
28224 Pozuelo de Alarcón. Madrid

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.
"Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de ADAMED, patrocinador de la obra."

AUTORES

COORDINADORES

José Antonio Campos Pérez
Complexo Hospitalario Universitario Ourense (ORENSE)

Carlos Knecht Armengod
Hospital Universitario Doctor Peset (VALENCIA)

Fermin Mayoral Cleries
Hospital Regional Universitario de Málaga (MÁLAGA)

Gemma Safont Lacal
Hospital Universitari Mútua Terrassa (BARCELONA)

AUTORES

Icíar Abad Acebedo
Unidad de Hospitalización de Psiquiatría del Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (ASTURIAS)

Matilde Abadín Vázquez
Complejo Asistencial Universitario de Burgos (BURGOS)

Daniel Abejas Díez
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Íñigo Alberdi Páramo
Hospital Clínico San Carlos (MADRID)

Adela Alonso Huerta
CSM Mieres (ASTURIAS)

Vanesa Aller Labandeira
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (LA CORUÑA)

Ana Belén Álvarez Gómez
Hospital de Manacor (MALLORCA)

Sonia Alvela Fernández
Hospital Universitario de Burgos (BURGOS)

Marina Angelats Martín
Parc de Salut Mar (BARCELONA)

Virxinia Angosto
Hospital Universitario Basurto (VIZCAYA)

Antonio Arévalo Sánchez
Hospital Sagrat Cor de Martorell (BARCELONA)

Edurne Aristegui Ruesga
Hospital de Galdakao-Usansolo (VIZCAYA)

Francisco Arnaiz de las Revillas Almajano
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Ainara Arnaiz Muñoz
Hospital de Zamudio (VIZCAYA)

Sara Arranz García
Hospital Universitari Institut Pere Mata. Reus (TARRAGONA)

Idoia Astigarraga Iriondo
Unidad de Psicosis Refractaria (UPR). Hospital Psiquiátrico de Álava (ÁLAVA)

Víctor Avellón Juárez
Hospital Universitario Doctor Peset (VALENCIA)

Adrián Azanza Balmori
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Universitario San Agustín. Avilés (ASTURIAS)

María Nieves Báez Amuedo
Centro de Salud Mental de Jerez. UGC-SM Hospital de Jerez (CÁDIZ)
Centro Médico Puerto. Puerto de Santa María (CÁDIZ)

Manuel Barceló Iranzo
Hospital Universitari i Politècnic La Fe (VALENCIA)

María Lorena Bartolomé Herrero
Servicio de Psiquiatría. Complejo asistencial de Zamora (ZAMORA)

Gema Belmonte García
Hospital Provincial de la Misericordia. Complejo Hospitalario de Toledo (TOLEDO)

María Victoria Beraza Gastesi
Centro San Francisco Javier. Pamplona (NAVARRA)

Juan A. Bermúdez Rivera
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Universitario San Agustín. Avilés (ASTURIAS)

Ana Bezanilla Igareda
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)
Unidad Salud Mental López Albo CH Liencres. Santander (CANTABRIA)

Tania Isabel Blanco Pena
Complejo Hospitalario de Pontevedra. Área de Xestión Integrada Pontevedra-Salnés (PONTEVEDRA)

AUTORES

Rafael Blánquez Hernández
Centro Asistencial San Juan de Dios (MÁLAGA)

Andrea Blasco Garrido
Complejo Asistencial Universitario de Burgos (BURGOS)

Esther Boix-Quintana
Unidad de Psicosis Refractaria (UPR). Hospital Psiquiátrico de Álava (ÁLAVA)

Carlos Bonelli Franco
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

José Manuel Brito Jinorio
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria (GRAN CANARIA)

Joan Brotons López
Hospital Universitario Doctor Peset (VALENCIA)

Pol Bruguera
Hospital Clínic de Barcelona (BARCELONA)

Sonia Bustamante Madariaga
Hospital Universitario Basurto (VIZCAYA)

Mª Ángeles Caballero González
CTSM UGCSM Hospital Universitario Virgen del Rocío (SEVILLA)

Patricia Caballero Martínez
Equipo Lehenak de Atención a Primeros Episodios Psicóticos. Osakidetza. Bilbao (VIZCAYA)

Janire Cabezas Garduño
Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo (VIZCAYA)

Claudio Cabrera
Unidad de Salud Mental de La Feria. Las Palmas de Gran Canaria (GRAN CANARIA)

Beatriz María Cabrera Suárez
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria (GRAN CANARIA)

Carmen Camañes
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (VALENCIA)

Laura Campos Berga
Hospital Universitari i Politècnic La Fe (VALENCIA)

Paloma Cano Ruiz
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (ALBACETE)

Mª Angeles Canseco Navarro
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (VALENCIA)

Silvia Cañas Fraile
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (ALBACETE)

Aurora Carranza Román
Unidad Conductas Adictivas/Hospital Universitario Nuestra Señora del Perpetuo Socorro (ALBACETE)

Diego Carranza Tresoldi
Hospital Comarcal de la Vega Baja. Orihuela (ALICANTE)

Blanca Carretero Quevedo
Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca (BALEARES)

Carmen Maura Carrillo de Albornoz Calahorro
Hospital Santa Ana. Motril AGS (GRANADA)

Mª Cristina Casas Gómez
Unidad de Salud Mental Comunitaria de Morón de la Frontera (SEVILLA)

Sandy Castillo Urbano
Unidad de Salud Mental Comunitaria Marbella. Hospital Universitario Virgen de la Victoria (MÁLAGA)

José Cervera Martínez
Hospital Universitario Doctor Peset (VALENCIA)

Montserrat Civera Arjona
Hospital Marina Salud de Denia (ALICANTE)

Daniel Sadia Cohen
Complejo Asistencial de Segovia (SEGOVIA)

Ana Colon López de Dicastillo
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Fernando Collado Rueda
Hospital Torrecárdenas (ALMERÍA)

Fernando Contreras Fernández.
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (BARCELONA)

Delia Corona López
Hospital Campus de la Salud (GRANADA)

Beatriz Corral Alonso
Hospital Comarcal de la Vega Baja. Orihuela (ALICANTE)

Guadalupe Cózar Santiago
Hospital General Universitario de Valencia (VALENCIA)

José Manuel Crespo Iglesias
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (LA CORUÑA)

Ana Culiáñez Casas
Hospital General Universitario de Elche (ALICANTE)

Isabel del Amo Mansilla
Unidad Conductas Adictivas/Hospital Universitario Nuestra Señora del Perpetuo Socorro (ALBACETE)

Maria Elena Díaz
Hospital Padre Jofre (VALENCIA)

Sonia Díaz Castillo
Hospital Campus de la Salud (GRANADA)

María Dolores Díaz Piñeiro
Complejo Asistencial Universitario de Burgos (BURGOS)

Javier Domínguez Cutanda
Complejo Hospitalario de Toledo. Servicio de Psiquiatría (TOLEDO)

Elena Dutilh Fernández
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (CÁCERES)

Cristina Emeterio Delgado
Unidad de Hospitalización de Psiquiatría del Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (ASTURIAS)

Francisco Esparza Moreno
Hospital Psiquiátrico Román Alberca (ETAC). El Palmar (MURCIA)

Iria Espiño Díaz
Hospital Universitario Lucus Augusti (LUGO)

Inmaculada Esteban Pinos
Hospital Santa Ana. Motril (GRANADA)

David Fachal Vázquez
Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (PONTEVEDRA)

Manuel Fernández-Torija Daza
Hospital Provincial de la Misericordia. Complejo Hospitalario de Toledo (TOLEDO)

AUTORES

David Fernández Díaz
Centro de Salud José Luis Santamaría Gerencia de Atención Primaria de Burgos (BURGOS)

Juan José Fernández Miranda
Centro de tratamiento Integral. AGC Salud Mental V-SESPA. Gijón (ASTURIAS)

Marta Fernández Monge
Hospital Universitario de Puerto Real (CÁDIZ)
Centro Médico Puerto. Puerto de Santa María (CÁDIZ)

Francisco Javier Fernández Osuna
Unidad de Salud Mental Comunitaria Macarena Norte (SEVILLA)

Sonia Fernández Rojo
Hospital Universitario Infanta Leonor (MADRID)

Álex Ferrer Alberti
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (BARCELONA)

Eva Fontela Vivanco
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (LA CORUÑA)

Blanca Franco Lovaco
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

Rosa M Gabernet Florensa
Centro de Salud Mental de Adultos de Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (BARCELONA)

Gadea del Castillo S
Complejo Asistencial de Segovia (SEGOVIA)

Liliana Galindo Guarín
Hospital del Mar (BARCELONA)

Irene Gálvez Alcoba
Hospital Psiquiátrico Román Alberca (ETAC). El Palmar (MURCIA)

Julia García-Albea
Hospital Clínico San Carlos (MADRID)

Juan José García-Orozco
Hospital Clínico Universitario de Valencia(VALENCIA)

Carolina García Alejo
Hospital Psiquiátrico Román Alberca (ETAC). El Palmar (MURCIA)

Gemma García Alonso
Unidad de Psicosis Refractaria (UPR). Hospital Psiquiátrico de Álava (ÁLABA)

Gabriel García Álvarez
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Universitario San Agustín. Avilés (ASTURIAS)

Laura García Ayala
Hospital Universitario Araba. Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz (ÁLAVA)

Miguel Alfonso García Escudero
Hospital General Universitario de Elche (ALICANTE)

Leire García Fernández
Equipo Lehenak de Atención a Primeros Episodios Psicóticos. Osakidetza. Bilbao (VIZCAYA)

Lara García González
Unidad de Hospitalización de Psiquiatría del Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (ASTURIAS)

Carmen García Moreno
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (ALBACETE)

Clemente García Rizo
Hospital Clínic de Barcelona (BARCELONA)

José Manuel García Valls
Centro Específico Enfermos Mentales de Bétera (VALENCIA)

Alberto Garrandés Fernández
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

María Gárriz Forné
Centro de Salud Mental Buztintxuri. (NAVARRA)

Maria Concepción Gelado Matellán
Servicio de Psiquiatría. Complejo asistencial de Zamora (ZAMORA)

Rosario Genovés Muñoz
Hospital Universitario Doctor Peset (VALENCIA)

Patxi Gil López
Equipo Lehenak de Atención a Primeros Episodios Psicóticos. Osakidetza. Bilbao (VIZCAYA)

Jordi Giménez-Salinas Botella
Fundación Althaia. Xarxa Assistencial de Manresa. División de Salud Mental. Hospital Sant Joan de Déu. Manresa (BARCELONA)

Braulio Girela Serrano
Hospital Santa Ana. Motril AGS (GRANADA)

Germán Gómez
Hospital Obispo Polanco (TERUEL)

David Gómez Gómez
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Alicia Gómez Peinado
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (ALBACETE)

Marcos Gómez Revuelta
Hospital Universitario Araba. Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz (ÁLAVA)

Diego González Peña
Hospital Universitario Lucus Augusti (LUGO)

María Fernanda González Romero
Hospital Universitari i Politècnic La Fe (VALENCIA)

Aida González Suárez
CSM Mieres (ASTURIAS)

Zelma González Vega
Hospital Obispo Polanco (TERUEL)

Sara González Vives
Hospital Clínico San Carlos (MADRID)

Francisco Gotor Sánchez-Luengo
Unidad de Salud Mental Comunitaria de Morón de la Frontera (SEVILLA)

Carmen Gradín Purroy
Centro de Salud Mental Buztintxuri. Pamplona (NAVARRA)

Marc Grifell Guardia
Hospital del Mar (BARCELONA)

Margarita Guerrero Jiménez
Hospital Santa Ana. Motril AGS (GRANADA)

Elena Guillot de Mergelina
Hospital Clínico Universitario - CSM Malvarrosa (VALENCIA)

Marcia Guitián Domínguez
Unidad de Hospitalización Breve. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Pedro Gurillo Muñoz
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (ALICANTE)

AUTORES

Susana Gutiérrez Moreno
Hospital de Poniente. El Ejido (ALMERÍA)

María Aránzazu Gutiérrez Ortega
Hospital Universitario de Burgos (BURGOS)

Rocío Gutiérrez Rodríguez
Hospital Universitario Virgen del Rocío (SEVILLA)

Gonzalo Gutiérrez Vázquez
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Universitario San Agustín. Avilés (ASTURIAS)

Mario Hernández Alemán
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (CÁCERES)

Fabián Hernández Álvarez
Usurbilgo Sendategia (GUIPÚZCOA)

Cristina Hernández Herrero
Centro de Salud Mental El Escorial. Hospital Universitario Puerta de Hierro (MADRID)

Patricia Hervías Higueras
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

Ángeles Hevia Maroto
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Universitario San Agustín. Avilés (ASTURIAS)

Pedro Manuel Holgado Madera
Centro de Salud Mental de Carabanchel (MADRID)

Elisa Ibáñez Soriano
Centro Específico Enfermos Mentales de Bétera (VALENCIA)

Guillermo Isidro García
Unidad de Hospitalización Breve. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Ana Ivorra Mayoral
Complejo Hospitalario Torrecardenas (ALMERÍA)

César Jávega Manjón
Hospital Marina Salud de Denia (ALICANTE)

Marta Jalón Urbina
Unidad de Hospitalización de Psiquiatría del Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (ASTURIAS)

Sergio Jesús-Soler
Hospital Clínico Universitario de Valencia (VALENCIA)

Abigail Jubert Fornell
Centro de Salud Mental de Adultos de Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (BARCELONA)

Adriana Junquera Blanco
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

Katarzyna Sylwia Kwiatkowska
Hospital Marina Salud de Denia (ALICANTE)

Javier Labad Arias
Centro de Salud Mental de Adultos de Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (BARCELONA)

Inmaculada Lara Espejo
Hospital General Universitario de Elche (ALICANTE)

Patricia Latorre Forcén
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (ZARAGOZA)

Jorge López Álvarez
Centro de Salud Mental de Usera (MADRID)

Sandra López Gallego
Hospital Psiquiátrico Román Alberca (ETAC). El Palmar (MURCIA)

José López Gil
Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona (NAVARRA)

Miren López Lareki
Centro de Salud Mental Buztintxuri. Pamplona (NAVARRA)

Rafael López Velasco
Centro San Francisco Javier. Pamplona (NAVARRA)

Esteban Lucas
Hospital Padre Jofre (VALENCIA)

Pilar Lucas Borja
Hospital Torrecárdenas (ALMERÍA)

Inés Madrazo del Río-Hortega
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Universitario San Agustín. Avilés (ASTURIAS)

Salvador Maldonado Orellana
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

Marta Marín Mayor
Centro de Salud Mental de Usera (MADRID)

Laura Maroto Martín
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

Javier Martín Zurita
Hospital Insular de Gran Canaria (GRAN CANARIA)

Miguel Ángel Martínez Antón
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Silvestre Martínez Benítez
Hospital Psiquiátrico Román Alberca (ETAC). El Palmar (MURCIA)

Araceli Martínez Carrascosa
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (ALBACETE)

Mireia Martínez Cortés
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (ALICANTE)

Olga Beatriz Martínez García
Hospital Santa Ana. Motril (GRANADA)

Carlos Martínez Hinojosa
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (GRANADA)

Juan José Martínez Jambrina
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Universitario San Agustín. Avilés (ASTURIAS)

Iván Martínez Molina
Hospital Universitario Virgen del Rocío (SEVILLA)

Pedro Martínez Mollá
Unidad de Salud Mental de Catarroja (VALENCIA)

José Martínez Raga
Hospital Universitario Doctor Peset (VALENCIA)

Alicia del Carmen Martínez Romero
Hospital General Universitario de Guadalajara (GUADALAJARA)

José Manuel Matamoros Castillo
Hospital Marina Salud de Denia (ALICANTE)

María Ángeles Medina Fernández
Complejo Asistencial Universitario de Burgos (BURGOS)

AUTORES

María Tiscar Méndez Magaña
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (CÁCERES)

Diego Raúl Méndez Mareque
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (LA CORUÑA)

Isabel Menéndez Miranda
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Universitario San Agustín. Avilés (ASTURIAS)

Gregorio Montero González
Red de Salud Mental de Bizkaia (RSMB) (VIZCAYA)

Germán Montero Hernández
Hospital Clínico San Carlos (MADRID)

Laura Montes Reula
Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona (NAVARRA)

Fernando Mora Mínguez
Hospital Universitario Infanta Leonor (MADRID)

Yolanda Morant Luján
Centro Específico Enfermos Mentales de Bétera (VALENCIA)

Teresa Moreno Calle
Equipo Lehenak de Atención a Primeros Episodios Psicóticos. Osakidetza. Bilbao (VIZCAYA)

María José Morlán Coarasa
Complejo Hospitalario de Toledo. Servicio de Psiquiatría (TOLEDO)

Carlota Moya
Unidad de Hospitalización de Psiquiatría del Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (ASTURIAS)

Amparo Moya Rodrigo
USM Xátiva (VALENCIA)

Víctor Navalón Monllor
Hospital Obispo Polanco (TERUEL)

María José Navarro Clemente
Complejo Hospitalario Torrecardenas (ALMERÍA)

Reyes Navarro Pablo
Unidad de Salud Mental Comunitaria Morón de la Frontera (SEVILLA)

Oihana Narvarte-Moraza
Hospital Clínico Universitario de Valencia (VALENCIA)

Enrique Negueruela Azarola
Hospital San Telmo. Complejo Asistencial Universitario Palencia (PALENCIA)

Daniel Núñez Arias
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (LA CORUÑA)

Nora Olazábal Eizaguirre
Hospital Universitario Basurto (VIZCAYA)

Fernando Orellana Rico
Unidad de Salud Mental Comunitaria Málaga Centro. Unidad de Gestión Clínica Salud Mental. Hospital Regional Universitario de Málaga. Servicio Andaluz de Salud (MÁLAGA)

Pablo Orgaz Barnier
Hospital Universitario Basurto (VIZCAYA)

Elena Orquín Segura
Unidad de Salud Mental de Catarroja (VALENCIA)

María Constanza Pacheco Santander
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (VALENCIA)

Inés Padilla Lucas
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (GRANADA)

Álvaro Palma Conesa
Hospital del Mar (BARCELONA)

María Visitación Palomero Lobera
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (ZARAGOZA)

Carmen Pascual Calatayud
Centro Específico Enfermos Mentales de Bétera (VALENCIA)

Alfonso Pastor Romero
Hospital Clínico Universitario. CSM Malvarrosa (VALENCIA)

Álvar Peña Rotella
Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo (VIZCAYA)

Lorena Pereyra Grustán
Hospital Obispo Polanco (TERUEL)

Isidro Pérez Fernández
Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo (VIZCAYA)

Candela Pérez Álvarez
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (ZARAGOZA)

José Ildefonso Pérez Revuelta
Hospital General de Jerez de la Frontera (CÁDIZ)

Alejandro Pérez Rizo
Hospital Universitari i Politècnic La Fe (VALENCIA)

Blanca Pérez Rodríguez
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

Ana Piña Baena
Unidad de Salud Mental Comunitaria Macarena Norte (SEVILLA)

Guillermo Pirez Mora
Unidad de Salud Mental de Vecindario. Las Palmas de Gran Canaria (GRAN CANARIA)

Oriol Porta Olivares
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Joaquín Puig Navarro
Hospital Padre Jofre (VALENCIA)

Laia Pujol Canadell
Parc de Salut Mar (BARCELONA)

Francisco Quintana Rodríguez
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (CÁCERES)

María Luz Ramírez Bonilla
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Ana Isabel Recio Méndez
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

Diana Rey Souto
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (LA CORUÑA)

María Antonia Ribot Miquel
Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca (BALEARES)

Francisco Ricote Trigo
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

José D. Rivas Pérez
Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Hospital Universitario San Agustín. Avilés (ASTURIAS)

Carmen Rodríguez Gómez
Hospital General de Jerez de la Frontera (CÁDIZ)

Carlos Rodríguez Gómez-Carreño
Hospital General Universitario de Ciudad Real (CIUDAD REAL)

AUTORES

Laura Rodríguez Incio
Hospital Universitario de Ceuta (CEUTA)

María del Mar Rodríguez Pérez
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria (GRAN CANARIA)

Silvia Rodríguez Portillo
Hospital Clínico Universitario de Valencia (VALENCIA)

José Manuel Rodríguez Sánchez
Equipo Lehenak de Atención a Primeros Episodios Psicóticos. Osakidetza. Bilbao (VIZCAYA)

Ana Rodríguez Sanz
Hospital Universitario Doctor Rodríguez Lafora (MADRID)

Sandra Rodríguez Vargas
Complejo Hospitalario Torrecardenas (ALMERÍA)

Sara Romero González
Hospital Virgen del Rocío (SEVILLA)

Rodrigo Romero Jiménez
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Rocío Roselló Mirada
Centro Específico Enfermos Mentales de Bétera (VALENCIA)

Laura Rubio Rodríguez
Centro de Tratamiento Integral de Montevil. Gijón (ASTURIAS)

Ewa Malgorzata Rybak Koite
Complejo Asistencial de Segovia (SEGOVIA)

Héctor Saiz García
Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona (NAVARRA)

Mery Saiz Navarro
Hospital Xátiva (VALENCIA)

Lucía Sánchez Blanco
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Sonia Sánchez Espín
Hospital de Poniente. El Ejido (ALMERÍA)

Javier Sánchez García
Centro Hospitalario Tratamiento Adicción (MADRID)

Mª Aránzazu Sánchez García
Centro de Tratamiento Integral de Montevil. Gijón (ASTURIAS)

María Dolores Sánchez García
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete (ALBACETE)

Pedro Sánchez Gómez
Unidad de Psicosis Refractaria (UPR). Hospital Psiquiátrico de Álava (ÁLAVA)

Aída Sánchez Palacio
Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo (VIZCAYA)

Gabriela Sánchez Ruiz de la Cuesta
Centro de Salud Mental Buztintxuri. Pamplona (NAVARRA)

Silvia Sanz Llorente
Hospital Obispo Polanco (TERUEL)

Rafael Segarra Echabarría
Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo (VIZCAYA)

Elisa Seijo Zazo
Unidad de Hospitalización de Psiquiatría del Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (ASTURIAS)

Juan Manuel Serón Luna
Hospital Universitario Virgen del Rocío (SEVILLA)

Silvia Somonte Segares
Unidad de Hospitalización Breve. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (CANTABRIA)

Marta Soto Laguna
Hospital Provincial de la Misericordia. Complejo Hospitalario de Toledo (TOLEDO)

Catalina Suárez Viñas
UHP Hospital de Jove. Gijón (ASTURIAS)

Kazuhiro Tajima Pozo
Hospital Fundación Alcorcón (MADRID)

Santiago Nicanor Tárraga Díaz
Unidad Conductas Adictivas/Hospital Universitario Nuestra Señora del Perpetuo Socorro (ALBACETE)

Vicente Tordera Tordera
Hospital Xátiva (VALENCIA)

Esther Torio
Unidad de Hospitalización de Psiquiatría del Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo (ASTURIAS)

Rocío Torrecilla Olavarrieta
Centro de Salud Mental Villamartín. UGC-SM Hospital de Jerez (CÁDIZ)

Meritxell Tost Bonet
Centro de Salud Mental de Adultos de Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell (BARCELONA)

Ana Cristina Trujillo Moreno
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia (CÁCERES)

Amadeo Valoria Martínez
Hospital Comarcal de la Vega Baja. Orihuela (ALICANTE)

Cristina Valverde Hernández
Hospital Universitario de Basurto (VIZCAYA)

Dulcinea Vega Dávila
Hospital Insular de Gran Canaria (GRAN CANARIA)

Rosario Vega Pérez
Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria (GRAN CANARIA)

Beatriz Vela Sánchez
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (GRANADA)

Juan Francisco Verdugo Verdugo
Hospital San Telmo. Complejo Asistencial Universitario Palencia (PALENCIA)

Javier Vicente García
USM distrito III. Servicio Psiquiatría Burgos (BURGOS)

Ana María Vidal López
Hospital de día de Salud Mental. Hospital la Inmaculada de Huercal - Overa (ALMERÍA)

Eric Vives Hidalgo
Hospital Obispo Polanco (TERUEL)

Ángela Vivero Poveda
Centro Salud Mental Aranjuez. Hospital del Tajo (MADRID)

Marta Zubia Martín
Hospital psiquiátrico de Bermeo (VIZCAYA)

PRÓLOGO

Clozapina Experience es una recopilación de casos clínicos presentados en un concurso nacional que reunió más de 170 trabajos elaborados por psiquiatras de toda la geografía española. Un Comité de Expertos evaluó la calidad, originalidad y utilidad clínica de todo el material y procedió a su compilación en estos cuatro libros. Todos ellos tienen un enfoque eminentemente práctico y recogen fielmente los aspectos clínicos y los problemas relacionados con la indicación y manejo de clozapina en la práctica clínica.

Clozapina constituye el fármaco de elección en casos de esquizofrenia refractaria o ante la falta de respuesta a otros antipsicóticos según las recomendaciones de consensos de expertos y guías de práctica clínica. Pero, junto a estas indicaciones, también existen casos complejos y situaciones particulares en las que el uso de clozapina demuestra claras ventajas frente a otros fármacos.

El compendio de casos presentado en esta obra presenta un panorama real de la utilización de clozapina en nuestro medio, mostrando lo que ya todos conocemos, su efectividad en los casos resistentes o su utilidad en la prevención de conductas violentas, como el suicidio en la esquizofrenia. Pero, al mismo tiempo, se muestran otros múltiples ejemplos de utilización exitosa en otras indicaciones clínicas como las enfermedades neurológicas con síntomas psicóticos (Parkinson, hipersensibilidad a síntomas extrapiramidales, discinesias, etc.), el trastorno bipolar, la comorbilidad con abuso de sustancias y condiciones clínicas especiales, como los pacientes de edad avanzada, las mujeres embarazadas y los primeros episodios psicóticos.

A lo largo de la obra también se presentan casos que ilustran aspectos del manejo clínico como son la utilización de niveles plasmáticos, la asociación y combinación con otros fármacos, la dosificación y los controles hematológicos y el manejo de síntomas secundarios.

La obra que os presentamos refleja el trabajo diario y el buen hacer de un gran número de psiquiatras españoles que vuelcan sus esfuerzos en la mejora de la Salud Mental y de la calidad de vida de sus pacientes.

Esperamos que esta obra despierte el interés de los lectores y resulte de utilidad para la mejora del uso de clozapina y del tratamiento de las personas con esquizofrenia.

Queremos agradecer el esfuerzo a todos los que han participado y han hecho posible este proyecto.

Jurado del Concurso Clozapina Experience

Dr. José Antonio Campos, Dr. Carlos Knecht, Dr. Fermín Mayoral, Dra. Gemma Safont

SUMARIO

1. ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA

1.1 Esquizofrenia resistente 15
1.2 Esquizofrenia resistente con clozapina en monoterapia 123
1.3 Esquizofrenia resistente con clozapina en combinación 153
1.4 Clozapina y TEC 193

2. MÁS ALLÁ DE LA ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA

2.1 Esquizofrenia y riesgo suicida 227
2.2 Esquizofrenia y consumo de sustancias 263
2.3 Esquizofrenia y agresividad 321
2.4 Psicosis asociada a trastornos del movimiento 343
2.5 Otros trastornos mentales
- Trastorno bipolar 405
- Trastorno esquizoafectivo 419
- Retraso mental 445
- Demencia 452
- Trastornos de personalidad 455

2.6 Clozapina en situaciones especiales 459

3. MANEJO DE CLOZAPINA

3.1 Clozapina en primeros episodios psicóticos 499
3.2 Clozapina y embarazo 533
3.3 Clozapina en esquizofrenia asociada a otras complicaciones 541
3.4 Manejo de efectos secundarios 559

1

ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA

1. ESQUIZOFRENIA RESISTENTE

Caso 1

Méndez Mareque DR, Núñez Arias D, Fontela Vivanco E

La esquizofrenia tiene un efecto devastador en el paciente y su familia, se considera un grave problema de salud. Un amplio porcentaje de pacientes no responde al tratamiento farmacológico y el 30% sufren una recaída el primer año de tratamiento con antipsicóticos convencionales.

Según la OMS, la esquizofrenia está caracterizada por un disturbio fundamental de la personalidad, pensamiento, delusiones bizarras, percepciones alteradas, respuestas emocionales inapropiadas y un grado de autismo. Estos síntomas son experimentados en presencia de conciencia clara y, generalmente, capacidad intelectual conservada. Para K. Schneider, los síntomas de primer orden son:

- Oír los propios pensamientos expresados en voz alta.
- Diálogo alucinatorio de interlocutores que se refieren al paciente en tercera persona.
- Voces alucinatorias en forma de comentario continuo.
- Alucinaciones somáticas atribuidas a la acción de agentes externos.
- Robo del pensamiento.
- Influenciación del pensamiento: difusión, transmisión del pensamiento.
- Percepción delirante.

Presentamos el siguiente caso clínico por su riqueza, así como el difícil manejo institucional, farmacológico y social.

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 37 años, soltero. Vive con sus padres, una hermana y una sobrina. Pensionista.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: sin antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica.

Antecedentes médico-quirúrgicos: no alergias medicamentosas. No antecedentes personales médicos y/o quirúrgicos de interés.

Antecedentes psiquiátricos: paciente con al menos 5 ingresos en nuestra Unidad desde el año 2000 al 2005, por alteraciones de conducta y conductas heteroagresivas, con diagnóstico de trastorno adaptativo, con predominio de alteraciones disóciales y de las emociones (2002); trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad, personalidad límite (2005) y en 2008 es diagnosticado de esquizofrenia paranoide.

En el año 2000 comienza con alteraciones de la conducta, así como episodios de heteroagresividad, acompañado en todo momento por síntomas positivos persistentes, con difícil manejo conductual, así como social (retraimiento), difícil manejo en la toma de tratamiento con múltiples episodios de falta de adherencia.

Presenta una sintomatología psicótica florida, a pesar de las múltiples pautas de medicación introducidas, así como persistente con repercusión conductual y angustia psicótica asociada, de forma cambiante en su expresión, pero con conductas muy influidas por la misma. Alucinaciones auditivas, imperativas con obediencia automática, alucinaciones táctiles, auditivas y cenestésicas. Fenómenos de difusión del pensamiento y tipo telepatía. Ideación delirante desestructurada, asociaciones, creencias de ser dios, paranoides, delirios de identificación. Refiere no poder salir a la calle porque "se le pegan"; asimismo describe auras que le aprietan el pecho, refiriendo que tiene un sistema de expulsión y que el inyectable las alivia. Sintomatología psicótica persistente a pesar de múltiples pautas de medicación, por lo que se decide en la Unidad el comienzo de tratamiento con clozapina.

Actualmente se encuentra en seguimiento en la Unidad de Hospital de Día de nuestro centro (desde 2008 hasta la fecha).

Hábitos tóxicos: en la actualidad consume tabaco. Y en un pasado fue consumidor de cannabis y cocaína.

TESTS

Se han realizado, durante los ingresos, protocolos de exploraciones complementarias (tomografía cerebral, hemograma, bioquímica básica y análisis de tóxicos en orina), resultando normales en todos los casos. También se le ha realizado monitorización de clozapina en sangre encontrándose el paciente entre concentración en plasma y respuesta terapéutica con un margen asociado a buena respuesta clínica entre 350 y 420 ng/ml.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En un primer momento, como queda reflejado en la descripción del caso clínico, se realizaron otros diagnósticos, dado el difícil manejo conductual así como el policonsumo de sustancias tóxicas.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tras el inicio con clozapina y ajuste de dosis se objetiva en el paciente una estabilidad conductual, así como disminución de angustia psicótica.

En el día de hoy se relaciona con su entorno y es capaz de realizar actividades por su cuenta como por ejemplo acudir al hospital de día solo en su coche (recientemente se compró un coche), a pesar que las ideas de perjuicio y alucinaciones auditivas, así como los fenómenos de pasividad del pensamiento persisten, él mismo relata una mejoría subjetiva en el control de sus síntomas.

Tratamiento actual: levomepromazina 25 mg (0-1-2), lamotrigina 100 mg (1-0-1), biperideno 2 mg (2-1-0), lormetazepam 2 mg (0-0-0-1/2), clorazepato 10 mg (1-1-1), zuclopentixol decanoato depot 200 mg c/14 días, quetiapina 300 mg (0-0-1), risperidona 6 mg (1-0-0), clozapina 100 mg (1-0-2).

CONCLUSIÓN

Aproximadamente, del 10 al 60% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia que reciben tratamiento, responden de forma inadecuada a este. Es importante la rápida identificación de estos pacientes resistentes al tratamiento para limitar su progresión hacia el deterioro mediante aproximaciones multifactoriales, teniendo en cuenta el curso longitudinal de la enfermedad, sintomatología y limitaciones. El termino de esquizofrenia resistente (ERT) trata de abarcar todas las dimensiones del trastorno, siendo el tratamiento recomendado clozapina. Dos formas de resistencia al tratamiento:

- Precoz, condicionada por la gravedad de las alteraciones subyacentes, formas de inicio temprano y síntomas negativos prominentes y mala evolución.
- Tardío, que supone periodos prolongados de sintomatología activa, frecuentes recaídas por factores del tratamiento y ambientales.

Tiene importantes implicaciones, ya que la identificación y el tratamiento precoz modifica el pronóstico funcional del paciente.

Se puede indicar como factores demográficos típicos de ERT: el sexo masculino, el inicio temprano, la mayor duración del trastorno, el mayor número de descompensaciones, un pobre estado premórbido, importante tiempo de psicosis no tratada, una historia familiar de esquizofrenia y ausencia de factores precipitantes. La teoría integradora presenta: un primer estadio con alteraciones neuroquímicas, con alteración del neurodesarrollo; un segundo estadio de fenómenos patológicos de la enfermedad y un tercero con fenómenos neurotóxicos.

Tras el inicio con clozapina y el ajuste de dosis se objetiva en el paciente una estabilidad conductual, así como disminución de angustia psicótica.

A día de hoy, se relaciona con su entorno y es capaz de realizar actividades por su cuenta como por ejemplo acudir al Hospital de Día solo en su coche (recientemente se compró un coche), a pesar de las ideas de perjuicio y las alucinaciones auditivas. Los fenómenos de pasividad del pensamiento persisten, aunque él mismo relata una mejoría subjetiva en el control de sus síntomas.

PUNTOS CLAVE

- **De lo expuesto en nuestro caso clínico podemos deducir que nuestro paciente cumple criterios para el diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento, así como de la mejoría subjetiva y objetiva tras el tratamiento adecuado para esta patología como es clozapina.**
- También es necesario puntualizar que, a pesar de que el paciente actualmente se encuentra en politerapia (anteriormente estaba en similar situación sin mejoría), **la introducción de clozapina ha podido "ampliar" la funcionalidad de nuestro paciente, por lo que creemos que es una buena opción terapéutica en estos casos.**

BIBLIOGRAFÍA

- Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. American Journal of Psychiatry. 2005;162:441–449.
- Berrios G. Descriptive psychopathology.Conceptual and historical aspects. Psychol Med. 1984;14:303-13.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, *et al.* The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophrenia Bulletin. 2010;36:71-93.
- CIE-10 Clasificación Internacional de Enfermedades. Décima versión. 1992.
- Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical Pharmacokinetics of atypical antipsychotics: A critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. Clin. Pharmacokinet. 2007;46:359-388.
- Sheitman B, Lieberman J. The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. Journal of Psychiatric Research. 1998; 32:143–150.
- Vallejo J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 6ª edición. Barcelona: Masson; 2006.
- Zhang G, Terry AV Jr, Bartlett MG. Bioanalytical methods for the determination of antipsychotic drugs. Biomed. Chromatogr. 2008 Jul; 22: 671-87.

Caso 2

García Valls JM, Morant Luján Y, Pascual Calatayud C, Roselló Mirada R, Ibáñez Soriano E

Es histórica la relación sintomatológica, y también el estudio de la misma, entre la psicosis y los síntomas obsesivos. Diversos autores han ofrecido su opinión particular, bien en el sentido de coexistir ambos trastornos, o bien enfatizando en una perspectiva evolutiva donde la neurosis obsesiva puede evolucionar hacia una esquizofrenia.

La presencia de síntomas obsesivos en la esquizofrenia ha estado bien documentada con una horquilla de prevalencia variable según los estudios, desde un 3,5% hasta el 10-15%. El estudio ECA encontró tasas de comorbilidad del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) con la esquizofrenia del 12,2%.

Por otra parte, diversos factores se han asociado a la presencia de síntomas obsesivo-compulsivos en la esquizofrenia, como son: sexo masculino, mayor incidencia de problemas perinatales, mayor incidencia de anormalidades en pruebas de neuroimagen, mayor duración de la fase prodrómica, inicio insidioso o mayor prevalencia de síntomas negativos. La presencia de síntomas obsesivos en la esquizofrenia se asocia a un peor pronóstico del trastorno y, de este modo y con una finalidad heurística, se han intentado identificar una serie de características que delimitarían el subgrupo de pacientes esquizofrénicos con síntomas obsesivos. Dichas características serían la no aparición de los síntomas obsesivos –únicamente durante los periodos agudos de la enfermedad–, la persistencia de los síntomas obsesivos tras la mejoría de los episodios agudos, la no respuesta adecuada de estos síntomas –exclusivamente al tratamiento antipsicótico– y la respuesta favorable al tratamiento antiobsesivo.

DESCRIPCIÓN

Paciente afecta de una esquizofrenia hebefrénica de evolución crónica, con clínica consistente en graves trastornos de la conducta, autolesiones y una clínica de aspecto obsesivoide, con inicio de la misma a edades tempranas. Si bien la introducción de clozapina tuvo lugar en las primeras fases, esta fue pautada en dosis relativamente bajas, por considerar otros diagnósticos en primera instancia, como TOC y trastornos de la conducta en paciente con cierto grado de retraso mental. No fue hasta la confirmación diagnóstica de una esquizofrenia hebefrénica cuando dichas dosis son implementadas hasta una dosificación con eficacia terapéutica para esta indicación, logrando finalmente la estabilización de la paciente.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: mujer de 32 años de edad, diagnosticada de esquizofrenia hebefrénica (F. 20.1 de la CIE-10) y retraso mental leve (F.70 de la CIE-10). Reside desde febrero de 2013 en un Centro Específico de Enfermos Mentales (CEEM), ubicado en el municipio de Torrent, en la provincia de Valencia.

Antecedentes familiares: padre con trastorno del espectro obsesivo, una hermana diagnosticada de trastorno bipolar y otra con síntomas de tipo obsesivo.

Antecedentes médico-quirúrgicos: meningitis a la edad de 6 años. Hipotiroidismo.

Antecedentes psiquiátricos: el trastorno tuvo su inicio contando la paciente con 12 años, cursando con síntomas de aspecto obsesivoide que provocaban en la paciente una lentitud mórbida y rituales de orden y simetría, con un lenguaje circunstancial, con un lenguaje repleto de explicaciones inmersas en la línea del pensamiento. Presentaba asimismo ideas de referencia y perjuicio vagas en relación a los compañeros del instituto, con tendencia

a las interpretaciones paranoides del entorno. A nivel conductual tendía a los comportamientos poco organizados y a presentar crisis de agresividad física en relación a las dificultades del manejo de situaciones estresantes cotidianas. Asociaba una dificultad en las interacciones sociales, tendencia al aislamiento y dificultades para tomar decisiones en el contexto de una inteligencia general baja. Sin consumo de tóxicos.

Desde los 25 años, la paciente ha requerido múltiples ingresos en varios dispositivos asistenciales, entre ellos Unidades de Hospitalización Psiquiátrica (UHP Hospital General Universitario de Valencia) y Unidades de Media Estancia hospitalaria (UME Hospital Padre Jofré de Valencia), por persistencia de clínica consistente en desórdenes comportamentales, irritabilidad, disforia, violencia verbal y física contra familiares, inestabilidad emocional (alternancia de llanto y risas), humor insulso, discurso empobrecido, enlentecimiento psicomotor con rituales e ideas delirantes de perjuicio. En una ocasión llegó a perpetrar una autolesión tirándose por las escaleras. Unido a todo ello resultaba tangible un empobrecimiento ideativo, apatía, abulia y anhedonia, como síntomas residuales crónicos asociados a su proceso esquizofrénico.

TESTS

- WAIS, con resultado de CI total=65.
- Analíticas sanguíneas con bioquímicas, hemogramas y función tiroidea sin hallazgos de significación patológica.
- Serologías con marcadores de hepatitis, VIH y RPR negativos.
- TAC cerebral sin hallazgos patológicos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Trastorno obsesivo-compulsivo; se diferencia de este por la presencia de ideación delirante autorreferencial y persecutoria y el síndrome defectual más característicamente esquizofrénico presente en el caso que nos ocupa.
- Retraso mental con trastornos de la conducta; el caso que presentamos asocia un pensamiento delirante, lenguaje incoherente y un inicio del deterioro a edades puberales más típico del proceso esquizofrénico hebefrénico.
- Otros trastornos de la personalidad y del comportamiento del adulto; se descartan por la grave afectación defectual, la presencia de ideas delirantes y la clínica obsesivo-compusiva, en ausencia de una clara psicoreactividad ambiental, así como la tara genética que orienta más hacia un trastorno clínico que caracterial.
- Trastorno mental de etiología orgánica; descartado ante la normalidad de las diversas exploraciones complementarias.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La introducción de clozapina se llevó a cabo en este caso tempranamente, cuando comenzaron a reiterarse los ingresos con la clínica referida de agitación, autoagresiones de gravedad y la conducta ritualista y obsesivoide. Las dosis de clozapina fueron inicialmente bajas (100 mg/día), asociando a risperidona inyectable de liberación prolongada y quetiapina, así como a diversos ISRS (como escitalopram y sertralina), en busca de un efecto eminentemente antiobsesivo.

Se aprovechó asimismo uno de los ingresos para iniciar el tratamiento con ácido valproico para evaluar a medio/largo plazo su efectividad sobre la afectividad y el control de la irritabilidad y agresividad presentes en la paciente desde el debut de su enfermedad.

Ante el riesgo para ella y terceras personas debido a su heteroagresividad y la refractariedad de la clínica y la reiteración de los ingresos se llegó a administrar también durante uno de los mismos sismoterapia (10 sesiones de TEC), sin incidencias orgánicas y con inicio de la recuperación a partir de la quinta-sexta administración, pero recidivando rápidamente la clínica.

La refractariedad de la sintomatología a todos los ensayos terapéuticos hizo plantear la posibilidad del diagnóstico de esquizofrenia hebefrénica refractaria y la dosificación al alza de clozapina para esta indicación.

Tratamiento actual: clozapina 300 mg/día, en asociación con fluvoxamina 200 mg/día, ácido valproico 1000 mg/día y aripiprazol 10 mg/día, constituyendo la medicación que finalmente ha logrado la estabilización definitiva de la paciente.

CONCLUSIÓN

Aunque se ha documentado la exacerbación de síntomas obsesivos en pacientes con esquizofrenia al instaurar el tratamiento con clozapina, este extremo se ha llegado a poner en duda, incluso se ha documentado también la aparición de síntomas obsesivos en pacientes esquizofrénicos al retirar clozapina.

También han sido descritos casos en los que la administración de clozapina ha mejorado los síntomas obsesivos en el contexto de esquizofrenias crónicas.

Nuestro caso corresponde a la tercera de las hipótesis, encontrando una mejoría sustancial de la clínica más disruptiva, la agitación, la ansiedad y las autolesiones, sin existir un empeoramiento de la clínica obsesivoide acompañante.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosen I. The clinical significance of obsessions in schizophrenia. Journal of Mental Science. 1959.103:773-785.
- Kindler S, Kaplan Z, Zohar J. Obsessive compulsive symptoms in schizophrenia. En Hollander E. (dir.): Obsessive compulsive related disorders. Washington: American Psychiatric Press. 1993; 203-214.
- Grover S, Dua D, Chakrabarti S, Avasthi A. Obsessive Compulsive Symptoms/disorder in patients with schizophrenia: prevalence relationship with other symptoms, dimensions and impact on functioning. Psychiatry Res. 2017 Apr; 250:277-284.
- Tonna M, Ottoni R, Affaticati A, Ferrari L, Monici A, Ossola P, *et al.* The impact of obsessive dimensión on symptoms and functioning in schizophrenia. Psychiatry Res. 2015; 230(2):581-4.
- Muller D, Schirmbeck F, de Haan L. Recommendations regarding diagnosis and treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. Tijdschr Psychiatr. 2016;58(7):529-34.
- Frías-Ibáñez A, Palma-Sevillano C, Farriols-Hernando N. Comorbilidad entre trastorno obsesivo-compulsivo y esquizofrenia: prevalencia teorías explicativas y estatus nosológico. Actas Españolas de Psiquiatría. 2014; 42 (1):28-38.

Caso 3

Pérez Fernández I, Sánchez Palacio A, Peña Rotella A

La refractariedad al tratamiento en la esquizofrenia paranoide se define como la presencia de una discapacidad que engloba aspectos funcionales y psicosociales y que persiste, a pesar de haberse realizado varios ensayos de tratamiento adecuados en términos de dosis, duración y cumplimiento. Clozapina ha tenido un papel clave en la gestación del actual concepto de refractariedad.

A continuación, se presentará el caso de un paciente con esquizofrenia paranoide de larga data, con múltiples tratamientos antipsicóticos previos que le generaron importantes efectos secundarios (extrapiramidales y epilepsia) y que no lograron controlar la sintomatología, motivo por el cual se inició tratamiento con clozapina, logrando que desaparecieran los secundarismos y consiguiendo la estabilización psicopatológica del paciente. Además, se planteará el posible efecto coadyuvante de otros fármacos (N-acetilcisteína).

DESCRIPCIÓN

MOTIVO DE CONSULTA

Varón de 44 años que ingresa en la Unidad de Agudos de Psiquiatría del Hospital Universitario de Cruces/Gurutzeta por descompensación psicótica, sintomatología obsesiva y alteración conductual.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: destaca una encefalopatía fija perinatal, una epilepsia generalizada secundaria a psicofármacos tras inicio hace diez años de olanzapina 15 mg, junto a decanoato de flufenazina 25 mg intramuscular, requiriendo tratamiento con carbamazepina 400 mg/12 horas, finalizado dos años antes del ingreso actual, siendo dado de alta de Consultas Externas de Neurología el año previo de este episodio.

No se conocen alergias ni consumo de tóxicos.

Antecedentes psiquiátricos: a los 28 años fue diagnosticado de esquizofrenia paranoide, requiriendo 6 ingresos en Unidades de Corta Estancia y uno en Unidad de Subagudos. Ha recibido diferentes tratamientos antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, pimozida, haloperidol, flufenazina, perfenazina, sertindol) con mala tolerancia dada su alta sensibilidad a los efectos secundarios de tipo extrapiramidal, llegando a presentar crisis convulsivas generalizadas; ha recibido también TEC en dos ocasiones. Ha requerido múltiples apoyos psicosociales. Actualmente reside en el domicilio familiar y realiza seguimiento psiquiátrico ambulatorio y seguimiento en Hospital de Día de Ezkerraldea.

La pauta farmacológica en el momento del ingreso consistía en amisulprida 600 mg cada 12 horas y clonazepam 1 mg cada 8 horas.

El paciente es derivado para ingreso por su psiquiatra, tras la reaparición de los síntomas psicóticos, durante las dos últimas semanas, tras señalar sentirse vigilado y perseguido por compañeros del Hospital de Día al que acude, encontrándose más irritable, llegando a mostrarse heteroagresivo.

Debido a su miedo a “dormir y ser atacado” ha comenzado a disminuir las horas de sueño y mantiene conductas disruptivas en domicilio. También cree que han podido envenenarle y señala que no defeca desde “hace años” abusando de laxantes y dieta rica en fibra. Por dichos motivos, se aumentó dosis de amisulprida a 800 mg/día, con reaparición de sintomatología extrapiramidal (acatisia, rigidez en rueda dentada y discinesia orofacial).

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientado en las tres esferas. No datos de abstinencia. Acatisia, rigidez en rueda dentada, inquietud psicomotriz leve-moderada. Ligera discinesia orofacial. Discurso parco en palabras, concretismo, empobrecimiento ideoafectivo con marcada alogia. Ideación delirante poco estructurada, de perjuicio, señala que alguien le "ha echado mal de ojo", "iré a la cárcel" junto a pensamientos rumiativos, intrusivos, negativistas y catastróficos, egodistónicos, de los que sí realiza buena crítica y no se objetiva patrón delirante pero sí obsesivo.

Interpretaciones somáticas delirantes "tengo un pitido en el oído, mal las tripas, quiere decir que me hacen magia", pensamiento tumultuoso. Escasa repercusión emocional de la clínica delirante señalada. Niega alteraciones sensoperceptivas de estirpe psicótica, niega fenómenos de pasividad del pensamiento.

Ligero embotamiento afectivo, sin anhedonia ni abulia. Ligera irritabilidad y ansiedad, sin datos de trastorno afectivo mayor en curso. Niega intencionalidad autolítica o heterolítica.

No fallos mnésicos, praxias conservadas.

Sueño y apetito conservados durante el ingreso.

Exploración física sin alteraciones reseñables para la edad del paciente. Índice de masa corporal de 26, estable durante el tratamiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Como pruebas complementarias se realiza analítica de sangre con hematimetría, coagulación, perfil renal, glucémico, lipídico, férrico, hepático, tiroideo, serologías, dentro de la normalidad. Electrocardiograma, electroencefalograma y resonancia magnética craneal, dentro de la normalidad.

Durante el ingreso, presentó una infección respiratoria de vías altas, con odinofagia, aumento de secreciones respiratorias y ligero malestar general, tratado tras interconsulta con Neumología con N-acetilcisteína e ibuprofeno.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Los diferentes diagnósticos a plantear se encuadran en el espectro esquizofrénico, debido a la persistencia y primacía de sintomatología psicótica, con escasa presencia de síntomas afectivos o de otra índole psicopatológica. Debido a la evolución longitudinal crónica y recurrente, se descartarían aquellas psicosis de inicio agudo, pudiéndose plantear diagnósticos de CIE-10 de esquizofrenia residual (descartada por la presencia casi continua de síntomas positivos y sintomatología negativa en un segundo plano), hebefrénica (descartada tanto por la edad de inicio de síntomas, como por el tipo de afectividad, desorganización del pensamiento y de conductas), planteándose más bien el de esquizofrenia paranoide por la evolución crónica y persistencia de síntomas.

TRATAMIENTO

Valorado por Neumología con diagnóstico de infección respiratoria de vías altas, tratadas con N-acetilcisteína e ibuprofeno 400 mg/12 horas, con mejoría tanto de dicho cuadro como, de forma significativa de la sintomatología obsesiva.

Valorado por interconsulta de Neurología, quien mantuvo diagnóstico de epilepsia generalizada secundaria a psicofármacos. Tras estudio, señalaron no objetivar contraindicación neurológica para iniciar clozapina, sin requerir más tratamiento por su parte que seguimiento ambulatorio.

Por todo ello, se retiró progresivamente amisulprida y, tras informar a pacientes y familiares de efectos secundarios, riesgos y beneficios del tratamiento con clozapina, además de realizar pruebas complementarias necesarias y firma de consentimiento informado, se inició dicho tratamiento a dosis bajas y con monitorización estrecha del paciente. Se alcanzó dosis de 350 mg/día, sin efectos secundarios reseñables, ni alteraciones en las analíticas sanguíneas de rigor. Con ello se consiguió por un lado la mejoría de la sintomatología positiva y de desorganización del pensamiento y conducta, así como la desaparición de la acatisia y resto de sintomatología extrapiramidal.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de un varón de 44 años con un diagnóstico de esquizofrenia paranoide con una evolución tórpida, caracterizada por múltiples descompensaciones e ingresos psiquiátricos. Ha requerido varios tratamientos antipsicóticos, que por regla general han sido mal tolerados y han tenido una eficacia parcial. Entre los principales efectos secundarios que ha presentado se encuentran los de tipo neurológico, con síntomas extrapiramidales (discinesias orales, acatisia, etc.) y también una epilepsia secundaria al ser tratado con olanzapina y decanoato de flufenazina.

A pesar de la refractariedad al tratamiento, con reducción parcial de la sintomatología psicótica y de los frecuentes efectos extrapiramidales, nunca se había planteado el inicio de tratamiento con clozapina. Tras realizar revisión exhaustiva de la historia del paciente, se objetiva que no se había iniciado por el temor a la aparición de nuevas crisis convulsivas, tanto por el riesgo directo del fármaco, como por su similtud estructural con olanzapina, uno de los dos antipsicóticos que se asociaron a su cuadro epiléptico.

Durante el presente episodio se revaloró el riesgo y beneficio de forma conjunta con Neurología, el paciente y los familiares. Se acuerda el inicio progresivo de clozapina, inicialmente a dosis bajas y con un aumento lento y progresivo. Tras conseguir alcanzar dosis terapéuticas de 350 mg/día comenzó a presentar mejoría de la sintomatología positiva, con desaparición de la clínica delirante y del pensamiento tumultuoso, mejoría del embotamiento, la alogia y el fin de la sintomatología extrapiramidal. Durante el ingreso no presentó ningún efecto secundario, tampoco aparecieron nuevas crisis convulsivas. Durante las diferentes pruebas complementarias (incluyendo las analíticas sanguíneas seriadas) no se objetivó ninguna alteración.

Como hallazgo anecdótico se objetivó una mejoría de la sintomatología obsesiva que presentaba y que podría estar en relación con el tratamiento con N-acetilcisteína pautado como mucolítico; se trata de un efecto ya conocido en la literatura.

También se objetivó una mejoría de la sintomatología negativa, una hipótesis ya reflejada en bibliografía científica, que plantea un efecto sinérgico de clozapina y N-acetilcisteína, debido a los efectos de la segunda molécula en la regulación de la transmisión glutamatérgica, dopaminérgica y el estrés oxidativo. Todo ello plantea la hipótesis del tratamiento coadyuvante con dicho fármaco, lo que sugiere la necesidad de investigaciones adicionales para establecer una relación clara.

PUNTOS CLAVE

- **A través de este caso se ha objetivado la eficacia de clozapina en la esquizofrenia refractaria, tratamiento de elección en dicha patología.**
- **Una de las conclusiones principales en este estudio, teniendo en cuenta las limitaciones del mismo, es la buena evolución clínica de un paciente tratado con clozapina con esquizofrenia y una epilepsia generalizada secundaria a psicofármacos.**
- Los resultados de este caso apoyan la posibilidad del tratamiento concomitante con N-acetilcisteína tanto para la sintomatología negativa de la psicosis como para los síntomas obsesivos.

BIBLIOGRAFÍA

- CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y Pautas para el Diagnóstico. Organización Mundial de la Salud Ginebra; 1992.
- Dean OM, Mancuso SG, Bush AI, Copolov D, Do KQ, Cuénod M, *et al.* Benefits of adjunctive N-acetylcysteine in a sub-group of clozapine-treated individuals diagnosed with schizophrenia. Psychiatry Res. 2015;230:982–983.
- Elizagárate E, Sánchez P, Ezcurra J. La Esquizofrenia Refractaria. Eikusager (2011) ISBN-10: 8489213216.
- Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA. 2017;317(13):1358-1367.
- Rossell SL, Francis PS, Galletly C, Harris A, Siskind D, Berk M, *et al.* N-acetylcysteine (NAC) in schizophrenia resistant to clozapine: a double blind randomised placebo controlled trial targeting negative symptoms. BMC Psychiatry. 2016 Dec 15;16(1):320.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines. CRC Press. Tenth Edition (2009) ISBN: 978-0-470-97948-8.

Caso 4

Báez Amuedo MN, Fernández Monge M, Torrecilla Olavarrieta R

En la mayoría de los pacientes el tratamiento psicofarmacológico puede suprimir los síntomas psicóticos, pero un 20% de ellos son "resistentes al tratamiento".

DESCRIPCIÓN

Paciente de 42 años, con diagnóstico de esquizofrenia hebefrénica desde que tenía 20 años. La clínica predominante consiste en desorganización conductual, inquietud psicomotriz, actitud desafiante y hostil, discurso a ráfagas incoherente, con bloqueos de pensamiento, afectividad inadecuada, humor disfórico, con gran presión del habla, negación de ideación delirante y de la existencia de su enfermedad.

ANTECEDENTES

Antecedentes psiquiátricos: destaca en su historial de ingresos varios intentos de autolisis, en contexto de descompensación psicótica a través de venoclisis o intento de ahorcamiento. Su evolución clínica de ingresos previos fue tórpida e incluso en uno de ellos precisó TEC.

Durante los tres días de su ingreso, el paciente se encontró contenido mecánica y farmacológicamente. Se mantuvo el tratamiento con el que llegó a su ingreso: quetiapina 400 mg prolong (1-0-2), valproico crono 500 mg (1-0-1), citalopram 30 mg 1/24 horas. Secundariamente se pauta tratamiento intramuscular debido a la negativa del paciente a la toma de medicación: haloperidol IM/12 h (6 días) + propanolol 40 mg 1/24 h.

Se reajusta a continuación el tratamiento inicial con risperidona solución 6 ml al menos durante una semana sin respuesta. Se inician otras alternativas con olanzapina 10 mg velotab (1-0-2), fluoxetina 20 mg (1-0-0), propanolol 40 mg (1-0-0), pero de nuevo vuelve a tener reticencias con el tratamiento y además comienza con episodio de acatisia, con importante angustia y con inquietud psicomotriz.

Finalmente se pauta tratamiento en combinación con clozapina 100 mg (1-0-2), más amisulprida 300 ml (1-0-0) como optimización del tratamiento. Se mantuvo el tratamiento con valproico solución (2,5-0-2,5 ml), fluoxetina 20 mg 1/24 horas. Tras dos semanas del tratamiento en combinación, se percibe una mejoría del paciente a nivel conductual y afectivo, mayor conciencia de enfermedad, aceptación del tratamiento y menor presión de contenidos delirantes.

El paciente se mantuvo ingresado durante 98 días.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A la exploración psicopatológica se muestra tenso, suspicaz en estado de hiperalerta, con intensa inquietud psicomotriz. Angustia psicótica. Discurso tangencial, con pararrespuestas y bloqueos de pensamiento. Verbaliza ideas de perjuicio poco estructuradas, pero con repercusión conductual. Nula conciencia de enfermedad y heteroagresividad verbal manifiesta.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realiza analítica con hemograma y bioquímica con resultados normales.

Tóxicos en orina con resultados positivos a cannabis y benzodiacepinas.

TAC sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En este caso, el diagnóstico diferencial ante su orientación diagnóstica no mostró grandes dificultades ya que se trataba de un paciente con un diagnóstico de larga evolución. Las dificultades se encontraron ante el plan de tratamiento a seguir.

TRATAMIENTO

Se llegó a proponer el uso de terapia electroconvulsiva, pero se rechazó debido al no consentimiento de los familiares y del propio paciente. Aun así, existen pacientes no respondedores a la terapia electroconvulsiva y sí con mejor respuesta a dosis medias de clozapina 300 mg y amisulprida 300 mg, tratamiento que fue elegido tras varios reajustes farmacológicos.

CONCLUSIÓN

Es importante destacar la peculiaridad de este caso debido al elevado tiempo de estancia hospitalaria y la dificultad del manejo del paciente, en ocasiones se acortan los tiempos de cambios de antipsicóticos, no esperando suficiente para su respuesta.

- **En casos de esquizofrenia resistente, clozapina destaca por ser un tratamiento de primera elección mejorando la sintomatología psicótica, así como la adherencia al tratamiento. Se intenta perseguir la monoterapia, pero ante situaciones de experiencias reales la optimización de un tratamiento con clozapina puede darnos la clave de la efectividad del mismo.**
- **En segundo lugar, se propone también clozapina como segunda elección de línea de tratamiento para pacientes con riesgo suicida y pacientes con conductas agresivas y violentas, así como usos de sustancias.**
- La optimización de clozapina con amisulprida ofrece un excelente perfil de complementación dopaminérgica (D2 y D3), por lo que se debe tener en cuenta en combinación, además de la rápida respuesta. Esta ventaja suele verse tras 6 meses de tratamiento, iniciado sobre los síntomas negativos y positivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Katona L, Czobor P, Bitter I. Real-world effectiveness of antipsychotic monotherapy *vs.* polypharmacy in schizophrenia: to switch or to combine? A nationwide study in Hungary. Schizophr Res. 2014 Jan;152(1):246–54.
- Safont G, Bernardo M. Documento de posicionamiento de consenso por el Colectivo de Psiquiatras por la Actualización de Clozapina. Psiquiatr Biológica. 2017;24(2):64–6.

Caso 5

Torrecilla Olavarrieta R, Báez Amuedo MN, Fernández Monge M

En la mayoría de los pacientes, el tratamiento psicofarmacológico puede suprimir los síntomas psicóticos. Presentamos un paciente con cuyo cuadro nos debemos remontar a las antiguas parafrenias de Emil Kraepelin, un discurso de inagotables delirios.

Los delirios de la estructura parafrénica se caracterizan por un singular contraste entre la adaptación al mundo real, la conservación de la lucidez y, a la vez, la elaboración de construcciones delirantes fantásticas, por lo común, grandiosas, cósmicas, mágicas, paralógicas, de apariencia maniforme. Se observan en la esquizofrenia paranoide. El enfermo tiene conciencia parcial de su delirio, vive en dos mundos: el de sus fantasmas y el de la realidad y pasa de uno a otro con asombrosa desenvoltura, sin que su delirio altere durante mucho tiempo la eficacia de su comportamiento práctico y social.

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 42 años que acude al servicio de Urgencias de su hospital acompañado de las Fuerzas del Orden Público por presentar una actitud hostil y desconfiada hacia su padre, permaneciendo aislado en su habitación desde hace un mes. Se decide ingreso hospitalario en Salud Mental.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales y familiares: niega antecedentes personales y familiares de interés. No reacciones alérgicas medicamentosas. Nunca ha estado en tratamiento psiquiátrico, aunque, al parecer, según los datos aportados por familiares, viene presentando síntomas psicóticos desde hace al menos cinco años.

Se trata de un varón divorciado, con una hija de 13 años con la que refiere contacto esporádico. Actualmente en desempleo. Sus familiares verbalizan que desde hace unos cinco años –coincidiendo con la ruptura matrimonial, la pérdida de empleo y traslado a otra ciudad– verbaliza cosas que a ellos les resultan extrañas (que en la televisión le conocen casi todos, que le hablan, etc.), pensando que sería algo que se le pasaría con el tiempo.

ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente lleva años viviendo de manera independiente. Ha estado viviendo en distintas localidades tras su separación conyugal. Sus familiares refieren aislamiento, tras regresar el paciente al domicilio familiar, en el cual convive con su padre.

Verbalizaciones cada vez más extrañas (ideas delirantes con contenidos megalomaníacos y paranoides). En este contexto delirante, el paciente llega a mostrarse muy exigente hacia su padre, determinando estas conductas su hospitalización. Sin embargo, el paciente relata que su ingreso es un malentendido con su padre, ya que “yo le pedí mi Ferrari y él no me lo dio porque desconoce que tengo tanto dinero, de hecho, este hospital lo hice yo”.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATÓLOGICA

Se muestra consciente, orientado en tiempo, espacio y persona. Mantiene un buen contacto, correcto y colaborador. Desde un primer momento, los contenidos megalomaníacos y, con menor intensidad, también paranoides inundan su discurso. Todo intento de extraer datos concretos de su psicobiografía o de su situación actual desemboca en un sinfín de "anécdotas" (según él las refiere) repletas de contenidos delirantes y fantasías.

No hay claros fenómenos alucinatorios en un primer momento; sí se evidencian fenómenos de difusión del pensamiento y refiere la presencia de cámaras "tengo escuchas para saber lo que pienso y digo en cualquier momento, con la cantidad de empresas que dirijo necesitamos poder estar comunicados".

Recuerdos delirantes expansivos-parafrénicos. En su discurso y en su pensamiento no existen límites impuestos de la realidad. No hay presión del habla. Nula conciencia de enfermedad. No alteraciones del sueño ni apetito.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma sugestivo de rasgo talasémico. Bioquímica con colesterol 304 mg/dl, GGT de 84,9; resto normal. Hormonas dentro de la normalidad. Coagulación normal.

Serología: negativa.

Tóxicos en orina: negativo en cannabis, cocaína, anfetaminas y opiáceos.

Tomografía axial computarizada craneal: sin hallazgos significativos.

Electroencefalograma: sin hallazgos patológicos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En un primer momento, durante la hospitalización, se le diagnosticó de parafrenia, pero habría que hacer el diagnóstico diferencial con la esquizofrenia paranoide según el curso evolutivo de la enfermedad, ya que precisamos de una visión longitudinal del paciente.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El tratamiento en el ingreso fue clozapina 200 mg/día. Se contempló como mejor opción clínica, porque el paciente ya fue resistente a dos antipsicóticos, además sabemos que clozapina se asocia a un bajo índice de discontinuación de tratamiento, bajo uso de antipsicóticos adicionales y tratamiento de sintomatología extrapiramidal que le habían provocado otros antipsicóticos.

Durante su hospitalización, la entrevista se convierte en un monólogo en el que recrea la historia, mezclando acontecimientos, introduciéndose como un protagonista excepcional en todos los grandes hechos y relatando "anécdotas" cotidianas con cada personaje histórico.

Relata que con tres años ya era la mano derecha de Hitler, Franco se agachaba para abrocharle los zapatos, estuvo en el Concilio de Trento, escribió canciones para los Beatles, Elvis, Antonio Flores, etc. "Elton John me lo pedía de rodillas". Ha rodado películas con Disney, Chaplin, George Clooney y Robert Redford; "Hice las letras de tres premios de Eurovisión", "Le presté mi castillo a Harry Potter para las películas".

En resumen, en su delirio, es él quien propicia el triunfo de los demás, el motor que mantiene el planeta. La Historia de la humanidad tiende a ser vivida autorreferencialmente, siendo él protagonista (aunque en

segundo plano) de todos los acontecimientos que se mencionen. Todo ello es referido sin presión alguna del habla, aportando anécdotas vividas con cada personaje en cuestión. La estructura del delirio es expansiva-parafrénica.

Tras un mes hospitalizado, al alta se observa una clara mejoría. Se aprecia una tendencia a realizar una doble contabilidad de la realidad "realidades diferentes" (la de los recuerdos extraordinarios y la que comparte con su familia). Diferenciando con facilidad entre ambos registros y omitiendo hacer alusiones a todo aquello que no se ajusta a la realidad de los demás.

CONCLUSIÓN

Se podría pensar, como explicación para comprender la psicopatología del paciente, en la compensación delirante, ya que en esta aparece el delirio como una realidad sustitutiva de la realidad mísera y dolorosa. El sujeto sano siente su deseo insatisfecho, busca posibilidades de satisfacción y sufre al no lograrlas, por lo que algunas personas tienden a aliviar esa carga con una compensación delirante. Al precio de una distorsión psicótica, el enfermo encuentra cumplido su deseo en el delirio: el delirio se convierte en una realidad sustitutiva.

El paciente que presentamos, al igual que el protagonista del libro de Jack London "El vagabundo de las estrellas", necesita crear un mundo fantástico porque la vida real es demasiado dura como para soportarla. Para nuestro paciente el verse sin trabajo, separado de su única hija, con una mala relación con su exmujer y con disfunciones familiares importantes –para el protagonista de la novela, el verse encarcelado con una camisa de fuerza– hace que deje volar la fantasía. Utilizan el delirio como un lícito mecanismo de defensa, de supervivencia. Pero a cuán alto precio.

BIBLIOGRAFÍA

- Berrios German E. Historia de los síntomas de los trastornos mentales. México: Fondo de Cultura Económica; 2008.
- Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia. Am J Psychiatry 2016 Feb 6;173(2):166–73.
- Vallejo Ruiloba J. Introducción a la Psicopatología y Psiquiatría. Barcelona: Masson; 2011.

Caso 6

Pujol Canadell L, Angelats Martín M

Clozapina es el primer fármaco antipsicótico atípico que salió al mercado alrededor de los años sesenta. Desde el inicio, presentó grandes ventajas respecto a los antipsicóticos típicos existentes, como menores efectos adversos extrapiramidales y mayor efectividad en pacientes que no respondían a otros tratamientos. Aún hoy en día es un fármaco de primera línea en esquizofrenia resistente, mejorando sustancialmente la calidad de vida de nuestros pacientes. Como efectos adversos importantes encontramos agranulocitosis, de baja incidencia y fácil prevención cuando se realiza correctamente el protocolo de control hematológico. Dicho control consiste en realizar hemogramas seriados, inicialmente semanales y posteriormente se van espaciando a lo largo del tratamiento.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 37 años, natural de Santa Coloma (Cataluña), que está realizando seguimiento ambulatorio en nuestro CSMA desde diciembre de 2015.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: es la segunda de una fratria de dos hermanas. Convive con sus padres en el domicilio familiar. Tuvo un parto a término, niegan alteración del psicodesarrollo con adquisición del habla a los 12 meses e inicio de deambulación a los 14 meses.

Tuvo un bajo rendimiento académico desde el inicio de la escolarización, con necesidad de clases de refuerzo, aunque no tuvo que repetir ningún curso. Finalizó sus estudios secundarios de formación profesional de primer grado y auxiliar de enfermería. Ha trabajado de los 19 a los 29 años en varios trabajos no cualificados y refiere dificultades de adaptación al mundo laboral. Desde hace 4 años tiene reconocida una incapacidad laboral permanente y un grado de discapacidad del 65%, por el que percibe una pensión.

Dificultad de relación con iguales desde la infancia y círculo social escaso.

Antecedentes médico-quirúrgicos: niega alergias medicamentosas conocidas. Tiene alergia respiratoria a los ácaros. Refiere cifras tensionales en el límite superior, no toma tratamiento médico. Asma en tratamiento con salbutamol, ipratropio y budesónida/formoterol fumarato dihidrato.

Antecedentes de haber presentado hipotiroidismo subclínico, realizó tratamiento con levotiroxina 25 µg/día que actualmente no toma.

Hábitos tóxicos: consumo puntual de alcohol en la adolescencia, niega otros consumos.

Antecedentes familiares: familiar de tercer grado con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo. Posible clínica ansiosa no filiada en familiar de segundo grado.

Antecedentes psiquiátricos: personalidad premórbida referida como rumiativa, aunque difícil de determinar dadas las características de inicio precoz del trastorno psiquiátrico.

Refiere inicio de seguimiento psiquiátrico y psicológico a los 19 años (en 1999 dos visitas) a raíz de clínica psicótica en forma de ideaciones delirantes de complot extendidas en el ámbito laboral. Explica haber acudido a Urgencias de hospital referente y haber realizado seguimiento en CSMA con tratamiento de haloperidol 7 mg/día y seguimiento psiquiátrico privado posteriormente. Niega recuperación de

niveles premórbidos y persistencia de importantes rumiaciones. Niega haber presentado alucinaciones auditivas en la evolución, por lo que inicialmente se orientó como clínica obsesiva y realizó tratamiento con clomipramina. Describen posibles rituales relacionados con la realización de compras compulsivas de objetos de vestir. Niega pensamientos intrusivos egodistónicos ni pensamiento mágico asociado. Niega haber presentado episodios maniformes en la evolución.

El primer ingreso en Unidad de Agudos fue en julio de 2012 con orientación diagnóstica de trastorno psicótico no especificado. Presentaba clínica psicótica de vigilancia y complot y durante el ingreso no se objetivó clínica del espectro obsesivo, aunque sí una personalidad obsesiva con importantes rumiaciones. Al alta se pautó tratamiento con litio 800 mg/día, olanzapina 25 mg/día y clomipramina 37,5 mg/día.

El segundo ingreso en Unidad de Agudos ocurrió en mayo/junio de 2015 con orientación diagnóstica al alta de esquizofrenia paranoide subcrónica, donde se inició clozapina (100 mg/día al alta, junto con paliperidona 6 mg/día). En este ingreso, la clínica psicótica consistía en desorganización conductual, ideación delirante de perjuicio y alucinaciones visuales simples con elevado riesgo autolítico por verbalización de la misma paciente. Al alta se derivó a Hospital de Día para continuar tratamiento.

Ha acudido a Centro de Día durante más de un año, con buena vinculación.

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente mujer derivada desde Hospital de Día para continuación de seguimiento ambulatorio con la orientación diagnóstica de esquizofrenia paranoide subcrónica y en tratamiento con clozapina hasta 150 mg/día y sertralina 50 mg/día. Durante su estancia en Hospital de Día, la paciente presentó buena adaptación a las actividades. Farmacológicamente se retiró tratamiento con paliperidona por amenorrea, se reajustó la dosis de clozapina a 150 mg/día y se añadió sertralina hasta 50 mg/día por posible empeoramiento de la clínica obsesiva con buena tolerancia y mejoría parcial.

Ha habido una alteración de las transaminasas en contexto de tratamiento con clozapina, pero actualmente la paciente se encuentra en estudio pendiente de una ECO-abdominal. También se derivó a Centro de Día con buena vinculación y evolución. Según la familia refiere, las obsesiones siguen siendo referidas a las compras.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

- Inicial (diciembre 2015): vigil, consciente y orientada auto y alopsíquicamente. Contacto parcialmente sintónico. Aspecto cuidado. Tranquila y colaboradora. Niega alteraciones en la psicomotricidad. Discurso espontáneo, poco fluido y lenguaje globalmente coherente, sin alteraciones en la forma ni el contenido del pensamiento. Niega ansiedad en el momento actual ni en domicilio. Se refiere como eutímica, con fluctuaciones anímicas dentro de este estado. No se objetiva clínica afectiva endógena. Niega alteraciones del sueño (regulado con tratamiento farmacológico) ni alteraciones del apetito. Niega ideación delirante de vigilancia, perjuicio o complot.

  Presenta cierta autorreferencialidad con posibles interpretaciones del entorno. Niega fenómenos de lectura, robo, inserción o control del pensamiento. Persiste clínica obsesivoide relacionada con las compras. Presenta miedos inespecíficos, como por ejemplo miedo a coger el metro por si se cae. Niega ideación autolítica estructurada en el momento actual, ni ideas pasivas de muerte. Buen soporte familiar. Clínica residual marcada.

- Última visita (julio 2017): vigil, consciente y orientada en las tres esferas. Aspecto cuidado. Eumnésica y euproséxica, sin alteraciones en la psicomotricidad. Contacto parcialmente sintónico, pueril. Discurso espontáneo, direccional, globalmente coherente, sin alteraciones formales del pensamiento. Describe autorreferencialidad en vía pública esporádica, sin repercusión afectiva ni conductual. Niega otra clínica

psicótica ni alteraciones sensoperceptivas. Clínica obsesiva relacionada con las compras, que se ha mantenido estable a lo largo del seguimiento. Estado de ánimo subjetivamente eutímico, aplanamiento afectivo y ciertas limitaciones cognitivas. Niega ideación autolítica ni ideas pasivas de muerte. Persistencia de clínica negativa. Biorritmos conservados. Buen soporte familiar.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analíticas de control (diciembre 2015-junio 2017): hemograma sin alteraciones. Destaca discreto incremento de Gamma GT, con cifras variables entre 62 mg/dl y 102 mg/dl.
- Ecografía abdominal (febrero 2016): hígado de tamaño y morfología normal. No se objetivan alteraciones hepáticas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Como hemos descrito anteriormente, la paciente inicialmente se orientó como clínica obsesiva, sin llegar a cumplir criterios de trastorno obsesivo compulsivo porque en ese momento no presentaba clínica psicótica. En el segundo ingreso, tras el debut de la clínica psicótica, se cambia el diagnóstico a esquizofrenia paranoide y se sospecha que la clínica obsesiva es secundaria a trastorno psicótico.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Durante el año y medio de seguimiento en CSMA la paciente ha presentado estabilidad de clínica psicótica, con persistencia de cierta autorreferencialidad y especialmente clínica negativa, que se ha trabajado desde Centro de Día consiguiendo una mayor activación conductual y mantenimiento de actividades habituales.

En cuanto a la clínica obsesiva, la paciente ha presentado un empeoramiento de esta coincidiendo con el aumento de dosis de clozapina, por lo que paralelamente ha sido necesario también ajustar la dosis del antidepresivo, objetivándose una mejoría parcial.

En el momento actual, la paciente mantiene estabilidad psicopatológica con limitaciones referidas anteriormente.

En relación al tratamiento, consta en historia clínica que ha sido tratada con varios fármacos: litio, clomipramina, diazepam, aripiprazol, quetiapina, ácido valproico, topiramato y fluoxetina. Se han descrito efectos extrapiramidales con risperidona y haloperidol, amenorrea con paliperidona, importante incremento de peso con olanzapina y falta de eficacia con aripiprazol.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg/día, sertralina 100 mg/día y lorazepam 1 mg/día.

CONCLUSIÓN

Se ha objetivado que un total de 30,7% de los pacientes con esquizofrenia presentan síntomas obsesivos a lo largo de su enfermedad, siendo más frecuentes en la fase crónica de la esquizofrenia (32%). Así mismo, se ha descrito que un 51% de los pacientes con esquizofrenia presentan síntomas obsesivos en algún momento de la evolución, mientras que solo un 13,4% de estos los presenta de manera continua. Según la aparición de la sintomatología obsesiva se distinguen varias etiologías:

- Si se inicia previamente a la aparición de síntomas psicóticos podrían ser pródromos (EMARS) o un trastorno obsesivo compulsivo que curse con síntomas psicóticos.
- Si se inicia conjuntamente con la sintomatología psicótica estos síntomas obsesivos podrían formar parte de la propia esquizofrenia.

- Por último, si se inician en fases avanzadas de la psicosis podrían ser síntomas inducidos por antipsicóticos pro-obsesivos entre los cuales se encuentra clozapina.

Por lo tanto, para hacer un diagnóstico diferencial de los síntomas obsesivos en pacientes con esquizofrenia es necesario valorar diversos aspectos de dichos síntomas. En primer lugar el *insight* (bueno en pacientes con TOC), el contenido (síntomas obsesivos, no suelen estar relacionados con la ideación delirante), la asociación o no con los síntomas de la esquizofrenia, el momento en el que aparecen y el curso de estos síntomas –dado que si persisten cuando han remitido los síntomas psicóticos pueden no estar relacionados con estos– [1].

En cuanto a características clínicas de pacientes con esquizofrenia y síntomas obsesivos, cabe destacar que se ha objetivado que desarrollan menor actividad laboral, peor funcionamiento global y peor calidad de vida. También tienen más probabilidades de sufrir trastornos del espectro TOC y se caracterizan por tener con más frecuencia un buen *insight*, ser menor la edad de inicio de la psicosis, con mayor número de hospitalizaciones a lo largo de su vida y la temática de las obsesiones raramente es de contenido agresivo, sexual o de contaminación[2].

Por último, el tratamiento de los síntomas obsesivos en pacientes psicóticos dependerá de la posible etiología de esta patología.

- En la aparición previa a la psicosis, el tratamiento adecuado es la introducción de un ISRS o la terapia cognitivo conductual (TCC).
- En la aparición paralela a la psicosis, inicialmente sería adecuado optimizar el tratamiento antipsicótico y en caso de no haber mejoría introducir un ISRS o realizar TCC.
- En la aparición posterior a la psicosis, la indicación sería cambiar de antipsicótico (los más recomendados en este caso son aripiprazol, amisulprida y ziprasidona) o en caso de no poder realizarse el cambio, añadir un segundo antipsicótico de los nombrados anteriormente. Si aun así no hay mejoría debería añadirse al tratamiento un ISRS o realizar TCC[3].

PUNTOS CLAVE

- En el caso de nuestra paciente, la aparición de clínica obsesiva parece previa al inicio de la psicosis, pero también se objetiva un empeoramiento relacionado con el aumento de la dosis de clozapina, por lo que podría haber parte de obsesividad de base asociada a componente pro-obsesivo de clozapina.
- Se ha probado a añadir al tratamiento un segundo antipsicótico atípico, apareciendo nuevos efectos secundarios sin objetivarse clara mejoría, por lo que se ha optado por optimizar tratamiento con ISRS (sertralina) logrando así disminución de sintomatología obsesiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Haan L, Sterk B, Wouters L, Linszen DH. The 5-Year Course of Obsessive-Compulsive Symptoms and Obsessive-Compulsive Disorder in First-Episode Schizophrenia and Related Disorders. Schizophr Bull. Oxford University Press; 2013 Jan 1;39(1):151–60.
2. Cunill R, Castells X, Simeon D. Relationships between obsessive-compulsive symptomatology and severity of psychosis in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2009;70:70–82.
3. Muller D, Schirmbeck F, de Haan L. Tijdschr. Recommendations regarding diagnosis and treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. Psychiatr. 2016;58(7):529-34.

Caso 7

Pérez Rizo A, González Romero MF, Campos Berga L

DESCRIPCIÓN

Mujer de 35 años de edad, diagnosticada de esquizofrenia paranoide a los 27 años, psicopatológicamente estable en el momento actual.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: convive con su padre en la actualidad. Es la menor de dos hermanos (hermano de 38 años). Sin hijos.

Tuvo una infancia traumática en el contexto de acoso escolar, a pesar de una buena dinámica familiar, con un apoyo paterno excelente. Se cambió de colegio a los 10 años por vivencia de maltrato psicológico por parte del profesorado y compañeros de escuela (acoso basado en escritos de temática erótica y satánica/ocultista). La dinámica de acoso escolar continúa en su nuevo colegio (en el que estudiaba su hermano) y es aquí donde llega a conocimiento de sus padres. Buen rendimiento académico (sobresalientes) hasta los 17 años de edad (repite un curso, COU). Formación académica: Bachillerato.

Su madre fallece en 2015 (cáncer de ovario).

Tiene una personalidad premórbida, introvertida, educada, trabajadora y suspicaz.

Antecedentes médico-quirúrgicos: parto eutócico. Adquisición de los hitos del desarrollo psicomotor dentro de la normalidad. Es alérgica a tetraciclinas. Tumor ovárico a estudio (36 mm) diagnosticado hace unos meses (pendiente de biopsiar). Anemia ferropénica.

Sin hábitos tóxicos.

Antecedentes familiares: por rama materna tiene dos primos afectos de enfermedad mental grave no filiada. El tío paterno de la paciente está diagnosticado de retraso mental.

Antecedentes psiquiátricos: a los 18 años consulta a su MAP por cefalea y mareos inespecíficos, siendo diagnosticada de trastorno depresivo y prescribiéndose paroxetina 20 mg/día. Se retira con posterioridad por mala tolerancia. En el momento del contacto con su MAP se pueden rastrear los primeros fenómenos sensoperceptivos que su familia relaciona con la toma del antidepresivo. Se trata de alucinaciones cenestésicas que la paciente describe como la percepción de que su útero había agrandado su tamaño.

Ruptura biográfica que hay que contextualizar en torno a diversas alteraciones psicológicas y somáticas que se manifestaron en esta época: insomnio, disminución del apetito, ánimo depresivo, etc. A raíz de esta situación se produce el abandono de los estudios, no pudiendo terminar COU. Se añade como factor estresor el divorcio de sus padres, yendo la paciente a vivir con su padre.

En este momento, inicia seguimiento con Psicología y más tarde con Psiquiatría, orientándose el caso como un trastorno depresivo sobre un trastorno de la personalidad con episodios psicóticos esquizofreniformes. El tratamiento pautado en este momento es risperidona 35,7 mg/15 días en formulación depot, topiramato y diazepam.

Tras un periodo de estabilidad clínica, la paciente decide retomar los estudios y preparar las pruebas de acceso a la Universidad para mayores de 25 años (tiene 27 en este momento). Encontrando dificultades para concentrarse acude a su psiquiatra pautándose tratamiento con metilfenidato.

ENFERMEDAD ACTUAL

Tras esta modificación en su tratamiento habitual (en el año 2010) se produce un episodio psicótico con agitación psicomotriz. La paciente se muestra heteroagresiva hacia su madre en el contexto de actividad delirante.

La exploración del estado mental al ingreso se corresponde con la siguiente: consciente y orientada en las tres esferas, colaboradora abordable. Enlentecimiento psicomotor y escasa expresividad emocional. El discurso es entrecortado empleando un tono de voz hipófono y de carácter prolijo y divagatorio con posibilidad de bloqueo del pensamiento. Verbaliza, de forma verbigerante, ideas delirantes de tipo sexual esotérico y místico con escasa repercusión emocional. Ideación delirante de perjuicio centrada en su madre a la que rechaza durante el ingreso (está poseída por un espíritu que le quiere hacer daño). Refiere asimismo experiencias perceptivas inusuales en forma de visiones fantasmagóricas y fenómenos de control e inserción del pensamiento. Nula conciencia de enfermedad.

Tras 9 días de ingreso no se aprecia mejoría significativa, persistiendo la actividad psicótica. El tratamiento pautado es risperidona solución 9 ml/día, valproato 1000 mg/día, topiramato 100 mg/día, diazepam 15 mg/día y biperideno 4 mg/día. A petición de la familia se produce el traslado a una clínica especializada en otra ciudad.

La hospitalización tras el traslado a esta clínica privada es de un mes. Se realizan varios ajustes farmacológicos, encontrándonos ante una paciente con sintomatología delirante y sensoperceptiva farmacorresistente (se cambia risperidona por amisulprida no consiguiéndose respuesta clínica). La impresión clínica es de esquizofrenia paranoide farmacorresistente considerándose oportuno el cambio terapéutico a clozapina, fármaco al que la paciente responde observándose mejoría paulatina pero significativa hasta el control de la sintomatología.

Debido al componente de aislamiento social secundario a la psicopatología crónica controlada en el momento con clozapina se recomienda derivación a Centro Rehabilitador al alta. Durante su estancia en este recurso, la paciente refiere recuperación total de su personalidad premórbida (“he vuelto a ser yo”), dejando de experimentar por completo las alteraciones sensoperceptivas. Se normalizan las relaciones familiares al desaparecer la ideación delirante de perjuicio centrada en su madre.

La paciente rehace su vida estudiando idiomas (consiguiendo certificación *Intermediate* en inglés) y aprobando el examen teórico del carnet de conducir. Actualmente prepara el examen práctico.

TESTS

Se realiza el despistaje de organicidad durante el primer ingreso en Psiquiatría de la paciente (2010):

- Analítica de sangre (hemograma, bioquímica y coagulación sin alteraciones).
- Serología para VHB, VHC, VIH y lúes negativa.
- Tóxicos en orina negativos.
- TC cerebral sin hallazgos de significación patológica.
- EEG con trazado dentro de la normalidad.
- WAIS: 126. BEC 96 dentro de la normalidad.

Durante el seguimiento clínico, desde la instauración de tratamiento con clozapina, se han realizado revisiones periódicas del hemograma, no detectándose alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

A la luz del diagnóstico actual, es posible valorar la clínica ansioso-depresiva con la que comenzó el cuadro, como fenómenos prodrómicos de la esquizofrenia paranoide. Por lo tanto, se identifica un lapso de 6-7 años entre las primeras manifestaciones clínicas y el diagnóstico definitivo.

Hasta el primer episodio psicótico grave, presuntamente desencadenado por la introducción de metilfenidato en la pauta farmacológica, no se realizó el diagnóstico de esquizofrenia paranoide, pasando la paciente por diversos diagnósticos provisionales (trastorno depresivo, trastorno de la personalidad, trastorno ansioso, TDAH, etc.).

TRATAMIENTO

Clozapina 200 mg cada 12 h, paliperidona 3 mg cada 24 h y cabergolina (1 toma semanal).

CONCLUSIÓN

A raíz de la ruptura biográfica descrita por la paciente, se produjo un aislamiento social marcado, agravado con posterioridad por la mala dinámica familiar fruto de la ideación delirante de perjuicio que presentaba la paciente.

Tras el tratamiento farmacológico con clozapina se consigue la estabilidad clínica, sin reingresos ni descompensaciones hasta la fecha.

La paciente se ha reintegrado de manera plena en la sociedad, recuperando sus vínculos familiares y la posibilidad de autorrealizarse.

BIBLIOGRAFÍA

- Kayo M, Tassell I, Hiroce V, Menezes A, Elkis H. Does lack of improvement in the first two weeks predict treatment resistance in recent-onset psychosis? Clinics. 2012;67(12):1479–82.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. second edition. Am J Psychiatry. 2004;161:1-56.
- Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. NICE clinical guideline 178. 2014.
- Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC Psychiatry. BioMed Central; 2014 Dec 7;14(1):102.

Caso 8

Vela Sánchez B, Padilla Lucas I, Martínez Hinojosa C

DESCRIPCIÓN

Varón de 48 años, ingresa en régimen de hospitalización completa en Comunidad Terapéutica tras haber tenido un ingreso hospitalario en Unidad de Agudos.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: es el mayor de 3 hermanos sanos. Es soltero, no tiene hijos ni parejas conocidas. Padres fallecidos por causa neoplásica (madre por un cáncer de mama, el padre por un cáncer de pulmón).

Antecedentes médico-quirúrgicos: el paciente tiene como antecedentes orgánicos VHC+.

Fumador de un paquete de tabaco al día, niega otros tóxicos. Sin alergias medicamentosas conocidas.

Antecedentes familiares: antecedentes de tío en la rama materna diagnosticado de esquizofrenia.

Antecedentes psiquiátricos: diagnosticado de esquizofrenia paranoide con seguimiento irregular en su USMC de referencia habiendo recibido múltiples tratamientos con diversos antipsicóticos. El tratamiento psicofarmacológico inicial consistía en olanzapina 30 mg, zuclopentixol depot 1 amp mensual y clorazepato 15 mg (1-1-1).

Consta con varios ingresos en Unidad de Hospitalización de Salud Mental, siendo todos ellos originados por descompensaciones de su psicopatología de base.

El paciente permanece ingresado en Unidad de Agudos durante un total de 7 días donde, una vez estabilizado, pasa a ingreso en Comunidad donde lo recibimos acompañado por sus familiares. Éstos detallan una situación desastrosa en su domicilio, con numerosas denuncias por parte de los vecinos por plagas y malas condiciones higiénicas del inmueble, así como amenazas a los hermanos ante los intentos de los mismos por ayudarle en la limpieza del hogar.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientado auto y alopsíquicamente, predominando la suspicacia y la irritabilidad durante la entrevista inicial. Hace alusión continuamente a autorreferencias y a ideación delirante de tipo paranoide y megalomaníaca: “Yo soy Francisco I, el jefe de Estado, yo mando aquí. Se están riendo de mí y ya han terminado los jueguecitos” llegando a amenazar verbalmente en caso de no darle el alta hospitalaria.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicitaron analíticas con serologías, resultando dentro de valores normales, excepto resultado positivo para infección por VHC.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Ya que se ensayó durante su seguimiento ambulatorio tratamiento con dos antipsicóticos distintos, dos de ellos también en combinación: primero en tratamiento con risperidona –que abandonó por hiperprolactinemia–, después se probó olanzapina –a la que se adicionó zuclopentixol por falta de eficacia en monoterapia–, sin llegar a controlar la psicopatología del paciente; decidimos introducir gradualmente clozapina al tiempo que se iba reduciendo el tratamiento que tenía pautado.

Se comenzó con una dosis inicial de 50 mg, escalándose de 50 en 50 mg cada 2 días, hasta llegar a una dosis de 500 mg. A su vez, se fue reduciendo la dosis de olanzapina y zuclopentixol, quedando el paciente en tratamiento con clozapina en monoterapia.

CONCLUSIÓN

El paciente mejoró su estado psicopatológico, ya que la ideación delirante pasó a quedar en un segundo plano, originándole mínima repercusión afectiva, motivando esto la mejora en sus relaciones familiares y sociales, así como en la reducción de las descompensaciones psicopatológicas que cada vez eran más frecuentes.

Actualmente el paciente permanece ingresado en Comunidad Terapéutica, donde tiene buena adherencia a talleres y se está gestionando una ayuda a domicilio con vistas a su alta hospitalaria próxima.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan H, Sadock V, Ruiz P. Synopsis of Psychiatry. Barcelona. Wolters Cluwers; 2015.

Caso 9

Rubio Rodríguez L, Sánchez García MA

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso de una mujer de 42 años, natural de una ciudad costera del norte de España donde reside actualmente con su madre.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: su padre falleció de forma natural cuando la paciente tenía 27 años y tiene un hermano mayor independizado desde hace unos años. La paciente ha realizado otros estudios superiores además de Periodismo (Psicología, Derecho, etc.) y ha estudiado varios idiomas.

Antecedentes médico-quirúrgicos: lo único reseñable es que tuvo que ser intervenida hace dos años por un adenocarcinoma de colon transverso con buena evolución posterior.

Antecedentes familiares: existencia de una tía por la rama materna diagnosticada de esquizofrenia.

Antecedentes psiquiátricos: a los 24 años, cuando se encontraba realizando el doctorado y tras haber finalizado con éxito la carrera de periodismo, debuta con un episodio psicótico y posteriormente se confirma el diagnóstico de esquizofrenia paranoide.

Entre 1998 y 2007, realiza seguimiento en su Centro de Salud Mental (CSM) y precisa múltiples ingresos en Unidad de Hospitalización Psiquiátrica (UHP) por presentar una evolución tórpida y mala adherencia terapéutica.

Durante esta etapa, la paciente presenta un ánimo oscilante entre hipertimia y subdepresión con baja tolerancia a las frustraciones.

Destacan las alteraciones del pensamiento y sensoriales de orden psicótico paranoide y una gran fragilidad emocional. Se realizan diversos cambios en su tratamiento comenzando con risperidona y utilizando el zuclopentixol intramuscular, flufenazina y otros como litio, paroxetina, biperideno, clordiazepóxido y lorazepam. La conciencia de enfermedad es parcial mejorando según evoluciona la propia enfermedad.

En el año 2007, coincidiendo con los 32 años de la paciente, se deciden realizar varios cambios debido a la falta de eficacia de los tratamientos descritos y ante los sucesivos ingresos que se repetían de forma constante. En primer lugar, y estando la paciente en la UHP en el que fue su último ingreso, se inició tratamiento con clozapina. Posteriormente, se derivó al Centro de Rehabilitación Integral. Desde allí, se le hizo un seguimiento exhaustivo y un ajuste de tratamiento progresivo con los controles y cuidados que el uso de este fármaco requiere.

Ese año se convirtió en un punto de inflexión en la historia biográfica de nuestra paciente. Desde entonces no ha requerido ningún ingreso debido a que se consiguió una estabilidad clínica que le proporciona un buen funcionamiento en sus actividades diarias y en la dinámica familiar.

Desde el punto de vista psicopatológico destaca la existencia de ideación delirante de tipo megalomaníaco con curso continuo que le generan unas expectativas muy por encima de sus posibilidades reales, que no se ha modificado en los últimos años a pesar del tratamiento neuroléptico intensivo. No obstante, mantiene un buen funcionamiento y autonomía en relación a su autocuidado, gestión económica y relaciones sociales.

A pesar de que no ha conseguido desarrollar una actividad laboral reglada durante estos años, sí ha podido superar exámenes y otras actividades requeridas para la realización de distintas actividades académicas que

ha venido desarrollando. Este hecho supone una conservación cognitiva que le permite ser competente en estas esferas, a pesar de la enfermedad que padece y el intenso tratamiento que se le administra.

Actualmente acude a revisiones en Centro de Tratamiento Integral y recibe tratamiento con: clozapina 700 mg, aripiprazol 400 mg IM cada 28 días y biperideno 4 mg de liberación gradual.

El caso descrito pone en evidencia la pertinencia del uso de clozapina en esquizofrenia resistente, como se viene recomendando desde hace años, por su eficacia.

En este caso se habían probado dos neurolépticos a dosis adecuadas y el tiempo necesario, sin éxito. Se ha conseguido una estabilidad clínica que ha evitado los ingresos que se venían realizando previamente y el uso de polimedicación que se observa en otros pacientes con un trastorno mental severo como el que nos ocupa. No se ha evidenciado un efecto secundario que obligue a realizar un cambio de tratamiento y los controles que se deben realizar se hacen sin mayor problema para la paciente.

TESTS

Se han realizado todas las determinaciones recomendadas desde la instauración de clozapina en el año 2007, así como ECG y otras determinaciones pertinentes. En todo momento han permanecido dentro de los parámetros normales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno esquizoafectivo frente esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Actualmente acude a revisiones en Centro de Tratamiento Integral y recibe tratamiento con: clozapina 700 mg, aripiprazol 400 mg IM cada 28 días y biperideno 4 mg de liberación gradual.

CONCLUSIÓN

El caso descrito pone en evidencia la pertinencia del uso de clozapina en esquizofrenia resistente como se viene recomendando desde hace años por su eficacia. En este caso se habían probado dos neurolépticos a dosis adecuadas y el tiempo necesario, sin éxito. Se ha conseguido una estabilidad clínica que ha evitado los ingresos que se venían realizando previamente y el uso de polimedicación que se observa en otros pacientes con un trastorno mental severo como el que nos ocupa. No se ha evidenciado un efecto secundario que obligue a realizar un cambio de tratamiento y los controles que se deben realizar se hacen sin mayor problema para la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. Br J Psychiatry. 2012 Dec 2;201(6):481–5.
- Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry. 2004 Feb;161(2 Suppl):1–56.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2016 Nov 2;209(5):385–92.
- Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC Psychiatry. BioMed Central; 2014 Dec 7;14(1):102.

Caso 10

Garrandés Fernández A, Maroto Martín L, Ricote Trigo F

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 29 años, soltero. Vive en domicilio familiar con su madre. Su padre fallecido hace 5 años.

Antecedentes médico-quirúrgicos: no HTA. No DM. DL en tratamiento con fenofibratos (desde hace pocos meses), parto prematuro. Niega intervenciones quirúrgicas. Sin alergias conocidas.

Hábitos tóxicos: fumador de 2 paquetes/día de tabaco.

Antecedentes familiares: su padre estaba diagnosticado de esquizofrenia paranoide, fallecido por suicidio.

Antecedentes psiquiátricos: tiene 3 ingresos previos, en 2012, 2014 y el último hace 2 meses. Hace seguimiento regular en Salud Mental desde hace 5 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide.

Tratamiento previo: clozapina 100 mg (1-0-0-1) y clozapina 200 mg (0-0-0-1).

ENFERMEDAD ACTUAL

Acude desde su domicilio, acompañado de su madre, por alteraciones de conducta. Refiere que en los últimos días se encuentra inquieto, irritable, sin poder dormir y con soliloquios, así como miedo a estar solo. Confiesa que no ha tomado la medicación a partir del segundo día del alta de su último ingreso de hace 2 meses. Se trató de un ingreso largo (2 meses) en el que, tras haber fracasado otros fármacos antipsicóticos y sus combinaciones, se introduce por primera vez clozapina a una dosis de 400 mg. Refiere que el motivo por el que abandonó el tratamiento fue la gran somnolencia que le producía.

En la entrevista con la madre, ésta cuenta que ha estado fingiendo tomarse la medicación hasta que, hace 2 días, confesó que lo había dejado al poco de salir del último ingreso, motivado por un amigo que le recomendó que lo hiciera. Refiere una importante angustia e irritabilidad en los últimos días y le echa a esta la culpa del fallecimiento de su padre hace unos años, y de la necesidad de reconocer este hecho ante Dios mediante la oración y el ayuno. Refiere que en los últimos días no ha salido a la calle por miedo a que la Policía lo encerrara en una cárcel psiquiátrica y que lo mataran allí. Cuenta, además, que ha tenido que poner cerrojos en la puerta de su habitación por miedo a su hijo.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientado en las tres esferas. Atento. Aspecto descuidado. Contacto heboide. Abordable. No fallos mnésicos groseros. No signos/síntomas de intoxicación/abstinencia a tóxicos. Discurso fluido, espontáneo, reiterativo, coherente, ilógico y bien estructurado centrado en relatar temática delirante. Ideación delirante de perjuicio y místico-religiosa con importante repercusión conductual. Niega fenómenos de primer rango y alteraciones sensoperceptivas, aunque no se pueden descartar. Impresiona de minimizar. Eutimia referida. Aislamiento reactivo a ideación delirante. Síntomas negativos de embotamiento emocional, disminución de la capacidad hedónica y apatía. Niega ideación autolítica e ideas pasivas de muerte en este momento. Insomnio de semanas de evolución. Apetito conservado. Juicio de realidad alterado. Nulo *insight*.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica general (hemograma, bioquímica y perfil tiroideo), sistemático de orina y tóxicos en orina, sin alteraciones reseñables.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide (F20.0; CIE-10)

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El paciente ha permanecido ingresado un total de 35 días. Desde el principio reconoce haber abandonado la medicación al poco tiempo del alta y que lo hizo porque un amigo con su misma enfermedad le recomendó hacerlo como él hizo con su tratamiento. Reconoce tener alucinaciones auditivas desde hace un mes y, como en otros ingresos, se han tratado de voces que relaciona con Dios y que le dicen "que mate a su madre porque es el diablo", desapareciendo estas a la semana de ingreso.

Con respecto al tratamiento, se ha reintroducido clozapina hasta llegar a 500 mg con buena tolerancia y controles analíticos sin incidencias. Se trabaja la importancia de mantener el tratamiento farmacológico y el seguimiento por su psiquiatra de referencia. Tras varias salidas terapéuticas sin incidencias y el convencimiento pleno por parte del paciente de mantener una adherencia completa al tratamiento, así como la ausencia de psicopatología aguda que justifique una prolongación del ingreso, se decide dar el alta para pasar a control ambulatorio.

Tratamiento al alta: clozapina 100 mg (1-0-0), clozapina 200 mg (0-0-0-2) y lorazepam 1 mg, si aparece ansiedad o insomnio.

CONCLUSIÓN

Clozapina es considerada el fármaco más eficaz en la esquizofrenia, siendo el fármaco de elección en aquellas de tipo resistente que presentan una respuesta insuficiente con dos antipsicóticos atípicos. También el único antipsicótico atípico sobre el que existen estudios que demuestran una reducción en el riesgo de suicidio en esquizofrenia. Además, se ha visto un efecto beneficioso por encima de otros antipsicóticos sobre las conductas agresivas y violentas que puedan aparecer en pacientes con esquizofrenia.

Una revisión reciente se centra en el debate de a qué dosis de clozapina es más efectiva y produce menos efectos secundarios (dosis alta, estándar, baja y muy baja). Los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, dado que se encontraron pocos datos útiles y la evidencia era de calidad baja, quedando patente la falta de datos de resultados a medio y largo plazo y a dosis altas. Otros estudios recalcan la importancia de valorar la eficacia únicamente tras haber alcanzado una dosis mínima eficaz, sin entrar en pánico si no se observa respuesta a dosis estándares, pues clozapina permite un aumento gradual de dosis hasta un techo verdaderamente alto.

En el caso de nuestro paciente, parece que con clozapina en monoterapia se ha conseguido una estabilización esperanzadora de la enfermedad a una dosis estándar aún lejos del límite superior. No obstante, han aparecido algunos efectos adversos como las alteraciones del metabolismo que, si bien no impiden el uso del fármaco, lo limitan considerablemente y nos exige mantenernos alerta.

En el momento actual, el paciente lleva 10 meses sin ingresar y al parecer está teniendo una buena adherencia al tratamiento y seguimiento con su psiquiatra. No ha habido cambios en la dosis de clozapina con la que salió al alta.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica Nemea®.
- Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Psiquiatr Biológica. Elsevier; 2016 Sep;23(3):87–92.
- Patchan K, Vyas G, Hackman AL, Mackowick M, Richardson CM, Love RC, *et al.* Clozapine in Reducing Aggression and Violence in Forensic Populations. Psychiatr Q. 2017 Jun 22; doi: 10.1007/s11126-017-9521-z. [Epub ahead of print].
- Subramanian S, Völlm BA, Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 Jun 14; 6: CD009555.

Caso 11

Maroto Martín L, Garrandés Fernández A, Ricote Trigo F

DESCRIPCIÓN

Mujer de 55 años con diagnóstico inicial de trastorno delirante crónico sobre trastorno paranoide de personalidad.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: casada. Vive con su marido en domicilio familiar. Tiene 2 hijos varones. Trabajó como administrativa, durante 15 años. Independiente para las actividades básicas de la vida diaria.

Antecedentes médico-quirúrgicos: no HTA. No DM. No DL, psoriasis, artrosis. Ha sido intervenida de apendicectomía, fractura subcapital del húmero. Sin alergias conocidas.

Hábitos tóxicos: fumadora de 2 paquetes/día de tabaco.

Antecedentes psiquiátricos: inició seguimiento en Salud Mental hace 10 años con diagnóstico de trastorno delirante crónico sobre trastorno paranoide de personalidad. Diagnosticada en la actualidad de esquizofrenia paranoide. Tiene varios ingresos en UHB, siendo el último en junio de 2016.

Tratamiento previo: desvenlafaxina 50 mg (1-0-0), clozapina 100 mg (0,5-0-1), paliperidona 3 mg (1-0-0), paliperidona 6 mg (0-0-1), clorazepato 15 mg (1-1-1-0).

ENFERMEDAD ACTUAL

Se trata de una paciente de 55 años que acude al servicio de Urgencias Psiquiátricas refiriendo que en los últimos tres meses la gente le envía mensajes por la calle a través de gestos y señales “mi vecino deja la persiana bajada para decirme que me odia”. A su vez describe interpretaciones delirantes en relación a los colores y la política, llegando a protagonizar conflictos y situaciones de agresividad hacia terceros “la gente cree que soy del PP porque voy de azul y se meten conmigo, pero yo soy de izquierdas”. Comenta además que Telecinco le envía a veces mensajes que dicen que “tiene que abandonar la casa”. En este contexto de angustia reactiva, aparecen ideas de muerte que le han llevado a ingerir pastillas en alguna ocasión sin acudir a Urgencias. Presenta también pérdida del apetito, con pérdida ponderal de 4 kg en 1 mes.

No es capaz de identificar causas de esta descompensación y asegura la adecuada adherencia al tratamiento. El cuadro se acompaña de bajo ánimo, aislamiento domiciliar y aumento de ansiedad basal en los últimos meses que se han hecho insostenibles en la última semana, llevándole a acudir a Urgencias.

En la entrevista, el familiar corrobora el relato de la paciente e informa de conductas extravagantes desde septiembre de 2016, tres meses después del alta del último ingreso.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientada en las tres esferas. Tranquila y atenta. Aspecto cuidado. Hipomimia. Contacto psicótico. Abordable. No fallos mnésicos groseros. No signos/síntomas de intoxicación/abstinencia a tóxicos. Discurso enlentecido, aunque espontáneo, coherente, lógico y bien estructurado centrado en relatar temática

delirante. Ideación delirante autorreferencial y de perjuicio con importante repercusión afectiva y conductual. Fenómenos de transmisión del pensamiento a través de la TV. Niega alteraciones sensoperceptivas, aunque no se pueden descartar. Hipotimia reactiva a ideación delirante, con apatía, aislamiento y disminución de la capacidad hedónica. Embotamiento afectivo. Ansiedad basal aumentada. Ideación autolítica e ideas pasivas de muerte en momentos de desbordamiento afectivo. Sueño conservado con medicación. Apetito disminuido con pérdida ponderal de 4 kg en el último mes. Juicio de realidad alterado. *Insight* parcial.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica general (hemograma, bioquímica y perfil tiroideo), sistemático de orina y tóxicos en orina sin alteraciones reseñables.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide (CIE-10; F20.0).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La paciente ha permanecido ingresada un total de 30 días en la Unidad de Hospitalización Breve. Se ha observado una buena actitud durante estas semanas, sin alteraciones de conducta y con buena predisposición a las recomendaciones médicas. A nivel farmacológico, se ha aumentado clozapina de 150 mg a 400 mg, con buena tolerancia desde el principio y sin incidencias en los controles analíticos periódicos, únicamente con quejas de somnolencia que acabó por resolver con el paso de los días y estreñimiento de aparición tardía.

Se ha observado un distanciamiento emocional franco y encapsulamiento de la clínica delirante, así como cierta disminución de los síntomas negativos, mostrando ilusión y ganas por viajar, visitar museos y otras actividades que le reportaban placer. Así mismo, se ha simplificado el tratamiento con la disminución de clorazepato y paliperidona hasta suspender finalmente.

Dada la mejoría clínica objetivada y tras varios permisos terapéuticos sin incidencias, se decide alta para continuar seguimiento psiquiátrico ambulatorio.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg (1-0-0-3), desvenlafaxina 50 mg (1-0-0), parafina 1 sobre (1-1-1) y lormetazepam 1 mg, si aparece insomnio.

CONCLUSIÓN

Clozapina es considerada el fármaco más eficaz en la esquizofrenia, siendo el tratamiento de elección en aquellas de tipo resistente que presentan una respuesta insuficiente con dos antipsicóticos atípicos.

A nivel receptorial, tiene una acción bloqueante débil sobre receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3 y D5) y un potente efecto sobre el receptor D4, un potente efecto anti-alfa-adrenérgico, anticolinérgico y antihistamínico. Es muy importante conocer los efectos adversos de clozapina, donde destaca la agranulocitosis como efecto adverso más grave, además de somnolencia, alteraciones renales y cardíacas o convulsiones. En los últimos años se ha visto que el íleo paralítico es la complicación más asociada a muertes relacionadas con el fármaco debido a su alta frecuencia y al hecho de pasar inadvertido en muchas ocasiones. En cuanto a las alteraciones metabólicas, se ha visto que es, junto a olanzapina, el antipsicótico que más se asocia a esta complicación.

En el caso de nuestro paciente, nos consta que 3 meses después del alta del último ingreso empezó a hacer seguimiento en consultas de Endrocrinología por hiperglucemia secundaria y leve alteración de los triglicéridos. Sin embargo, en nuestra paciente parece que el empleo de clozapina en monoterapia ha conseguido una estabilización esperanzadora de la enfermedad sin graves efectos secundarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica Nemea®.
- Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. Drug Saf. 2017 Sep 5;40(9):771–81.
- Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Psiquiatr Biológica. Elsevier; 2016 Sep;23(3):87–92.
- West S, Rowbotham D, Xiong G, Kenedi C. Clozapine induced gastrointestinal hypomotility: A potentially life threatening adverse event. A review of the literature. Gen Hosp Psychiatry.2017 May;46:32-37.

Caso 12

Vivero Poveda A

DESCRIPCIÓN

Conozco a este paciente desde hace más de 10 años. Paciente, entrado en la edad madura, con más de 30 ingresos hospitalarios a lo largo de su vida. Desde su adolescencia, había pasado más tiempo rodeado de médicos que de novias y en centros psiquiátricos que de vacaciones.

Su única relación no profesional se circunscribía a sus padres, a los que acusaba de tropelías sobre su persona, de inmiscuirse en sus decisiones para no dejarle ser feliz."Las voces se lo decían". Sentía vivir en una cárcel aprisionado, se revolvía para poder conseguir sus metas personales que, en su familia, solo parecían al alcance de las mujeres, las únicas no afectadas por la enfermedad que se les diagnosticó a ambos hermanos, la esquizofrenia.

A mí como médico en formación, me generaba temor y rechazo. Copaba sistemáticamente las Urgencias, parapetando al residente de turno a la disyuntiva de una toma de decisiones, generalmente compleja, aderezada con gritos y amenazas. Acudía desaliñado, en pie de guerra. Empeñado en no poner las cosas fáciles. Y así, se iban alejando sus sueños de estudiar en la Universidad, de aprender a tocar la guitarra o simplemente de poder disfrutar de unas vacaciones.

Acabé mi periodo de residencia y, tras algunos contratos de bajas y temporalidad, recaí en un Dispositivo de Larga Estancia. Habían pasado varios años desde nuestro último encuentro hasta que, en un pase de guardia, volví a escuchar su nombre.

Sorprendida, oí que la incidencia por la que le nombraban tenía que ver con su resistencia a irse a dormir, imbuido por la lectura de un libro de ciencias naturales que había rescatado del trastero de su casa. Comprobé apellidos y hasta su foto. No había posibilidad de equívoco. Al día siguiente le busqué entre las decenas de pacientes que residen en los pabellones del Centro. Su recuerdo era muy vago, también a mí me costó reconocerle. Mostraba un semblante más calmado, estaba cordial y bromeaba, desprendiendo una calidez que no había visto en él hasta ese momento.

En su devenir, confió en un psiquiatra que pactó con él una pauta de tratamiento que requería un control analítico, clozapina. Y desde entonces, su malestar se había ido atemperando. Disminuyó su percepción de acorralamiento y acoso y esto le permitía empezar a relacionarse con el mundo de una manera novedosa para él. Y comenzó a creer en su rehabilitación.

Tuve el privilegio de observar con asombro sus progresos durante siete años. Había recuperado su instinto para cuidarse y cada vez depender menos de los demás. Ascendía, según el modelo de hogares, con voluntad y paso firme de atleta. Compraba, limpiaba, organizaba su ocio y sus gastos, aconsejaba con bondad a sus compañeros y cocinaba unas tortillas de patata exquisitas. Cierto es que fantaseaba con sueños poco realistas, pero ¿quién no los tiene?

Al abandonar el Centro, pude seguir su camino mediante reportajes y noticias en televisión en las que aparecía explicando esta casi metamorfosis. Un ejemplo de lo que puede ser posible. Para todos.

Como no podía ser de otra forma, consiguió el alta de la Unidad de Cuidados Psiquiátricos Prolongados, volvía a la comunidad, a una mini residencia desde donde muchos podrían haber pensado que no había retorno. Y, como no podía ser de otra forma, por azar o por destino, fue asignado en mi agenda del Centro de Salud Mental.

Nos vemos mensualmente. Me cuenta que sus padres siguen escondiéndole su material de estudio, pero esta vez, con complicidad susurra "es que quieren que me eche novia para darles nietos, pero lo mío son los libros", sonríe.

Caso 13

Blanco Pena TI, Fachal Vázquez D

DESCRIPCIÓN

Mujer que actualmente tiene 19 años.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltera. Mayor de dos hermanas. Estudió hasta 3º de ESO. Convive con los padres y hermana menor.

Antecedentes médico-quirúrgicos: no AMC. No son descritos antecedentes de interés. No intervenciones quirúrgicas.

Hábitos tóxicos: fumadora de 10 cigarrillos/día. En el pasado consumo episódico pero abusivo de alcohol y cannabis.

Antecedentes psiquiátricos: seguimiento en consultas externas de psiquiatría desde los 16 años por presentar clínica psicótica productiva en forma de alteraciones sensoperceptivas (principalmente alucinaciones auditivas). Se instauró tratamiento con antipsicóticos desde inicio de seguimiento con evolución tórpida. A pesar de estar a tratamiento con más de un neuroléptico no se ha conseguido la estabilidad clínica y ha tenido varios ingresos en Unidad de Agudos de Psiquiatría por intensificación de la mencionada productividad psicótica y presencia de voces de tipo imperativo que indicaban defenestración. Como diagnóstico inicial se estableció el de: episodio psicótico agudo (CIE-10; F23.9).

La paciente es descrita por la familia como una chica normal hasta los 14-15 años, cuando comienza el descenso de rendimiento académico asociado a retraimiento social que alternaba con consumo abusivo de alcohol y cannabis. A este respecto la paciente describe presencia ya entonces, de alucinaciones auditivas, que mitigaba con el mencionado consumo tóxico. Progresivo retraimiento, con abandono de amistades y actividades de ocio; reconoce que ello fue promovido por la intensificación de alucinaciones auditivas en forma de voces despreciativas. Posteriormente dichas alucinaciones pasaron a indicarle intencionalidad autolítica, lo cual desembocó en varios ingresos (hasta 4 ingresos en 6 meses) en la Unidad de Agudos de Psiquiatría. A pesar de tratamiento con risperidona, olanzapina, quetiapina, levomepromazina, aripiprazol, etc., solo se consigue un escaso alivio sintomático. Es por ello que se decide inicio de tratamiento con clozapina tras realizar las pertinentes pruebas complementarias.

Con la instauración de dicho fármaco, alivio sintomático en lo referente a la clínica positiva en las primeras semanas de tratamiento y, al alcanzar dosis de 300 mg/día, importante mejoría clínica subjetiva y objetiva que facilitó que la paciente pudiese realizar incluso un módulo-curso sanitario con buen resultado. A destacar que fue preciso descenso de dosis de clozapina a 250 mg/día por enuresis a dosis mayores.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A la exploración psicopatológica, se encuentra consciente y orientada en las tres esferas. Colaboradora e informativa. Manteniendo y centrando atención. Importante productividad psicótica en forma de alucinaciones

auditivas imperativas con marcada angustia acompañante. Fenómenos de lectura e inserción del pensamiento. Perplejidad. Ánimo subdepresivo enmarcado en lo anterior. Además de clínica negativa (apatía, embotamiento, etc.). Referencialidad y suspicacia; ideación delirante de daño y perjuicio, episódicamente se añade ideación de persecución. Insomnio mixto a pesar de tratamiento hipnótico. Hiperorexia con ganancia ponderal. Ideación autolítica con planificación estructurada (defenestración).

Tras inicio de clozapina, atenuación de la mencionada ideación delirante y de la productividad psicótica, lo cual llevó consigo alivio sintomático en la esfera ansioso-depresiva.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizó ECG y analítica de sangre completa, sin hallazgos reseñables en ambos. Durante las primeras 18 semanas se realizó hemograma según lo estipulado sin que se objetivasen alteraciones en ninguna de las tres series.

Actualmente con controles mensuales y sin incidencias.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Aunque inicialmente se estableció diagnóstico de episodio psicótico agudo (CIE-10; F23.9), dada la evolución del cuadro de más de 3 años, la defectualidad adquirida y la clínica descrita se reformula el diagnóstico inicial al de esquizofrenia paranoide (CIE-10; F20.0) por cumplir criterios para este: fenómenos de lectura e inserción del pensamiento, ideas delirantes, alucinaciones auditivas, clínica negativa, etc.

TRATAMIENTO

Antes de la introducción de clozapina el tratamiento antipsicótico era como sigue: paliperidona depot 150 mg/28 días, olanzapina 20 mg/24 h, aripiprazol 10 mg/24 h y levomepromazina 25 mg/24 h. En la actualidad el tratamiento antipsicótico es: clozapina 250 mg/24 h, aripiprazol maintena 400 mg/28 días.

Además de lo anterior a tratamiento con biperideno 4 mg/24 h y lorazepam 1 mg si padece de insomnio.

CONCLUSIÓN

En esta paciente se decidió inicio con clozapina por la evolución tórpida y por la polifarmacia que tenía previamente. Con el mencionado cambio de tratamiento se consiguió disminuir, de forma muy notable, la presencia de efectos adversos y alivio sintomático de productividad psicótica, lo cual llevó a una mejor funcionalidad de la paciente. Tanto la paciente como la familia reconocieron la mejoría, tanto de la clínica positiva como de la negativa, lo cual propició que la paciente pudiese realizar un curso y retomase estudios para finalizar la ESO. Actualmente acude a consulta mensualmente y la evolución es favorable.

BIBLIOGRAFÍA

- Clasificación CIE-10: Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Ed. Médica Panamericana. 2010.

Caso 14

Orellana Rico F

DESCRIPCIÓN

Se trata de un paciente que en la actualidad tiene 50 años de edad y sobre el que se quiere exponer la evolución, especialmente entre 2011 y 2015. Está separado y es padre de tres hijas.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: destacan la dependencia alcohólica en el padre y en uno de sus hermanos, así como cuadros depresivos en dos de sus hermanos. El paciente ocupa el quinto lugar de una fratría de ocho hermanos.

Antecedentes psiquiátricos: el paciente comenzó a presentar alucinaciones visuales, insomnio e ideas delirantes en contexto de consumo de alcohol y LSD en el año 2000 (con 33 años de edad). Dicho cuadro propició un ingreso de 20 días en hospital psiquiátrico privado. Al alta acudió a Alcohólicos Anónimos y suspendió el consumo de tóxicos, excepto el tabaco, y continuó el seguimiento en la red pública de Salud Mental, donde se estableció el diagnóstico de esquizofrenia hebefrénica.

Desde entonces el seguimiento se realizó en su Unidad de Salud Mental Comunitaria de referencia. La evolución era parcialmente satisfactoria en el sentido de no requerir nuevos ingresos hospitalarios y no presentar alucinaciones o ideas delirantes, aunque el resto de los síntomas podía fluctuar en cuanto a presencia e identidad. En general, se mantuvo estable con la combinación de amisulprida 400 mg y ziprasidona 40 mg/día hasta que en 2009 empezaron a aparecer síntomas y conductas tales como perplejidad, reiteraciones en el discurso, insomnio, desorganización conductual, apragmatismo conductual, rigidez, potomanía y movimientos periorales involuntarios y ginecomastia. En ese momento se decidió reducir la dosis de los antipsicóticos que tomaba por presumir efectos adversos de los mismos, de modo que durante 2010 se llegó a estabilizar con dosis de 100 mg al día de amisulprida, al cual se añadió tetrabenazina para los movimientos periorales. Se decidió entonces reducir la dosis de amisulprida a 50 mg y plantear la suspensión de tetrabenazina, pero en 2011 la familia informó de una importante desinhibición e inquietud.

Dado el perfil sintomático y los antecedentes de síntomas extrapiramidales se optó por realizar cambio cruzado a quetiapina hasta 300 mg al día. A partir de entonces, el paciente evolucionó de forma negativa. La inquietud no despareció a pesar de llegar a 500 mg de quetiapina y mantener 100 mg de amisulprida. A principios de 2012 se sumaron lenguaje insultante, temblor, irritabilidad, disminución de autocuidados (se duchaba, pero se ponía la misma ropa sucia durante varios días), inquietud, reiteración, estereotipias y consumo compulsivo de tabaco. Se acordó con el paciente y la familia optimizar el tratamiento con ziprasidona y retirar los demás antipsicóticos para minimizar la polifarmacia y reducir los posibles efectos adversos.

En este punto comenzaron a interferir problemas familiares en relación con la madre y el hermano consumidor de alcohol, con los cuales el paciente vivía; a pesar de una mejoría parcial, no se podía asegurar el cumplimiento del tratamiento, de modo que se optó por simplificar la posología y utilizar olanzapina 10 mg al día. Con esta medicación se encontró más tranquilo, pero aumentó el consumo de tabaco y la ingesta de alimentos y líquidos de forma compulsiva. El aumento de dosis de olanzapina a 20 mg/día y la adición de nuevo de amisulprida no fueron efectivos y se planteó tratamiento con risperidona inyectable de larga duración 25 mg/14 días. Tras esto inicialmente se mostró más relajado y más contenible, de hecho, en consulta permanecía sentado y era capaz de organizar algo más el discurso para decir que estaba mejor

física y mentalmente, e incluso había comenzado a descansar durante el día mediante una pequeña siesta. Sin embargo, aparecieron insomnio pertinaz y potomanía que la familia no pudo contener, de modo que en noviembre de 2012 fue ingresado de forma urgente en la Unidad de Hospitalización. Durante el ingreso (de 9 días de duración) se introdujo clorpromazina en el tratamiento y se retiró amisulprida.

La mejoría parcial durante el ingreso desapareció en la medida en que rápidamente volvió a estar inquieto, rumiador y con aumento del consumo de tabaco y de líquidos, de modo que en diciembre de 2012 volvió a ingresar. Este ingreso duró 4 días y al alta pasó a vivir a casa de una hermana. Por entonces, ya se había planteado la necesidad de incluir al paciente en recurso residencial dependiente de la Fundación Andaluza para la Integración Social del Enfermo Mental. Se ajustó el tratamiento a olanzapina hasta 30 mg/día, pero en abril de 2013 fue ingresado de nuevo por un cuadro de agitación e ingesta compulsiva de agua con edematización en pómulos y en zonas distales. Al alta de este tercer ingreso se introdujo ácido valproico 500 mg como estrategia potenciadora. Esta medida pareció mejorar la hiperingesta de agua, lo cual permitió cierta estabilidad hasta que en julio de 2013 se observó empeoramiento en la potomanía, manierismos, conductas ritualistas y tensión al no poder llevar a cabo ciertos rituales.

En agosto ingresó de nuevo, esta vez por agitación junto con desorganización de conducta (desnudarse en la piscina pública, cruzar la carretera sin previsión). Al alta se aumentó la dosis de ácido valproico a 1000 mg/día y se incluyó clomipramina en el tratamiento. Mientras tanto se seguía avanzando en la solicitud de recurso residencial toda vez que no se consideraba candidato a ingreso en Comunidad Terapéutica. En septiembre de 2013 se produjo un nuevo ingreso. El tratamiento completo al alta consistía en lorazepam 2,5 mg cada 12 horas, ácido valproico crono 1000 mg al día, clomipramina 75 mg al día, olanzapina 30 mg al día y clorpromazina 125 mg al día. En ese momento y ante la evolución se consideró, de acuerdo con el paciente y la familia, la iniciación del tratamiento con clozapina. En primer lugar, se fue aumentando la dosis progresivamente a razón de 25 mg a la semana a la vez que se reducía la de clorpromazina hasta su total suspensión. En ese momento se llegó a 150 mg de clozapina al día y 30 mg de olanzapina al día junto con el resto del tratamiento. Por entonces, ya se empezó a observar al paciente más comunicativo y relajado y con menor número de movimientos periorales y estereotipados, menor consumo de agua, por experimentar menos sequedad de boca y menos sed.

En noviembre, se le observó más relajado, con un discurso más coherente y centrado y más adecuado en su conducta. Se continuó reduciendo olanzapina (5 mg cada 2 semanas) y aumentando clozapina (50 mg cada 2 semanas) hasta que en enero de 2014 el tratamiento consistía en ácido valproico 1000 mg/día, clomipramina 75 mg/día, lorazepam 2,5 mg/12 horas y clozapina 150 mg por la mañana y 250 mg por la noche. Se le iba observando más conectado con el medio, más interesado en las relaciones con la familia hasta el punto de que podían dejar a su cargo a los sobrinos momentáneamente cuando antes era impensable. Por otro lado, era incapaz de sentirse saciado con la comida, de modo que continuaban siendo los familiares quienes ponían un límite en este sentido. Se empezó a reducir lorazepam.

En marzo de 2014, la familia le redujo la dosis de ácido valproico a 750 mg al día, tras lo cual parecía estar más atento a cuestiones personales y con menor consumo de tabaco. Conductualmente era capaz de contenerse en su tendencia a la deambulación si hacía mal tiempo, mientras que antes mantenerlo en casa suponía una gran dificultad para la familia.

En abril de 2014, se refirió febrícula puntual sin alteración de la serie blanca. Sin embargo, hubo elevación de los niveles de GOT (99 UI/l) y GPT (329 UI/l), por lo que se decidió reducir la dosis de ácido valproico a 500 mg. Se repitió la analítica y dado que la elevación de transaminasas pareció más asociada en el tiempo a la introducción de clozapina, se optó por reducirla a 350 mg/día y mantener valproico en 500 mg. Con esta medida las enzimas se normalizaron y mantuvo la buena evolución dentro de sus posibilidades: la familia era capaz de contenerlo en cuanto al consumo de agua, pero necesitaba ayuda para el aseo (secarse); el contacto en consulta era adecuado y por las mañanas era la familia quien lo despertaba y durante el día había recuperado cierta autonomía.

Redujo el consumo de tabaco de 40 a 10 cigarrillos al día y los que fumaba los consumía despacio. El discurso por lo general era bastante coherente y bien hilado. La necesidad de supervisión y la desorganización si no se le controlaban las actividades y los tiempos dedicados a ella permanecían. Finalmente se consiguió

reducir la dosis de ácido valproico a 300 mg/día y la de lorazepam a 2 o 3 mg al día y se volvió a la dosis anterior de clozapina de 400 mg/día.

Desde 2015, el paciente se mantiene aceptablemente estable dentro de su deterioro y no han sido necesarios nuevos ingresos ni cambios en el tratamiento.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Habitualmente el paciente se mostraba en consulta consciente, orientado y parcialmente colaborador. No se observaron alteraciones sensoperceptivas ni ideas delirantes. Era habitual que estuviera inquieto hasta el punto de tener dificultad para permanecer sentado durante la entrevista, de modo que tendía a deambular por el despacho. Así mismo, mantenía movimientos estereotipados personales y de miembros superiores. El discurso tendía a ser pobre y perseverante. Funcionalmente precisaba de supervisión y contención por parte de la familia.

En el momento de la primera descompensación y en las sucesivas ocasiones en que recayó sintomáticamente destacaron síntomas como perplejidad, insomnio, inquietud e incluso agitación, apragmatismo, desorganización conductual y mayor necesidad de supervisión, deambulación con riesgo para su integridad física, potomanía e hiperorexia. Aumento del consumo de tabaco, lenguaje insultante, obsesiones y rituales. Estos síntomas cambiaron mínimamente con las sucesivas modificaciones del tratamiento hasta la inclusión de clozapina. Tras esta medida al paciente se le observó más relajado, con mayor capacidad de autocontención, con un discurso más organizado y mejor hilado, con ampliación de intereses más allá de sus conductas ritualizadas, con disminución de los movimientos estereotipados.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La necesidad de supervisión y de control por parte de la familia del consumo de tabaco, comida y bebida continuó, si bien la ansiedad del paciente por estos consumos se redujo notablemente.

Los hemogramas de control, las determinaciones de parámetros bioquímicos y las pruebas de imagen fueron normales, excepto por la mencionada elevación transitoria de enzimas hepáticas que posteriormente se normalizaron.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

A lo largo de la evolución, se mantuvo el diagnóstico de esquizofrenia. En cuanto al subtipo, el paciente cumplía algunos criterios de esquizofrenia hebefrénica (afectividad superficial, comportamiento errático, vacío, irresponsable e imprevisible, manierismos) y catatónica (excitación). La excitación no se consideró propia de un episodio maníaco y los síntomas obsesivos no reunían criterios diagnósticos de trastorno obsesivo-compulsivo; ambos fenómenos se consideraron encuadrados dentro de la propia sintomatología esquizofrénica.

TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento, se ensayaron los siguientes antipsicóticos a las dosis diarias totales indicadas: amisulprida 400 mg, clozapina 400 mg, levomepromazina 125 mg, olanzapina 30 mg, quetiapina 500 mg, risperidona (25 mg/14 días) y ziprasidona 160 mg. Como adyuvantes al tratamiento se utilizaron benzodiacepinas a dosis bajas (generalmente lorazepam hasta 5 mg al día y, puntualmente, clonazepam hasta 2 mg al día) y ácido valproico hasta 1000 mg al día. Se utilizó clomipramina para el tratamiento sintomático de los fenómenos obsesivos y compulsivos.

El tratamiento de mantenimiento consistió en ácido valproico 300 mg al día, clomipramina 75 mg al día, clozapina 400 mg al día y lorazepam 2-3 mg al día.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con clozapina está indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento, entendiendo por resistencia la ausencia de mejoría clínica satisfactoria a pesar de haber utilizado como mínimo dos tratamientos diferentes con antipsicóticos incluyendo un antipsicótico atípico a las dosis adecuadas y durante el tiempo adecuado. Sin embargo, en casos resistentes es habitual que el uso de clozapina se demore o no se llegue a utilizar en pacientes en los que sería potencialmente útil, bien por el riesgo de efectos adversos, por la necesidad de controles hematológicos o por otras cuestiones.

El poco uso puede estar relacionado con que los resultados de revisiones recientes no sean del todo concluyentes y con que no se hayan podido concretar las dosis. En este paciente se utilizaron los antipsicóticos mencionados a las dosis referidas, por lo que bien podría haberse considerado resistente al tratamiento antes de haber utilizados varios de ellos. A pesar del tiempo de evolución y del perfil sintomático, lo cual podía hacer presumir un escaso beneficio potencial, el paciente se benefició del cambio de tratamiento en la medida en que las alteraciones conductuales mejoraron notablemente.

Otras cuestiones de interés pueden girar en torno a los efectos adversos de los tratamientos. El paciente presentó ginecomastia y extrapiramidalismos que se corrigieron con los cambios de antipsicóticos, pero la potomanía al principio presuntamente relacionada con la toma de algunos fármacos concretos no desapareció con sucesivos cambios de tratamiento, por lo que finalmente se consideró más bien asociada a la sequedad de boca, efecto adverso común a varios antipsicóticos.

Los ingresos del paciente le producían una rápida mejoría sintomática sin apenas cambios de tratamiento y esta mejoría no se mantenía al alta. Como se pudo analizar *a posteriori*, el "factor terapéutico" más importante durante los ingresos fue la propia contención que proporcionaba la Unidad de Hospitalización (en cuanto a personal, normas y organización de la estancia durante el ingreso), algo con lo que el paciente no contaba en su domicilio. En la medida en que el tratamiento se modificó y también cambiaron ciertas cuestiones familiares, se pudo asistir a una mejor evolución de la situación.

BIBLIOGRAFÍA

- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Leucht S. Clozapina *vs.* otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2010 Nov 10;(11):CD006633.
- OMS. CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el Diagnóstico. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1992.
- Subramanian S, Völlm B, Huband N. Dosis de clozapina para la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2017 Jun 14;6:CD009555.
- Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC Psychiatry 2014;14:102.

Caso 15

Romero Jiménez R

DESCRIPCIÓN

Paciente de 28 años que ingresa de forma voluntaria desde Urgencias por descompensación de su esquizofrenia.

ANTECEDENTES

Se trata de un paciente que ingresa por primera vez, nueve años antes del actual episodio, por cuadro psicótico, con dos reingresos ese mismo año (el primero por abandono de medicación y el segundo por retomar el consumo de cannabis). Posteriormente, otro ingreso, ocho años antes del actual, por misma clínica. Nuevo ingreso hospitalario cinco años antes del actual, desde entonces en seguimiento por programa de primeros episodios psicóticos hasta dos años antes del episodio actual, cuando es remitido a consultas de Salud Mental. Su adherencia al tratamiento ha sido errática. Previamente se han ensayado varios tratamientos (aripiprazol y risperidona inyectables) que ha abandonado por efectos secundarios. Actualmente en tratamiento con olanzapina 20 mg/día. En los últimos años, ha mantenido consumo de cocaína alrededor de tres veces por semana, THC de forma ocasional y OH en los fines de semana. Tabaquismo de una cajetilla al día.

SITUACIÓN ACTUAL

El paciente comenta que lleva años con estabilidad clínica en la que, aun así, presentaba sintomatología psicótica fluctuante en relación con consumo de tóxicos, pero que controlaba con una buena adherencia al tratamiento antipsicótico. Sobre esa base, tres meses antes del ingreso, comienza a trabajar en un empleo de limpieza que implica madrugar, por lo que abandona la medicación, olanzapina, por la somnolencia que le generaba. Sí continúa con el consumo de cocaína. Se produce entonces una recaída franca de su cuadro psicótico pese a que retoma la medicación alrededor de tres semanas antes del ingreso y deja de consumir cocaína y cannabis un mes antes de acudir a Urgencias. Su madre comenta que lleva un mes sin salir de casa, muy angustiado y con miedo, interpretando los ruidos normales de los vecinos y de la calle.

Ingresa en Unidad de Agudos donde se reintroduce su tratamiento habitual con buena tolerancia y mejora progresivamente su manejo conductual, llegando a encontrarse tranquilo, abordable y colaborador, sin llegar a criticar el delirio, pero con mucha menor repercusión emocional. Se realizan salidas con éxito cada vez más lejos del hospital. En vista de la mejoría se decide alta con cita próxima en Salud Mental. Sin embargo, una semana después del alta regresa a Urgencias acompañado de su madre que asegura que lleva la práctica totalidad del tiempo desde el alta encerrado en casa fumando y suspicaz. Volvemos a ingresar, esta vez con la intención de cambio de medicación a clozapina, en vista de que su tratamiento anterior, incluso con la certeza de estar tomándolo correctamente, es suficiente para hacer remitir el cuadro delirante del paciente. Se inicia escalada progresiva de clozapina durante su estancia en la Unidad de Agudos, llegando a 250 mg/día, sin haberse alcanzado aún el umbral adecuado, según los niveles, por lo que se remite a Media Estancia para ajuste de tratamiento y consolidación de la mejoría lograda.

Actualmente, ingresado en Hospital de Media Estancia Psiquiátrica, ajustándose clozapina 300 mg/día última dosis administrada con buena tolerancia y aparentemente, resultados, habiéndose atenuado la intensidad del delirio, aunque es pronto para hablar de éxito al no haberse realizado aún salidas al domicilio.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Al ingreso se muestra muy angustiado, aunque colaborador. Expresa ideación delirante de vigilancia y perjuicio ("me van a matar", "me quieren ver hundido", "me controlan el móvil y el ordenador, y hay cámaras en mi casa porque saben todos mis movimientos y lo que hago, les oigo hablar de mí"). Alucinaciones auditivas en segunda y tercera persona, amenazantes y comentadoras. Interpretaciones delirantes ("en la TV hablan de mí. En el programa Zapeando"). Repercusión conductual importante (lleva un mes sin salir de casa, tiene cuchillos guardados en la habitación para defenderse). Nulo *insight*. Ideas de desesperanza y muerte, pero no suicidio. Insomnio de conciliación. Hiporexia con pérdida de peso.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Bioquímica y hemograma sin alteraciones destacables, TC craneal previo normal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide conocida.

TRATAMIENTO

Se han ensayado varios tratamientos que ha habido que suspender debido a los efectos secundarios, estabilizándose finalmente con olanzapina. Sin embargo, tras la última descompensación olanzapina se muestra insuficiente para hacer remitir el cuadro psicótico, siendo necesario cambio de antipsicótico y considerando clozapina como la mejor opción. Actualmente toma clozapina 300 mg/día y, a falta de realizar salidas al domicilio, con resultados prometedores.

CONCLUSIÓN

Me parece un caso interesante, no por lo novedoso o excepcional del caso sino por el contrario, por ser un buen ejemplo de una de las más claras indicaciones de clozapina, la de ser el fármaco de referencia cuando otras opciones han fallado.

En el caso del paciente que nos ocupa se había ensayado aripiprazol, risperidona y olanzapina, habiendo sido esta última efectiva durante un largo periodo, pero mostrándose incapaz de hacer remitir la sintomatología del paciente durante el último ingreso.

Recurrimos a clozapina con buena tolerancia y resultados prometedores hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sadock BJ, Alcott Sadock V, Ruiz P. Sinopsis de psiquiatría (11º ed). España. Lippincott Williams and Wilkins. Wolters Kluwer Health; 2015.
2. Zarranz Imiridalzu JJ. Neurología (5º ed). España. Elsevier; 2013.
3. OMS. CIE 10. España. Meditor; 1992.

Caso 16

Pírez Mora G, Cabrera C

DESCRIPCIÓN

Se trata de un varón de 49 años, con diagnóstico de esquizofrenia paranoide F20.0 (según criterios de la CIE-10) de más de una década de evolución.

ANTECEDENTES

Antecedentes médico-quirúrgicos: sin alergias medicamentosas conocidas. Niega antecedentes médicos y quirúrgicos de interés.

Hábitos tóxicos: fumador habitual de 1 paquete de cigarrillos al día. Además, es exconsumidor de múltiples tóxicos (alcohol, cannabis, cocaína, etc.), manteniéndose en abstinencia durante un periodo de tiempo muy prolongado.

Antecedentes psiquiátricos: durante el desarrollo de su enfermedad, ingresó en la Unidad de Internamiento Breve (UIB) en numerosas ocasiones hasta el año 2004. Posteriormente se ha mantenido psicopatológicamente estable, realizando un adecuado seguimiento a nivel ambulatorio en su Unidad de Salud Mental (USM) de referencia, sin requerir ningún ingreso en la Unidad de Internamiento Breve (UIB) en los siguientes años.

ENFERMEDAD ACTUAL

En los últimos doce meses, el paciente ha sido ingresado en múltiples ocasiones en la UIB (un total de 6 reingresos precoces tras las respectivas altas hospitalarias). El principal factor precipitante ha sido la separación sentimental de la madre de su hijo. Este hecho ha conllevado numerosas consecuencias, destacando:

- Cambio de vivienda habitual (ahora ha vuelto a convivir con sus progenitores).
- Reinicio del consumo abusivo de alcohol.
- Una más que manifiesta toma errática del tratamiento psicofarmacológico pautado.

Todos estos factores, en conjunto, han conllevado un estado reiterativo de sucesivas descompensaciones clínicas.

Al alta del último ingreso hospitalario en la UIB, se revisó el tratamiento pautado con el paciente y sus familiares, objetivando que tanto el paciente como sus familiares no comprendieron adecuadamente la pauta prescrita de clozapina. Esto conllevó que la ingesta de dicho antipsicótico fue menor de lo requerido (durante unas 3 semanas tomó la mitad de la dosis prescrita de clozapina).

Es en este contexto cuando reajusto la dosis de clozapina a 400 mg/día y solicito al servicio de Farmacología una determinación urgente de los niveles de clozapina en sangre, para poder ajustar la dosis en dependencia de los resultados, y así intentar revertir la incipiente descompensación psicótica. La argumentación para rechazar la determinación analítica, a pesar de mi descripción clínica en la solicitud (“Solicito determinación de nivel de clozapina tras ingreso reciente en UIB y consecuente ajuste de dosis”), por parte de dicho Servicio de Farmacología fue: “Determinación realizada un mes antes”.

A pesar de los numerosos intentos llevados a cabo, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario, para intentar yugular dicha situación de descompensación psicopatológica ya instaurada, fue inevitable ingresar nuevamente al paciente en UIB.

En el contexto previamente referido, fue imposible controlar este último episodio de descompensación psicótica a pesar de haberse detectado e identificado los principales factores precipitantes (separación sentimental y toma errática del tratamiento), siendo uno de ellos fácilmente corregible. Por ello, ingresó nuevamente (por 7ª vez en el último año) en la UIB.

A pesar de haberse mantenido estable durante más de una década debido a las dificultades para conseguir su estabilidad clínica necesaria y el evidente desbordamiento familiar, ha sido solicitada su derivación a una Unidad de Media Estancia.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Al examen mental previo al ingreso en la UIB destacaba el aumento de la presión del habla, importante labilidad afectiva con llanto y cierta desinhibición sexual. Reconoce haber amenazado de muerte a un vecino de su localidad. Discurso tendente a la minimización de signos de descompensación, intentando ocultar signos y síntomas, si bien finalmente verbaliza ideación delirante de perjuicio en relación con familiares y megaloide "yo soy Jesús, el hijo de Dios". Asimismo, refiere fenómenos de difusión del pensamiento. Juicio de realidad mermado.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

El tratamiento actual en la UIB es: biperideno retard 4 mg (1-0-0), clozapina 100 mg (1-1-3), clozapina 200 mg (0-0-1), clozapina 25 mg (0-0-3), ácido valproico crono 500 mg (0-0-2), clonazepam 2 mg (0-0-0 5), palmitato de paliperidona 150 mg 1 ampolla cada 28 días.

CONCLUSIÓN

Ante cualquier episodio de descompensación psicótica, deberemos tener en consideración siempre como una importante y frecuente causa, la toma errática del tratamiento antipsicótico.

Clozapina es el único antipsicótico que permite la determinación de niveles en sangre, pudiéndose objetivar así si el paciente está tomando o no dicho tratamiento y poder llevar a cabo un ajuste de dosis totalmente personalizado.

BIBLIOGRAFÍA

- Subramanian S, Völlm BA, Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 Jun 14; CD009555.

Caso 17

Fernández Miranda JJ

Algunos estudios han mostrado la relación entre la concentración plasmática, la duración del tratamiento y la respuesta clínica de los antipsicóticos, entre ellos clozapina. No obstante, la relación entre dosis y niveles plasmáticos está aún por aclarar siendo muchos los factores que pueden incidir en ella. Uno de ellos puede ser la condición de metabolizador ultra rápido (MUR), que puede explicar la "resistencia" de algunos pacientes a la medicación antipsicótica. Los niveles terapéuticos de clozapina se han establecido generalmente entre 100-700 ng/ml y los de norclozapina entre 25-350 ng/ml. La medida habitual de estos niveles puede orientar las dosis necesarias para la efectividad clínica y hacer sospechar que podemos encontrarnos ante metabolizadores ultrarápidos.

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: varón de 38 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide desde los 22. Consumidor habitual de cannabis.

Antecedentes familiares: un hermano con esquizofrenia paranoide; otro con dependencia de opiáceos; un tío con probable trastorno bipolar.

Antecedentes psiquiátricos: se encuentra en tratamiento desde su diagnóstico con diferentes antipsicóticos (haloperidol, flufenazina i.m, risperidona oral e i.m. quincenal, olanzapina, aripiprazol), varios de ellos a dosis por encima de ficha técnica y en combinación. También tratado en diferentes dispositivos rehabilitadores (Hospital de Día, Comunidad Terapéutica), en donde toma la medicación con supervisión. A pesar de ello, la evolución es tórpida, y con múltiples ingresos en la Unidad Hospitalaria de Agudos. En estos años la productividad psicótica se mantiene, con alucinaciones auditivas, difusión del pensamiento y delirios de perjuicio, en ocasiones llevándole a la heteroagresividad. Tampoco remiten claramente las temáticas delirantes de características paranoides, místicas y megalomaníacas. Muy interpretativo. Por temporadas, consumo habitual de cannabis y ocasional de estimulantes, con graves alteraciones conductuales e incremento de productividad psicótica. No obstante, relativa conciencia de enfermedad.

TESTS

NAMC. Sin patologías somáticas de interés. Fumador de 20 cigarrillos/día.

Hemograma, bioquímica y electrocardiograma normales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Derivado al Centro de Tratamiento Integral (CTI) (Programa de Trastornos Mentales Graves del Área) en febrero de 2016, se incorpora al Hospital de Día, además de realizar actividades ocupacionales en una ONG y posteriormente formativo-laborales. Al inicio está en tratamiento con olanzapina 40 mg/día, moderadamente estabilizado clínicamente (persiste temática delirante de perjuicio y ocasionales automatismos mentales).

Respecto al tratamiento, refiere que le "viene bien" al estar más tranquilo y sin angustia, pero le propicia sedación matutina, que resuelve consumiendo importantes cantidades de cafeína.

Se cambia progresivamente olanzapina por clozapina hasta 800 mg/día, lográndose relativa mejoría de los síntomas positivos y mayor adecuación conductual. No obstante, los niveles plasmáticos apenas llegan a los 100 ng/ml siendo la toma de clozapina supervisada en el CTI de lunes a sábado. Por ello, se incrementan la dosis progresivamente hasta los 1100 mg/día lográndose niveles alrededor de 400 ng/ml de clozapina y de 185 ng/ml de norclozapina. Se disminuye posteriormente a 1000 mg/día, estabilizándose los niveles alrededor de 300 ng/ml de clozapina y 100 ng/ml de norclozapina. Su traslación a la situación clínica es evidente: disminuye la productividad psicótica, restringiéndose a ocasionales interpretaciones y rotulación paranoide del entorno, de lo que hace crítica. Normalización conductual y mantenimiento de actividades de ocio (en el CTI y en la comunidad) y formativo-laborales con aprovechamiento. Mantiene una relación de pareja estable, y tras años de residir en dispositivos rehabilitadores de media-larga estancia y pisos supervisados, vive con uno de sus hermanos y últimamente ha empezado a convivir con su pareja. Mantiene buena adherencia al tratamiento farmacológico y al rehabilitador en CTI, con conciencia de enfermedad. Apenas muestra efectos secundarios con clozapina: leve sedación matutina, hipotensión ortostática con frecuencia cardiaca algo elevada y tensión arterial en límites normales. No tiene disfunción sexual como con anteriores antipsicóticos, lo que valora mucho al mantener la relación afectiva estable por primera vez en su vida.

CONCLUSIÓN

La monitorización de los niveles plasmáticos de clozapina permite ajustar la dosis necesaria para conseguir la efectividad esperada con ella. Esto es importante en pacientes con esquizofrenia calificados como "resistentes" a los tratamientos antipsicóticos, que pueden ser MUR y precisar, por tanto, dosis más elevadas que las indicadas en ficha técnica, incluidas las de clozapina. Aunque se han planteado estrategias de aumento de los niveles de clozapina incorporando otros fármacos que inciden en su metabolización, parece más lógico intentar subir la dosis de la propia clozapina por encima del rango habitual, evitando así los posibles efectos secundarios de un nuevo fármaco y las dudas sobre su cumplimiento. El caso descrito muestra cómo esta estrategia propició una estabilidad clínica y un razonablemente alto funcionamiento en un paciente relativamente joven, "cronificado", previamente multitratado e institucionalizado, y que probablemente es un metabolizador ultrarápido.

BIBLIOGRAFÍA

- Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, *et al.* Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. Schizophr Res. 1998;32(2):93-99.
- Kane JM, Correl CU. The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2016 Mar;73(3):187-8.
- Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. Eur Neuropsychopharmacol 2012; 22(3): 165-82.
- Rajkumara AP, Poonkuzhali B, Kuruvilla A, Jacob M, Jacob KS. Clinical predictors of serum clozapine levels in patients with treatment-resistant schizophrenia. International Clinical Psychopharmacology 2013;28(1):50–56.
- Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: A Quantitative Literature Review. Schizophr Bull 2012; 38(5): 1003-11.

Caso 18

Martínez Molina I, Caballero González MA

DESCRIPCIÓN

Mujer de 47 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: destacan diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y obesidad con hábitos de vida sedentarios. Hábito tabáquico activo, sin consumo actual de otros tóxicos (historia de consumo de alcohol y otros tóxicos en su juventud por lo que estuvo en tratamiento en CPD).

Antecedentes familiares: numerosos antecedentes familiares de patología psiquiátrica. Padre con esquizofrenia, madre con trastorno afectivo bipolar, hermana con esquizofrenia, hermano con trastorno afectivo familiar. Hija con patología psiquiátrica en proceso TMG.

Antecedentes psiquiátricos: la enfermedad psiquiátrica de la paciente debuta con 17 años, coincidiendo con el fallecimiento de un abuelo con el que estaba muy unida. La clínica inicial es catalogada como un episodio depresivo comórbido con el consumo de tóxico, que determinaría la derivación de la paciente al CPD. Tras 4 años de seguimiento se inicia la clínica psicótica con predominio de insomnio e ideas extravagantes, tras lo que se deriva a una Unidad de Salud Mental Comunitaria.

Con 29 años, ingresa por primera vez en la Unidad de Hospitalización de Salud Mental y con 31 años se deriva por primera vez a una Comunidad Terapéutica. Durante este período destaca la presencia de abundante clínica delirante-alucinatoria de temática variada, así como sintomatología negativa, con escasa respuesta a tratamiento y una elevada interferencia en su vida diaria. Bastante inconstante en el seguimiento de los programas de Comunidad Terapéutica y con poca adherencia al dispositivo. Nula conciencia de enfermedad.

Tras el primer año de Comunidad Terapéutica se consigue que resida en un piso de la red FAISEM. No obstante, reside en él solo durante algunos meses a causa de problemas de convivencia derivados de la psicopatología activa de la paciente. Ante la mala respuesta a distintos tratamientos farmacológicos y su situación clínica, inicia con 34 años tratamiento con clozapina, lo que consigue que la clínica positiva comience a remitir, cierta mejora en la clínica negativa, adquiera conciencia de enfermedad, se muestre más participativa en las actividades de Comunidad Terapéutica y aumente su interés por un proyecto de futuro.

Concluye su primera estancia en la Comunidad Terapéutica con 35 años, regresando al domicilio familiar. Desde entonces la paciente ha presentado algunos síntomas positivos leves que no interfieren con su vida diaria y de los que hace crítica, exceptuando episodios puntuales de descompensación relacionados con cambios importantes en la dinámica familiar, especialmente en relación a la psicopatología de la propia familia.

Con 44 años ingresa en Unidad de Hospitalización de Salud Mental tras la muerte de su hermana y descompensación psicopatológica de sus familiares presentando la paciente desorganización conductual, insomnio y abandono de medicación. Derivada de nuevo a Comunidad Terapéutica como medida de protección emocional tras concluir hospitalización, sin que estuviera presente una descompensación franca de la paciente.

A los 45 años la paciente se traslada a una Casa Hogar donde reside hasta el momento actual. Con 46 años concluye su permanencia en Comunidad Terapéutica, estando en la actualidad en seguimiento por su Unidad de Salud Mental Comunitaria.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En los episodios de descompensación, predominio de sintomatología alucinatorio-delirante, con variedad de contenidos poco estructurados: perjuicio, megalomanía, mesiánicos y posesión. En la esfera sensoperceptiva fenómenos alucinatorios auditivos y cenestésicos. Apatía, abulia. Discurso tangencial, con bloqueos verbales y aumento de latencia de respuesta. Conductas desorganizadas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Bajo control analítico desde la instauración de clozapina, con controles bimensuales en el momento actual. Destaca la presencia de dislipemia en tratamiento ya documentada en 2010. En el último control analítico triglicéridos 369 mg/dl, colesterol total 183 mg/dl, HDL 39 mg/dl y LDL 77 mg/dl. Sin otras alteraciones analíticas de interés. No alteraciones de la serie leucocitaria reseñables durante el tratamiento con clozapina.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Respecto al diagnóstico diferencial, a pesar de que el cuadro debutara con clínica depresiva, la evolución y la sintomatología establecida reúnen claros criterios de esquizofrenia sin que estuviera presente una clínica afectiva que justificara otro diagnóstico. La principal duda diagnóstica estaría circunscrita a los distintos subtipos de esquizofrenia, especialmente respecto a la esquizofrenia hebefrénica en relación a la desorganización conductual y verbal de la paciente en el contexto de las descompensaciones psicopatológicas. No obstante, el predominio de clínica delirante-alucinatoria apunta al diagnóstico de esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

En la actualidad en tratamiento psicofarmacológico con clozapina 200 mg 1/12 h, risperidona 3 mg 1/8 h, lormetazepam 2 mg ½ al acostarse, lorazepam 1 mg a demanda si ansiedad. Además, en tratamiento con fenofibrato 145 mg 1/24 h y metformina 850 mg 1/12 h.

CONCLUSIÓN

En el momento actual, la paciente reside en la Casa Hogar con buena capacidad de convivencia y donde está bien adaptada. A pesar de haber sufrido pérdidas familiares recientes (en el último año fallecen hermana, hermano y madre), la paciente se mantiene estable psicopatológicamente. Escasa sintomatología positiva, con conciencia de enfermedad y sin interferencia en su vida diaria. Bien conservada afectivamente. Conserva el seguimiento por parte de su Unidad de Salud Mental Comunitaria.

Podemos concluir que este caso sirve como ejemplo de los cambios drásticos que puede sufrir la evolución de los pacientes con esquizofrenia refractaria a tratamiento al introducir clozapina. El estrecho control hematológico del que precisan estos pacientes y la posibilidad de un secundarismo grave, como agranulocitosis, pueden constituir factores que desanimen al facultativo para emplear dicho fármaco. No obstante, la eficacia de clozapina y su perfil de efectos secundarios justificaría su uso en determinados pacientes diana. Igualmente, cabe destacar la eficacia sobre cierta sintomatología específica asociada habitualmente a la esquizofrenia (así como a otras patologías psiquiátricas), como es la agresividad, las tendencias autolíticas, o la clínica psicótica que se asocia a trastornos del movimiento tipo parkinsonismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Aldazy JA, Vázquez C. Esquizofrenia: Fundamentos psicológicos y psiquiátricos de la Rehabilitación. Siglo Veintiuno de España Editores. S.A. Madrid. 1996.
- Elizagarate E, Sánchez P, Ezcurra J. La esquizofrenia refractaria. General psy. 2011.
- Liberman RP. Rehabilitación integral del enfermo mental crónico. Barcelona. Martínez Roca. 1993.
- Pastor A, Blanco A, Navarro D. Manual de Rehabilitación del Trastorno Mental Grave. Editorial Síntesis. Madrid. 2010.
- Stahl SM. Psicofarmacología esencial de Stahl. 4 Ed. UNED. 2015.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 12 Ed. Wiley Blackwell. 2015.
- Volker Roder, Brenner HD, Hodel B. Terapia integrada de la esquizofrenia. ED. Autor Editor. 2006.

Caso 19

Casas Gómez MC, Gotor Sánchez-Luengo F

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que afecta aproximadamente al 1% de la población adulta, siendo la medicación antipsicótica el principal tratamiento. Pero aproximadamente el 30% de los pacientes obtiene poco beneficio de los fármacos antipsicóticos estándar. Los adultos con esquizofrenia que no responden favorablemente a múltiples ensayos de antipsicóticos se considera que tienen una enfermedad "resistente al tratamiento". La primera opción terapéutica en la esquizofrenia resistente al tratamiento es clozapina[1,2]. Aunque los inicios de clozapina no fueron fáciles, ya que un fármaco conocido por producir agranulocitosis y convulsiones no iba a ser aprobado fácilmente por la Food and Drug Administration (FDA). No fue hasta mediados de los años ochenta, a los pocos meses de la publicación de un ensayo clínico del fármaco en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, dirigido por John Kane en Hillside Hospital en Glen Oaks Nueva York[3], cuya metodología rigurosa del estudio proporcionó un punto de referencia para la investigación psicofarmacológica subsiguiente, cuando clozapina recibió la aprobación de la FDA, una década después de su aparición[1].

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso clínico de un paciente varón de 32 años.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: el paciente convive con su familia, es el tercero de cuatro hermanos. Solo el mayor de los hermanos es casado y vive de forma independiente, con hija de 5 meses. La segunda de los hermanos es madre soltera con hija de 5 años y convive también en el domicilio, además del menor de los hermanos, soltero. El contacto con la familia es mínimo por las características del paciente, que vive el contacto interpersonal con miedos, que le llevan a un aislamiento social y familiar importante. Asimismo, se observa una alta emoción expresada en la familia, sobre todo la madre y dificultades para poner límites. Realizó Graduado Escolar y FP1 Rama Electricidad, según refieren con buenas calificaciones. Tiene reconocida una invalidez permanente.

Antecedentes médicos: accidente de tráfico en 1996 con diversas fracturas y traumatismo craneoencefálico con pérdida de conocimiento. Padece como secuela un acortamiento en su miembro inferior izquierdo.

Hábitos tóxicos: consumo ocasional de alcohol. Antecedentes de consumo de THC, llevando más de 10 años abstinente. Consumo de cafeína y tabaco.

Antecedentes psiquiátricos: su primer contacto con la Unidad de Salud Mental Comunitaria (USMC) data de 1997, donde acude presentando un síndrome delirante-alucinatorio de tres meses de evolución. Inicialmente, el cuadro venía caracterizado por alucinaciones auditivas masivas, pérdida de los límites del yo y fenómenos de influencia. Se diagnostica de una esquizofrenia paranoide y mantiene seguimientos regulares en la USMC, aunque con una dudosa adhesión terapéutica. En el 2001, tiene lugar el primer y único ingreso hospitalario, tras el cual se reorienta como un trastorno esquizoafectivo, debido a la sintomatología maniforme que presentó durante el ingreso. Desde dicho alta, los seguimientos en la USMC han sido regulares; sin embargo, a pesar de que se atenúa la clínica positiva, se desarrolla un intenso cuadro defectual. En el 2008, es derivado al Hospital de Día con los objetivos de disminuir el impacto de la sintomatología psicótica, aumentar la red social y estimular las actividades ocupacionales-laborales. Permanece, aproximadamente, 15 meses en dicho dispositivo donde se constatan numerosas dificultades por parte del paciente para trabajar en las áreas descritas, así como trabajar con la familia. Al alta se vuelve a reorientar el cuadro como una esquizofrenia paranoide y se recalca la necesidad de continuar insistiendo en la incorporación del paciente a actividades formativo-ocupacionales.

TESTS

A la exploración psicopatológica se encontraba consciente y orientado auto y alopsiquicamente. Colaborador en la entrevista. Entre las alteraciones afectivas encontramos un afecto inapropiado y ansiedad psicótica, fundamentalmente. Entre los síntomas positivos activos: conciencia de significación anormal, alucinaciones auditivas y, posiblemente, fenómenos de influencia. La clínica defectual es aplastante: aislamiento social, alogia, abulia y embotamiento afectivo. A nivel funcional el paciente no es autónomo para el manejo del tratamiento, este es controlado por su madre. En las actividades básicas de la vida diaria presenta dificultades; en la movilidad en la comunidad, en el manejo del dinero, en actividades relacionadas con el mantenimiento de sus pertenencias y entorno, siendo su madre la que se ocupa de todas ellas. Insomnio yugulado farmacológicamente. Ingesta escasa con apetito disminuido, aunque abundante en grasas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia residual. (CIE-10 F20.05).

TRATAMIENTO

El dato relevante del cuadro es el importante aislamiento social del paciente, que está motivado por tres circunstancias: como parte de una sintomatología defectual, como consecuencia de una sintomatología positiva persistente y como resultado de una evitación activa de tipo fóbico, de origen más caracterial. Todo ello ha provocado el reiterado fracaso en los intentos de movilización del paciente y en el trabajo en las áreas lúdico-ocupacionales y formativas. Es por ello que tras realizar tratamiento con distintos antipsicóticos con escasa mejoría de los síntomas positivos, se decide el inicio de tratamiento con clozapina.

CONCLUSIÓN

Estudios recientes sugieren que la percepción de la calidad de vida no puede predecirse por los niveles de función cognitiva entre las personas con esquizofrenia, si bien, diferentes estudios han atribuido el bienestar del paciente a diferentes dominios de síntomas en la esquizofrenia, incluyendo la gravedad de los síntomas negativos, los síntomas positivos y los síntomas depresivos. En comparación con otros fármacos antipsicóticos de segunda generación, el tratamiento con clozapina se ha asociado con mayores niveles de bienestar general en la esquizofrenia[4].

BIBLIOGRAFÍA

1. Manu P, Grudnikoff E. Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia. Am J Ther. 2016;23(5):e1133-4.
2. Sepede G, Di Iorio G, Spano MC, Lorusso M, Sarchione F, Santacroce R, *et al.* A Case of Resistant Schizophrenia Successfully Treated With Clozapine/Long-acting Injectable Aripiprazole Combination: Clin Neuropharmacol. 2016;39(6):322-4.
3. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry. septiembre de 1988;45(9):789-96.
4. Brown JEH, Mezquida G, Fernandez-Egea E. Well-being in clozapine-treated schizophrenia patients: The significance of positive symptoms. Compr Psychiatry. 2016;68:140-6.

Caso 20

Castillo Urbano S

La esquizofrenia refractaria o resistente se define como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria a pesar de haber utilizado, como mínimo, dos tratamientos antipsicóticos diferentes, incluyendo un antipsicótico atípico, a las dosis adecuadas y durante el tiempo adecuado[1]. La alternativa farmacológica es clozapina, que ha demostrado ser eficaz en pacientes resistentes al tratamiento con antipsicóticos de primera generación, y en aquellos que no toleran los efectos adversos extrapiramidales de los mismos, especialmente la discinesia tardía[2, 3].

A continuación, se expone un caso clínico a propósito de la instauración de clozapina en un paciente con esquizofrenia resistente.

DESCRIPCIÓN

Se trata de un varón de 43 años, que cambia de terapeuta y conozco cuando acude urgente al Equipo de Salud Mental por reagudización de cuadro psicótico.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero, sus padres se separaron cuando él tenía unos 17 años, desde entonces ha convivido con su madre, la cual padece un trastorno mental severo, y su hermana menor, la cual constituye el único soporte familiar sano. Dada la relación sobreprotectora y de dependencia con la madre que dificultaba la adquisición de unos hábitos sanos y autónomos dentro de sus capacidades, y a su vez, la dificultad para el control conductual del paciente, desencadenando situaciones de violencia física ante conflictos cotidianos, desde hace un año el paciente se encuentra residiendo en un dispositivo para la integración social de pacientes con enfermedad mental.

Antecedentes médico-quirúrgicos: no cuenta con antecedentes médicos de interés, no presenta hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas.

Antecedentes psiquiátricos: el paciente padece una esquizofrenia paranoide. Inicia la enfermedad en 1992, manteniéndose durante 2 años encerrado en su domicilio. Tras un ingreso hospitalario en 1994, inicia seguimiento ambulatorio en Salud Mental, evolucionando el cuadro hacia la cronificación de su patología psiquiátrica, con grandes déficits en casi todas las áreas funcionales y con gran dependencia de sus familiares.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A nivel psicopatológico, la evolución ha sido hacia la cronicidad. En la exploración, se muestra vigil, consciente y orientado en tiempo, persona y espacio. La actitud en consulta es inadecuada, manifestando conductas sexuales inapropiadas en el contexto de la interacción social concreta. Muestra un discurso bizarro y divagatorio, de temática delirante multitemática, centrado sobre todo en no haber podido tener una descendencia para hacer a su madre abuela, en ser el culpable del fallecimiento por enfermedad de su hermana mayor... Discurso muy reiterativo e irreductible, que le ocasiona sufrimiento, malestar e incluso comportamiento agresivo. No existen alteraciones sensoperceptivas. Destaca un empobrecimiento en las relaciones sociales, ausencia de iniciativa y de estructura en sus actividades. El sueño es reparador, si bien es algo inquieto. El apetito está aumentado, comiendo de forma compulsiva en forma de atracones y alimentos muy seleccionados, preferiblemente hipercalóricos. No hay ideación autolítica estructurada en el momento de la exploración.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Mantiene últimas analíticas con hemograma, bioquímica y coagulación dentro de la normalidad. Analítica de orina sin alteraciones.

Electrocardiograma con ritmo sinusal, frecuencia cardíaca adecuada en 85 pulsaciones por minuto, sin alteraciones de repolarización.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide resistente al tratamiento.

TRATAMIENTO

El paciente acude con sintomatología activa de su enfermedad de base, mostrando empeoramiento psicótico. Las pruebas complementarias descartan un proceso orgánico que pueda desencadenar el cuadro. El tratamiento actual consta de: olanzapina 10 mg 1-0-1, haloperidol gotas 20-20-30, zuclopentixol 200 mg/ml im cada 14 días, citalopram 20 mg 1-0-0, clorazepato dipotásico 10 mg 1-1-0, clorazepato dipotásico 50 mg 0-0-1. Dado que el tratamiento actual, que combina diversos antipsicóticos, en concreto tres tipos, a dosis máxima eficaz, junto con benzodiazepinas a dosis altas, no está controlando la sintomatología psicótica y el paciente está empeorando, se decide inicio de clozapina y retirada paulatina del resto de antipsicóticos, previo consentimiento informado de su tutora legal, en este caso, su hermana.

El paciente evoluciona de forma favorable: se consigue un mayor control de síntomas psicóticos, manteniendo un discurso coherente con menor componente delirante. El paciente se muestra más activo y participativo, deja de tener conductas sexuales inapropiadas y controla el apetito, sin evidenciarse sufrimiento en él ni alteraciones conductuales ni heteroagresividad. Se ha conseguido reducir el tratamiento de forma importante, incluso se han podido suspender las benzodiazepinas, manteniendo en la actualidad el siguiente tratamiento: clozapina 200 mg 0-0-1, zuclopentixol 200 mg/ml im cada 14 días, fluoxetina 20 mg 1-0-0, clorazepato dipotásico 10 mg, si precisa.

CONCLUSIÓN

La presencia de clínica positiva persistente a pesar del tratamiento es muy frecuente en la práctica clínica. Durante la evolución del paciente, se ensayaron diversos tratamientos farmacológicos y combinaciones, con resultados limitados en cuanto a la escasa repercusión sobre la clínica productiva, sin plantearse el iniciar clozapina, lo que ha supuesto mejoría evidente en este paciente.

Es notorio que, en la práctica clínica, muchos compañeros psiquiatras nos mostramos reticentes a iniciar tratamiento con clozapina, dados los controles analíticos que supone o la poca experiencia que solemos tener. Sin embargo, como en este caso, no tenemos objeción en mantener tres tipos o más de antipsicóticos a dosis máxima en un paciente a pesar de que las guías de práctica clínica recomiendan no asociar varios antipsicóticos[2]. He querido plantear este caso para recordar la existencia de esta posibilidad terapéutica, una alternativa válida, que a veces olvidamos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nemea®. Ficha técnica.
2. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica: AATRM. Nº 2006/05-2. 2009.
3. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation *vs.* first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet. 2009; 373(9657):31-41.

Caso 21

Pastor Romero A, Guillot de Mergelina E

DESCRIPCIÓN

Se describe el caso de un paciente varón de 30 años, que acude por primera vez a nuestro servicio hace un año y medio.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: hijo único, vive con su padre y su madre. Ha estudiado FP en la rama de topografía. Actualmente trabaja a temporadas, sin trabajo fijo. Sin antecedentes médicos de interés.

Antecedentes psiquiátricos: acudía a psiquiatra privado por cuadro psicótico, en un principio descrito como tóxico a los 16 años. A los 20 años, vuelve a repetir un cuadro psicótico de características similares, con buena respuesta a la medicación de entonces, amisulprida 1200mg.

En su amplio historial psiquiátrico se han ensayado muchos antipsicóticos con variabilidad de efectividad y tolerancia: risperidona y paliperidona (SEP intensos, aumento PRL clínico), olanzapina (sedación excesiva), amisulprida (ineficaz, aumento PRL subclínico).

Acude el paciente a consulta porque, por problemas económicos, no pueden costearse el servicio privado. Refiere que unos dos meses previos a la consulta, el paciente viajó a Alemania para buscar oportunidades de trabajo y en el avión tuvo un enfrentamiento con el padre de un niño al que él le había sacado la lengua a modo de broma. Como castigo por ello, interpretó que en el aeropuerto la policía iba buscándolo y persiguiéndole ("creerán que soy pederasta", "iban a por mi"). Con clínica autorreferencial intensa y angustia psicótica acusada, el paciente tuvo un síncope del que tuvo que ser atendido en el servicio de Urgencias de la ciudad alemana. Manifiesta su descontento con la información aportada por el informe médico alemán, en el que informa de síncope vasovagal *vs.* comicial, creyendo que están escondiendo la auténtica verdad: que los policías lo atacaron por detrás y lo golpearon en la nuca para hacerlo caer.

TESTS

En las analíticas de control, se objetivó al inicio ascenso de transaminasa GPT hasta un valor en torno a 200 UI/l. Sin significancia clínica. Ligera eosinofilia sin significancia clínica que resolvió en las analíticas de control posteriores. Normalización de PRL. Resto de los parámetros estudiados en la analítica de control normales.

TAC sin hallazgos patológicos.

EEG sin hallazgos patológicos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

A pesar del diagnóstico preliminar de psicosis tóxica recurrente, el tiempo de sintomatología y la presencia de esta al cesar el consumo, permiten diagnóstico de esquizofrenia paranoide.

La falta de respuesta a la medicación ensayada (un total de 5 antipsicóticos) permiten el diagnóstico de esquizofrenia resistente.

TRATAMIENTO

Tratado con amisulprida, el paciente presenta actualmente un recuerdo delirante irreductible de lo que sucedió, así como ideación autorreferencial y persecutoria mantenida en la actualidad. En tratamiento con amisulprida, se decide ensayar con ziprasidona a dosis crecientes. En un principio, el paciente mantiene la sintomatología, aunque con menor repercusión emocional y conductual de la misma. La difícil correcta cumplimentación de ziprasidona en los momentos en los que el paciente trabaja y está fuera de casa hacen sospechar de cumplimentación errática.

Dada esta circunstancia y el mantenimiento de la clínica con los antipsicóticos prescritos anteriormente, se decide cambio a clozapina a dosis crecientes hasta alcanzar 200 mg como dosis mínima. Al inicio el paciente presentó hipotensión y mareos al subir a 100 mg (primero hipotensión matutina, luego en la noche cuando se levantó para ir al baño) pero una subida más paulatina y la concentración de la mayor parte de la dosis por la noche consiguió que desaparecieran estos efectos secundarios.

Al llegar a 150 mg, el paciente refiró un cierre delirante del propio delirio. Comentó que había visto escrito en un parking la palabra 'FIN' escrita con cinta adhesiva y que ello correspondía inequívocamente al cese de las persecuciones. Se objetiva mejoría en cuanto a la afectividad del paciente, con menor angustia y más tranquilo, por lo que se pudo descender dosis de fluoxetina y retirar ansiolíticos que llevaba como acompañante.

Actualmente en tratamiento con clozapina a dosis de 200 mg en monoterapia antipsicótica, junto con fluoxetina 20 mg. El paciente no presenta clínica autorreferencial ni persecutoria. Mantiene recuerdo delirante de lo sucedido en Alemania. Esta situación le permite mantener un día a día normalizado. Acude a una escuela para aprender como adiestrador de perros. Mantiene adecuada socialización con compañeros del curso.

Ajustado conductualmente en todo momento

CONCLUSIÓN

Este caso ejemplifica la cautela excesiva que se tiene en relación al inicio de clozapina como antipsicótico. Pese a haber demostrado eficacia en casos resistentes y apareciendo en las principales guías clínicas internacionales como *gold standard* (aunque no en primera línea por la advertencia de agranulocitosis), los clínicos suelen demorar bastante su introducción.

Según las guías clínicas más relevantes (Maudsley, NICE...) la introducción de clozapina debiera darse más precoz y frecuentemente a como se observa a diario en la práctica clínica. También en estas guías se dispone de las diferentes estrategias para afrontar los efectos secundarios más frecuentes (hipersalivación, sedación, etc.) para que estos no impidan la mejoría clínica que supone la introducción de este antipsicótico.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed (DSM-V) Arlington VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines 12th edition. Wiley-Blackwell. 2015.
- National Institute for Health & Clinical Excellence. NICE guidelines for Mental Health & Behavioral conditions. 2010.

Caso 22

González Suárez A, Alonso Huerta A

DESCRIPCIÓN

Varón de 50 años, soltero, sin hijos, que contacta por primera vez con nuestro Centro de Salud Mental en agosto de 1990.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: padres fallecidos hace 1 y 2 años respectivamente. Vive solo. Tiene un hermano y dos sobrinos con los que mantiene buena relación. Escolarización hasta 7º EGB, luego comienza un curso de formación profesional que no finaliza tras dos años y a la edad de 18 años abandona toda actividad formativa. No llega a desarrollar ninguna actividad laboral. Pensionado.

Antecedentes familiares y médicos: embarazo y parto normal a término. Desarrollo psicomotor sin incidencias. Procede de una familia normalmente estructurada. Cuando contacta con Salud Mental vive con sus padres y hermana mayor. Su padre estaba jubilado de la minería y su madre era ama de casa. Su vida social previa al inicio de los síntomas era totalmente deficitaria, no salía de casa a no ser que fuese con sus padres, no mantenía relaciones sociales, no desempeñaba ninguna actividad laboral ni recreativa.

Hábitos tóxicos: consumo habitual de cannabis y consumo perjudicial de alcohol en la adolescencia.

Antecedentes psiquiátricos: contacta por primera vez con nuestro Centro de Salud Mental en agosto de 1990. Previamente, había consultado puntualmente en el circuito privado por sintomatología obsesiva.

En el año 1989, a raíz de una ruptura sentimental surgen "ligeros trastornos conductuales" e inadaptaciones a la realidad de difícil valoración. Tratado por dos psiquiatras privados con neuroléptico principalmente (tioridacina), benzodiacepinas y bajas dosis de antidepresivo (clomipramina) sin evidenciar mejoría.

En su primera consulta en este Centro se le ve de urgencia por un cuadro hipomaniaco que creen secundario a la toma de clomipramina. En esta situación, se decide un ingreso en nuestra Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Estando ingresado se objetiva que la sintomatología fundamental consiste en ideación autorreferencial y de perjuicio, creía que se hablaba de él, que los grupos de gente comentaban sobre él con ánimo de mofarse de una supuesta impotencia generándole malestar, agresividad, desesperación y rabia. Se concluyó que la sintomatología de carácter maniforme parecía más relacionada con episodios puntuales de consumo excesivo de alcohol.

TESTS

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Previo al inicio del tratamiento con clozapina se realizan las siguientes pruebas complementarias: hemograma y bioquímica sanguíneas, electrocardiograma, peso, talla y perímetro abdominal. No se evidencian alteraciones relevantes en ninguna de las pruebas mencionadas que impidan el inicio del tratamiento. Posteriormente, se realizan hemogramas semanales durante 18 semanas y mensuales hasta la actualidad. A su vez, el paciente es incluido en un programa para detectar síndrome metabólico en el que se le realiza bioquímica y electrocardiograma anual y control de constantes (frecuencia cardiaca y tensión arterial), índice de masa corporal y perímetro abdominal periódicamente.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Según dicen las guías, clozapina está indicada en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento. Definiendo la resistencia como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria tras haber usado, como mínimo, dos fármacos antipsicóticos (por lo menos uno de los cuales debe ser un antipsicótico de segunda generación diferente a clozapina) a las dosis adecuadas y durante el tiempo adecuado. En nuestro caso, se plantea su uso tras el no control de la sintomatología psicótica positiva después del tratamiento con varios fármacos antipsicóticos de segunda generación (risperidona, quetiapina, olanzapina), y apoyado por la propensión a desarrollar efectos secundarios extrapiramidales con los neurolépticos más incisivos y la recurrente ideación autolítica.

Durante el ingreso se inicia tratamiento con haloperidol gotas (50 gotas cada 8 horas), biperideno y benzodiacepinas (lorazepam). Previamente al ingreso, por indicación de su psiquiatra privado se le había administrado 1 ampolla de decanoato de flufenacina intramuscular. En los años siguientes, 1990-1996, continúa revisiones periódicas presentando altibajos con empeoramientos cíclicos. Se modifica su tratamiento depot de flufenazina a pipotiacina. Por secundarismos extrapiramidales, se sustituye haloperidol por tioridacina que parecen mejor en un inicio, pero tras unos meses, se observa marcada discinesia orolingual con profusión de lengua, gesticulación y movimientos de la boca. En enero de 1995, se cambia pipotiacina y tioridacina por risperidona. Disminuyen los efectos descritos y posteriormente, desaparece la discinesia orolingobucal, parece más animado, menos deprimido y más activo. Presenta problemas de insomnio sin respuesta a benzodiacepinas (lorazepam, cloracepato dipotásico, flunitrazepam...), levomepromacina 100 mg y clotiapina. Llega a ingresar por este motivo en octubre del 2000 y se le añade al tratamiento antipsicótico cloracepato dipotásico y flunitrazepam.

Mantiene estabilidad hasta agosto de 2001, cuando vuelve a ingresar por humor depresivo, llanto frecuente, pensamiento de ruina e inutilidad, ideación autolítica e insomnio. Durante el ingreso se observa que lo referido puede responder más a un efecto secundario del antipsicótico que a un episodio depresivo, por lo que se ajusta el tratamiento, cambiando risperidona por quetiapina con mejora de la sintomatología. Al mes de ser dado de alta, comienza con desorganización conductual, ideación delirante, alucinaciones auditivas y gran angustia psíquica, por lo que se realiza nuevo ingreso hospitalario en el que se logra estabilidad y es dado de alta tras 3 meses de hospitalización. En esta ocasión, fue dado de alta con olanzapina como tratamiento de base. Pasado un mes, precisa de nuevo ingresar, presenta una importante angustia e ideación autolítica secundarias a la ideación delirante de perjuicio y alucinaciones auditivas. Durante el ingreso, se optimiza la dosis del antipsicótico (olanzapina) y se añade clorpromacina en dosis nocturna con fines sedativos. En las revisiones al alta, la familia informa de conductas evitativas que parecen responder a interpretaciones delirantes de perjuicio que llegan a limitar de forma muy significativa su funcionamiento diario. Al no lograr estabilidad tras un año de múltiples ingresos, la propensión a presentar efectos secundarios extrapiramidales con los diferentes antipsicóticos ensayados y la constante ideación suicida, se decide iniciar tratamiento con clozapina. Se hace un ajuste progresivo de dosis llegando a 300 mg diarios con los que se mantiene hasta la actualidad.

EVOLUCIÓN

Tras el cambio de tratamiento el paciente experimenta una franca mejoría de su sintomatología no precisando ingresar en ninguna otra ocasión. Hasta la actualidad los resultados analíticos no han tenido ninguna alteración significativa. A su vez, el paciente se mantiene en un índice de masa corporal en torno a 20 con mínimas variaciones.

CONCLUSIÓN

Según dicen las guías, clozapina está indicada en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento. Definiendo la resistencia como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria tras haber usado, como mínimo, dos fármacos antipsicóticos (por lo menos uno de los cuales debe ser un antipsicótico de segunda generación diferente a clozapina) a las dosis adecuadas y durante el tiempo adecuado. En nuestro caso, se plantea su

uso tras el no control de la sintomatología psicótica positiva después del tratamiento con varios fármacos antipsicóticos de segunda generación (risperidona, quetiapina, olanzapina), y apoyado por la propensión a desarrollar efectos secundarios extrapiramidales con los neurolépticos más incisivos y la recurrente ideación autolítica.

Siguiendo las indicaciones de las guías clínicas, parece que en el caso de nuestro paciente, el inicio del tratamiento con clozapina ha sido demorado. No sabemos hasta qué punto esa espera ha podido ensombrecer el pronóstico del paciente, lo que sí es evidente es que una vez iniciado el tratamiento, ha remitido la sintomatología psicótica productiva y ha desaparecido la ideación suicida, sin la aparición de efectos secundarios relevantes.

BIBLIOGRAFÍA

- Quality standard del Nacional Institute for Clinical Excellence (NICE). Psychosis and schizophrenia in adults. Febrero 2015 (QS80).
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental, coordinación. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009.
- Terapias biológicas. En: Sadock Benjamín; A. Sadock Virginia. Kaplan and Sadock. Sinopsis de Psiquiatría.10ª Edición. Barcelona: Wolters Kluwer. P-1094-95.

Caso 23

Blánquez Hernández R

Aunque existen síndromes ampliamente conocidos en el ámbito de la Neurología (demencias, traumatismos craneales, enfermedad de Parkison y tratamiento con L-dopa...) y la Psiquiatría (esquizofrenias, depresiones, enfermedades psicóticas...), curiosamente existen muy pocas publicaciones sobre el tratamiento más adecuado de los mismos.

DESCRIPCIÓN

Describimos el caso de una paciente diagnosticada de esquizofrenia que presentaba un síndrome de identificación delirante con características del síndrome de Frégoli, Capgras y de intermetamorfosis.

TESTS

Hemograma, bioquímica y TAC craneal normales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia que presentaba un síndrome de identificación delirante.

TRATAMIENTO

Tras tener una larga historia de tratamiento con antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, etc.), típicos (levomepromazina, haloperidol, etc.), eutimizantes-antiimpulsivos (topiramato, valproato etc.) y neurolépticos depot (zuclopentixol, palmitato de paliperidona), se decidió el inicio de tratamiento con clozapina. Se instauró paulatinamente el tratamiento mientras se retiraban todos los fármacos anteriores. La dosis a la que se llegó fue de 500 mg y se combinó con paroxetina como tratamiento de los síntomas afectivos concomitantes.

CONCLUSIÓN

Aunque se trata de un síndrome conocido, seguramente es frecuentemente olvidado en la exploración psicopatológica, siendo importante su conocimiento como método fenomenológico para la comprensión de los síntomas del paciente. En este caso, es difícil distinguir dentro del síndrome de identificación delirante de qué síndrome en concreto se trata. Compartiría con el síndrome de Capgras el falso reconocimiento negativo (deja de reconocer a personas previamente conocidas pasando a ser otra persona). También poseía elementos comunes al síndrome de Frégoli: un falso reconocimiento positivo; esas personas pasan a tener un aspecto conocido (del perseguidor). Por otra parte, también se podría describir la intermetamorfosis con cambios de aspecto y transformación de una cara a otra. Psicopatológicamente destacan dos elementos en esta paciente; el componente delirante estructurado que es la presencia de un perseguidor que aparece como en el relato de Edgar Alan Poe “William Wilson”, allí donde va la paciente observa que las personas conocidas

van tomando la apariencia en este caso de un sosias o copia de sí mismo y en el caso de la paciente la apariencia de una perseguidora. El segundo componente sería el proceso de identificación facial (similar a la prosopoagnosia). En este caso no de origen orgánico, sino claramente alucinatorio. Aunque en estos casos es difícil distinguir las alteraciones sensoperceptivas de las meras interpretaciones delirantes, no olvidemos que en el reconocimiento de caras existe una estrecha relación entre el reconocimiento de la facies y la emoción, es decir, la identificación. En este caso, las emociones paranoides son muy intensas y pueden influir en la identificación y transformación de la cara. Una hipótesis importante señalada en las publicaciones médicas es la disociación observada entre el reconocimiento y el proceso de identificación.

BIBLIOGRAFÍA

- Odom-White A, de Leon J, Stanilla J, Cloud BS, Simpson GM. Misidentification syndromes in schizophrenia: case reviews with implications for classification and prevalence. Aust N Z J Psychiatry. 1995;29(1):63-8.
- L. Lykouras, M. Typaldou, R. Gournellis, G. Vaslamatzis, G.N. Christodoulou. Coexistencia de los síndromes de Capgras y Frégoli en un solo paciente. Hallazgos clínicos, de neuroimagen y neuropsicológicos. Eur Psychiatry Ed. Esp. 2002; 9: 539-540.
- Christodoulou GN. The syndrome of Capgras. Br J Psychiatry.1977;130:556-64.
- Christodolou GN. Treatment of the syndrome of doubles. Acta Psychiatr Belg. 1977;77(2):2549.
- Khozam HR. Capgras syndrome responding to the antidepressant mirtazapine. Compr Ther 2002;28(3):328- 40.
- Ain MK, Rosdinom R, Raynuha M. Capgras syndrome in a very late onset, treatment resistant schizophrenia. Int Psychogeriatr. 2015 Sep;27(9):1573-5.
- A Naguy, A Al-Tajali. Low-Dose Clozapine for an Adolescent with TBI-Related Fregoli Delusions. J Psychiatry 18: 306.
- Andre mazzeo. Paola Ulissi Un caso di sindrome de Capgras. The italiano on line psychiatric magazine. http://priory.com/ital/capgras.htm
- Mesa Rodríguez Teresa. Síndrome de Frégoli: a propósito de un caso. Psiquiatría.com http: //www.psiquiatria.com/psicosis/sindrome-de-fregoli-a-proposito-de-un-caso/#

Caso 24

Isidro García G, Somonte Segares S, Guitián Domínguez M

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 18 años. Etnia gitana. Consumidor de cannabis.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: padres biológicos con antecedentes de consumo de opiáceos.

Antecedentes personales: presentó prematuridad, bajo peso y síndrome de privación al nacimiento y requirió hasta tres ingresos en Pediatría en sus tres primeros meses de vida. El servicio de Pediatría emitió un informe a Servicios Sociales al detectar que el cuidado del niño no era adecuado. Posteriormente pasó a ser criado por sus tíos, con los que reside en la actualidad junto a dos hermanos pequeños de 11 y 14 años. Se recoge en la historia, además, antecedentes personales de asma infantil y cirugía de hernia inguinal bilateral. Dos tíos con retraso mental, así como tíos y primos con posible trastorno psicótico. Abandono de los estudios a los 16 años (cursó hasta 1º de ESO). Sin actividad laboral.

Antecedentes psiquiátricos: a los 17 años se produce derivación a Psicología Infanto-Juvenil por parte de educadora social de zona. Según sus familiares había iniciado consumo de cannabis dos años atrás (cuatro unidades diarias). A los 16 años comienza a presentar alteraciones conductuales consistentes en soliloquios, vociferaciones y risas inmotivadas, agresividad y conductas regresivas: se defecaba con la ropa puesta y se había comprado un biberón para beber leche. Aislamiento progresivo que él justifica "porque se ha quedado sin amigos" y "ya no le apetece salir de casa".

Se produce una primera derivación a Urgencias en la que se diagnostica de "alteración de conducta a estudio", indicándose lorazepam 1 mg si precisa, abstinencia del consumo de tóxicos y se facilita cita para valoración con psiquiatra infanto-juvenil, a la que no llega a acudir.

Tres meses después se produce una segunda visita a Urgencias. Persiste la sintomatología descrita y se deriva a consulta ambulatoria del Programa Asistencial de las Fases Iniciales de la Psicosis (PAFIP). Se diagnostica de Primer Episodio Psicótico (DUI 12 meses, DUP 8 meses) y se inicia tratamiento con aripiprazol en dosis ascendentes hasta 30 mg diarios. Unos días después, en la segunda consulta, no se objetiva mejoría y se procede a ingreso hospitalario para control del consumo de tóxicos y de la toma de medicación.

Durante el ingreso desvela que desde hace tiempo experimenta sensaciones en el abdomen que él cree que se deben a que tiene dentro de sí mismo a un bebé o un monstruo pequeño. A través de sus movimientos este ser le transmite mensajes. "Puedes ser un chico grande o un niño pequeño, yo decidí ser un bebé y hacerme caca encima porque él me lo había dicho y para tener personalidad... aunque ahora me está riñendo y me dice espiritualmente que tengo que crecer, se ríe de mí y me dice que tengo que encontrar a la mujer de mi vida". Cree que ha mejorado con la medicación: "me mete en una mini nube que me gusta", pero se muestra reacio a abandonar el consumo de cannabis: "es lo más importante de mi vida, me gusta mucho fumar mientras juego a la Play". Según sus padres se ha producido un cambio radical en su personalidad: "era el líder de sus amigos, ahora se pasa el día en la habitación". El monstruo ya no viene a verme. Durante este ingreso se mantiene el tratamiento con aripiprazol 30 mg dado lo reciente de su inicio. Con el paso de los días, refiere disminución de síntomas: "ya no noto tanto las señas que me hace el Gremlin, está ahí pero ya no hace nada". "Dentro de poco cumplo los dieciocho años, ya seré un hombrecito, no es como para seguir comportándome así". No se objetivan conductas regresivas y disfruta de permisos en casa que transcurren sin incidencias, por lo que se procede al alta médica y se deriva para seguimiento ambulatorio en consulta de Fases Iniciales.

A las dos semanas recae en el consumo de cannabis. Mantiene un marcado aislamiento y una nula conciencia de enfermedad. Toma irregular de tratamiento, por lo que en una de las consultas de PAFIP se modifica a aripiprazol 400 mg mensual intramuscular. A los cuatro meses de seguimiento en PAFIP reaparecen alteraciones de conducta similares a las que presentó al inicio del cuadro y se procede a un segundo ingreso. La situación familiar ha empeorado tras el ingreso en prisión del cabeza de familia. Además, su madre se muestra escéptica con respecto al diagnóstico de psicosis solicitando más pruebas de tipo orgánico.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente, orientado, parcialmente abordable y colaborador. Pueril, presenta conductas regresivas. Aspecto descuidado, con dificultad para mantener una adecuada higiene personal. Escaso contacto visual. Risas inmotivadas. Eutímico, sin sintomatología afectiva mayor. Aislamiento. Ansiedad ideica leve, no somática, sin angustia psicótica. Discurso reiterativo e incoherente. Taquilalia. Alogia. Ideación delirante de contenido extraño en relación a alucinaciones cenestésicas, así como fenómenos de lectura del pensamiento. Ritmo vigilia-sueño alterado. Antecedentes de heteroagresividad previa, no autoagresividad. No ideas de muerte. No *insight* clínico ni cognitivo. Juicio de realidad alterado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analíticas: bioquímica, determinación de hormonas y análisis elemental de orina: sin alteraciones en los dos ingresos.

Tóxicos en orina: positivo para tetrahidrocannabinoides en el primer ingreso, negativo en el segundo. Hemogramas (también los realizados semanalmente desde el inicio del tratamiento con clozapina): sin alteraciones.

Resonancia magnética cerebral: se observan varios focos parchados de hiperseñal FLAIR en sustancia blanca periatrial y subcortical bilateral asimétrica que sugieren causa vascular por afectación de pequeño vaso de evolución crónica (lesiones probablemente congénitas). Resto de parénquima cerebral con morfología y señal dentro de la normalidad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Se realiza un diagnostico diferencial entre: trastorno del desarrollo intelectual/trastorno delirante/trastorno afectivo con síntomas psicóticos y trastorno esquizoafectivo/ esquizofrenia/ trastorno psicótico inducido por sustancias/ trastorno por consumo de cannabis[1].

La posibilidad de una discapacidad intelectual se descarta tras exploración psicométrica realizada dentro del protocolo PAFIP. El contenido de las ideas delirantes y el comportamiento extraño que presenta el paciente son más propios de un trastorno esquizofrénico que de un trastorno de ideas delirantes. No se han observado síntomas afectivos significativos, lo que permite descartar un trastorno esquizoafectivo y un trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas. Tampoco se considera que los síntomas psicóticos que presenta el paciente puedan ser explicados únicamente como consecuencia de una intoxicación por cannabis (los síntomas persisten durante un largo período de tiempo, incluso a pesar de que la segunda prueba de tóxicos es negativa).

El paciente sí cumpliría criterios diagnósticos de esquizofrenia (presenta síntomas como delirios, comportamiento y lenguaje desorganizados, síntomas negativos, así como disminución de su nivel de funcionamiento habitual durante más de 6 meses). También se realiza diagnóstico de trastorno por consumo de cannabis al considerarse que el paciente cumple criterios para el mismo.

TRATAMIENTO

Durante el segundo ingreso, se decide añadir clozapina a su medicación antipsicótica habitual. Se realiza escalada de dosis hasta los 300 mg diarios (los últimos niveles realizados a dosis de 200 mg diarios se encuentran por debajo del intervalo óptimo). Como efectos secundarios presenta sialorrea que es bien tolerada por el paciente y taquicardia sinusal que se controla adecuadamente con propranolol sin obligar a la retirada del tratamiento.

Se decide continuar el ingreso en Unidad de Media Estancia para completar el ajuste del tratamiento con clozapina, así como mejorar la adherencia terapéutica y conciencia de enfermedad, controlar el consumo perjudicial de tóxicos e iniciar intervenciones de rehabilitación psicosocial.

CONCLUSIÓN

Dentro del Programa de Asistencia a las Fases Iniciales de la Psicosis (PAFIP), clozapina constituye la tercera opción terapéutica, tras dos ensayos previos fallidos con otros antipsicóticos atípicos. Esto coincide con la práctica habitual de otros programas de intervención precoz de nuestro país y se ajusta a las recomendaciones de las guías de práctica clínica[2]. Sin embargo, la utilización de clozapina como una primera opción en el tratamiento de primeros episodios psicóticos se está planteando cada vez más como una posibilidad a tener en cuenta[3].

En el presente caso se decide iniciar clozapina como segunda elección tras obtener una respuesta parcial y una recaída con el primer antipsicótico utilizado. El objetivo de la indicación es el de mejorar el curso clínico de una esquizofrenia, cuyo pronóstico inicial no parece que deje lugar a demasiado optimismo (falta de conciencia de enfermedad y de adherencia terapéutica, escasa respuesta inicial al tratamiento con sintomatología negativa prominente, consumo de tóxicos y entorno social desfavorable). Se utiliza clozapina asociada a aripiprazol, combinación que ha demostrado eficacia sobre síntomas generales y negativos en algunos estudios[4].

En la actualidad, el paciente continúa ingresado en la Unidad de Media Estancia, aunque ya se han iniciado salidas al domicilio. Su evolución está siendo favorable, mostrándose cada vez más abordable y sin haber presentado conductas extrañas en el último mes. No ha vuelto a verbalizar contenidos delirantes similares a los del primer ingreso. Se está interviniendo también con la familia para que sean capaces de entender la enfermedad del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. DSM-V: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
2. Bioque M, Llerena A, Cabrera B, Mezquida G, Lobo A, González-Pinto A, *et al.* A pharmacovigilance study in first episode of Psychosis: psychopharmacological interventions and safety profiles in the PEPs project. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2016;19(4): 1-10.
3. Vera I, Rezende L, Molina V, Sanz-Fuentenebro J. Clozapine as treatment of first choice in first psychotic episodes. What do we know? Actas Esp Psiquiatr. 2012;40(5):281-9.
4. Mossaheb N, Kaufmann RM. Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2012;8:235-244.

Caso 25

Esteban Pinos I, Martínez García OB

DESCRIPCIÓN

Paciente mujer de 20 años de edad, traída por sus padres al servicio de Urgencias del hospital por presentar conductas extrañas durante 2-3 semanas y pérdida de peso. La paciente es estudiante de primer curso de carrera universitaria y convive con compañeras de piso.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: la menor y única hembra de 3 hermanos. Consumidora de tóxicos: cannabis y cocaína esporádica, con función lúdico-social. Tuvo un ingreso en Unidad de Agudos debido a los trastornos conductuales secundarios a la sintomatología psicótica.

Antecedentes médico-quirúrgicos: parto por cesárea, nacimiento deprimido. Escolaridad: guardería con un año y medio. Gran esfuerzo para conseguir resultados. Repitió 4º ESO y 2º de Bachiller. Inicia estudios universitarios en el curso 2012/13, momento en que se inicia la clínica psicótica.

Antecedentes familiares: abuela paterna en tratamiento psiquiátrico, vía privada. Tía paterna "se le fue la cabeza".

Antecedentes psiquiátricos: tuvo un ingreso en Unidad de Agudos debido a los trastornos conductuales secundarios a la sintomatología psicótica.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Se encuentra consciente, aunque perpleja, insegura, ambivalente y relata una temática de perjuicio por parte de sus compañeras de piso ("que le roban la comida, su ropa, su belleza, sus ideas..."). Se pasa el día escribiendo en una libreta para que no le roben sus ideas. Se le aprecia gran angustia y miedo psicótico. Actitudes de escucha, fenómenos de lectura y control del pensamiento. Duerme bien y ha perdido unos 10 kg de peso en un mes.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC craneal: normal.

Analítica general: hemograma y bioquímica normal. Tiroides normal. Niveles de prolactina: 33,4 ng/dL.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

TRATAMIENTO

Tras valorar el cuadro clínico se inicia tratamiento con olanzapina 5 mg, no existiendo mejoría. Continúan las conductas agresivas hacia sus familiares, fundamentalmente al padre pues éste, según su delirio, es el causante de su "mal". Persiste irritabilidad, suspicaz, mirada desafiante...y una temática de control e

imposición del pensamiento. Por lo que se aumenta dosis de olanzapina hasta 20 mg/día presentando gran aplanamiento, lenguaje empobrecido, apática, aunque menos agresiva.

En analítica de control (con olanzapina 20 mg/24h) aparecen niveles elevados de prolactina a 106,6 ng/dL y con síntomas de hiperprolactinemia, por lo que se realiza cambio farmacológico a aripiprazol (hasta 30 mg/24h) reactivándose toda la clínica psicótica con fenómenos de difusión del yo, automatismos mentales, alucinaciones auditivas imperativas, interpretaciones y asociaciones delirantes. De nuevo cambio farmacológico a paliperidona a dosis de 9 mg/24h no conteniendo la clínica psicótica y reactivándose las conductas agresivas hacia familiares, compañeros de clase, vecinos... alucinaciones cenestésicas que le causaban gran angustia ("me han quitado el cerebro... se me estiran los brazos y las piernas, estoy hueca por dentro... no tengo piel... no tengo sueños... se me salen las piernas y los brazos...") y conductas muy pueriles e infantiles (miedo a dormir sola, la tiene que coger la madre en brazos y mecerla...), con soliloquios y risas inmotivadas. Aislamiento social.

Ante esta evolución del cuadro psiquiátrico, se decide iniciar tratamiento con clozapina. En un mes aproximadamente desaparecen las alteraciones sensoperceptivas y la temática delirante pasa a un segundo plano. A dosis de 250 mg/24h hay una mejoría progresiva y comienza a realizar crítica de la temática delirante, toma conciencia de enfermedad y "el tiempo que ha perdido" e inicia un cuadro depresivo postpsicosis.

Actualmente, no existe clínica psicótica, ha comenzado a tomar responsabilidades, es más autónoma e independiente y ha adquirido funcionalidad. Desaparecieron las conductas infantiles y pueriles. Ha iniciado un curso de estética con buen aprovechamiento. Duerme bien. Existen niveles de prolactina minimamente elevados (33,4 ng/dl) sin clínica, así como un problema de sobrepeso, aun realizando dieta y ejercicio.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg: 0-0-1; clozapina 100 mg: 0-1/2-0; citalopram 20 mg: 1-0-0.

CONCLUSIÓN

Tras esta evolución tan desfavorable del cuadro con sintomatología psicótica positiva muy activa, con trastornos conductuales graves, con una gran incapacidad funcional, se preveía una mala evolución. Añadido a la no conciencia de enfermedad, que no nos permitía trabajar con ella y, difícilmente, que aceptara el tratamiento farmacológico. Al iniciar el tratamiento con clozapina se tenían pocas esperanzas, ya que se había probado con fármacos bastante incisivos a nivel de sintomatología positiva.

Gracias a la rápida disminución de la agresividad y a que se estableció una relación terapéutica de confianza se pudo comenzar a trabajar con la paciente en la sintomatología positiva. Haciendo un recorrido por la evolución de este cuadro desde su inicio, podemos decir que es increíble lo que se ha conseguido. Es una pena tener clozapina como último recurso, tras probar mínimo 2 antipsicóticos, pues es un tiempo perdido. Con esta paciente se han perdido casi 2 años, con un sufrimiento personal, más deterioro... añadido el sufrimiento de la familia.

BIBLIOGRAFÍA

- Buckley P, Bartell J, Donenbirthk, Lee S, Toriqoe F, Schultz Sc. Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. Bull Am Acad Psychiatry Law. 1995; 23: 607-611.
- Pickard D, Owen RR, Litman RE, Konicki E, Gutiérrez R, Rappaport MH. Clinical and biological response to clozapine in patients with schizophrenia: crossover comparison with fluphenazine. Arch Gen Psychiatry.1992; 49: 345-353.

Caso 26

Martínez Cortés M, Gurillo Muñoz P

DESCRIPCIÓN

Varón de 45 años con sintomatología psicótica acude a Urgencias por empeoramiento de su patología de base.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: el mayor de 2 hermanos. Soltero, sin pareja ni hijos. Convive con su madre septuagenaria. Trabaja en empresa de conocidos desde hace 24 años, como administrativo. Escasa red social.

Antecedentes médico-quirúrgicos: no RAM. Dislipemia en tratamiento con simvastatina 20 mg/día. No otros antecedentes médicos de interés.

Antecedentes psiquiátricos: sin contactos con la red pública de Salud Mental hasta la fecha. Inicia seguimiento hace 23 años en el ámbito privado por sintomatología psicótica caracterizada por las autorreferencias y alucinaciones auditivas, junto a síntomas obsesivos y rituales de limpieza y comprobación, sin precisar ingreso hospitalario. Estabilizado con citalopram 40 mg/día, periciazina 40 mg/día y trihexifenidilo 10 mg/día. La sintomatología se atribuyó inicialmente al consumo de tóxicos (cannabis y cocaína), pero en el evolutivo persisten síntomas de características procesuales a pesar de la abstinencia. En los últimos años se asocia aripiprazol 5 mg/día. Refiere mala tolerancia a risperidona (distonía aguda).

Hábitos tóxicos: antecedentes de consumo de cannabis y cocaína, abstinente desde hace más de 20 años. Hábito tabáquico.

ENFERMEDAD ACTUAL

Refieren en Urgencias que, desde hace 2 meses, el paciente se encuentra más angustiado y con mayor intensidad de la sintomatología positiva, con interpretaciones delirantes e ideación delirante de perjuicio. Fue valorado por su psiquiatra de referencia, asociándose haloperidol 8 mg/día. A pesar de ello, la evolución es tórpida y en la última semana el paciente presenta conductas alucinatorias, retraimiento social, angustia psicótica e ideación autolítica. No consumo de tóxicos. La familia corrobora la persistencia de sintomatología positiva interepisódica durante los últimos años.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientado globalmente. Angustia psicótica marcada. Inquietud psicomotriz. No mantiene el contacto ocular. Actitud desconfiada, suspicaz, parcialmente colaborador. Discurso defensivo, con bloqueos, del que se desprende ideación delirante de perjuicio y persecución con repercusión emocional y conductual. Alucinaciones auditivas insultantes e imperativas. Insomnio global de 3 días de evolución. Conductas psicóticas con retraimiento social absoluto en las últimas semanas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Tóxicos en orina: positivo benzodiacepinas, resto negativo.

TAC craneal: normal; RMN encefálica: normal; EEG: trazado normal.

Bioquímica, hemograma, coagulación: valores en rango de la normalidad. Serología VIH, VHC, VHB, sífilis: negativo. Perfil tiroideo: normal. Prolactina: 7,7 ng/ml.

ECG: ritmo sinusal. 73 lpm, PR<0,2. QRS estrecho. Intervalo QT normal, sin alteraciones repolarización. Peso al ingreso: 83 kg. Peso al alta: 84 kg. Talla: 1,75m.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Ante la resistencia farmacológica al tratamiento y los antecedentes de extrapiramidalismos, se planteó iniciar tratamiento con clozapina en asociación con aripiprazol. El paciente presentó una adecuada evolución y excelente tolerancia, con remisión progresiva de los síntomas y mayor encapsulamiento de temática delirante de perjuicio. Se realizaron los controles pertinentes de hemograma y de niveles de prolactina, que se aconsejan revisar ambulatoriamente.

Aripiprazol 15 mg: 2-0-0; aripiprazol liberación prolongada 400 mg: 1 ampolla mensual; clozapina: 0-0-250 mg; lorazepam 1 mg: 1-1-1. Si ansiedad o insomnio: lorazepam 1 mg.

CONCLUSIÓN

Clozapina es un antipsicótico con una utilidad probada en los casos de esquizofrenia parcial o totalmente resistente[1]. Además, su uso se ha asociado con una reducción de las tasas de suicidio y conductas autolíticas, además de ser bien tolerado desde el punto de vista motor, con menor incidencia de sintomatología extrapiramidal. A pesar de los efectos metabólicos, hematológicos y cardíacos y monitorización que precisa su uso, su utilidad es percibida por los pacientes, siendo un fármaco empleado en Unidades de Intervención Precoz de la psicosis, no únicamente en casos resistentes[2]. **Identificar al paciente candidato a clozapina e iniciar el tratamiento se asocia con una reducción de tasa de recaídas rehospitalizaciones y gestos autolíticos**[3]. En nuestro caso, nos encontramos ante un paciente con diagnóstico de esquizofrenia paranoide de larga evolución, en el que ha existido respuesta parcial pero no remisión de la clínica psicótica a pesar de los ensayos terapéuticos realizados, tanto con antipsicóticos de primera como de segunda generación. Es por ello que se decide instaurar clozapina para control de los síntomas, con adecuada tolerancia y respuesta.

En nuestra opinión, clozapina es un fármaco de elección en pacientes graves y resistentes, y cuyo uso debe ser considerado por todo terapeuta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. Can J Psychiatry. 2017 Jan 1:706743717718167.
2. Tungaraza TE, Ahmed W, Chira C, Turner E, Mayaki S, Nandhra HS, *et al.* Prescribing pattern of clozapine and other antipsychotics for patients with first-episode psychosis: a cross-sectional survey of early intervention teams. Ther Adv Psychopharmacol. 2017;7(3):103-111.
3. Ringbäck Weitoft G, Berglund M, Lindström EA, Nilsson M, Salmi P, *et al.* Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden-a register-based study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2014;23(3):290-8.

Caso 27

Cañas Fraile S, Martínez Carrascosa A, García Moreno C, Sánchez García MD, Cano Ruiz P, Gómez Peinado A

DESCRIPCIÓN

Varón de 23 años de edad remitido para ingreso desde su Centro de Salud Mental debido a alteraciones conductuales en la vía pública.

ANTECEDENTES

Antecedentes médico-quirúrgicos: no enfermedades médicas, no cirugías.

Hábitos tóxicos: consumo de cannabis, cocaína y alcohol desde los 18 años que ha abandonado totalmente desde hace 8 meses.

Antecedentes familiares: tío paterno diagnosticado de esquizofrenia paranoide.

Antecedentes psiquiátricos: no.

ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente ha estado en una situación marginal debido a la enfermedad mental no diagnosticada hasta el momento. Existe una situación límite debido a las alteraciones conductuales, nula conciencia de enfermedad por parte del paciente con altercados en la vía pública y en casa de su hermana (único apoyo con el que cuenta el paciente), por lo que se decide ingreso para estabilización y tratamiento del paciente.

A los 20 años, se percibe un cambio en el paciente, comienza el absentismo escolar y el fracaso. Aislamiento y consumo de drogas, comportamiento alterado y ruptura de vínculos familiares. Con 21 años, sus relaciones sociales son prácticamente inexistentes y el paciente, afecto de sintomatogía psicótica, vive en la marginalidad y de la caridad en la calle. Su hermana es la que unos años después ofreció al paciente vivir en su casa, con períodos irregulares en los que viajaba por distintas ciudades en situación de marginalidad. Previo al ingreso, la hermana del paciente reconoce que se hacía muy difícil su contención puesto que el paciente mostraba conductas extrañas, decía que todo el mundo estaba en su contra y que él estaba siendo objeto de un entramado por parte de extraterrestres. Durante estos períodos se hace patente una desorganización conductual severa y un aumento de la sintomatología psicótica. Agresividad verbal y dificultad para contener al paciente.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientado en las tres esferas. Parcialmente abordable y colaborador. Discurso desorganizado, prolijo. Suspicaz. Angustia psicótica. Ideación delirante paranoide y de perjuicio. Autorreferencialidad. Alucinaciones auditivas egodistónicas. En la afectividad, se aprecia un retraimiento emocional y social, con aplanamiento afectivo. No ideas de muerte ni autolíticas. Heteroagresividad. Nula conciencia de enfermedad. Sueño fragmentado, apetito disminuido. No signos ni síntomas de intoxicación ni de abstinencia a tóxicos. Juicio de la realidad alterado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica de sangre con hormonas tiroideas, EKG, TAC, EEG sin hallazgos patológicos. Tóxicos en orina: negativos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Clozapina 200 mg/día.

CONCLUSIÓN

Este caso refleja el deterioro en todas las esferas (social, personal y familiar) al que la enfermedad mental no tratada llevó al paciente. La falta de acceso a medios y cuidados sanitarios adecuados y la nula conciencia de enfermedad, así como la carencia de apoyos, llevaron al paciente afecto de esquizofrenia paranoide descompensada a una vida marginal.

Clozapina fue un fármaco importante en la psicosis refractaria y no tratada después de varios años de psicosis activa. Este caso refleja la buena evolución y la estabilización con clozapina de un paciente con esquizofrenia paranoide descompensada y una vida totalmente desestructurada.

BIBLIOGRAFÍA

- Cervera S, Seva A. Esquizofrenia resistente al tratamiento farmacológico. Actas Españolas de Psiquiatría.2006;34(1):48-54.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcomes in cohorts of first-episode patients: a systematic review. Arch Gen Psychiatry.2005;62:975-983.
- Barnes TR, McEvedy CJ. Pharmacological treatment strategies in the non-responsive schizophrenic patient. Int J Clin Psychopharmacol.1996;11(suppl. 2):67-71.

Caso 28

Soto Laguna M, Belmonte García G, Fernández-Torija Daza M

DESCRIPCIÓN

Se trata de un varón de 42 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide. En seguimiento por el servicio de Psiquiatría desde hacía 6 años.

ANTECEDENTES

Antecedentes psiquiátricos: en tratamiento actual con paliperidona mensual 150 mg, paliperdiona oral 3 mg en la mañana, lormetazepam 2 mg en la noche y citalopram 20 mg en la mañana. Durante la evolución de la enfermedad, el paciente ha recibido tratamiento con diferentes neurolépticos. Ha tenido varias recaídas con un total de 5 ingresos pese al buen cumplimiento de la medicación pautada.

ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente acude al servicio de Urgencias por descompensación psicopatológica transcurridos 4 meses tras el último ingreso en domicilio y tomando de manera supervisada, por parte de su hermana, la medicación pautada. Venía acompañado de familiares, quienes insistían en el empeoramiento progresivo desde hacía 2 semanas. El paciente presentaba alucinaciones auditivas e ideación delirante megalómana centrada en la creencia de ser el inventor de numerosas teorías matemáticas y tener capacidad para comunicarse con pintores y escritores de otras épocas. El paciente realizaba critica parcial a lo que le estaba sucediendo, aunque sí reconocía estar descansando peor por las noches y notarse más irritable de lo habitual. Había dejado de salir de casa, permaneciendo la mayor parte del día en el sótano de la vivienda y apenas mantenía relación con otros miembros de la familia que convivían en la misma casa. Había disminuido notablemente la ingesta, pues pensaba que podrían haber envenado el agua de casa y evitaba cualquier alimento que sospechase hubiese podido entrar en contacto con dicho agua. Se decidió a realizar un ingreso en Unidad de Agudos para la estabilización del cuadro clínico.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Suspicaz, aunque abordable y colaborador. Refería bajo ánimo reactivo a su situación de descompensación actual. Angustia psicótica en narrativa. Discurso fluido, con alteraciones en forma y contenido del pensamiento. Ideación delirante y de perjuicio. Alucinaciones auditivas. No ideación auto-heterolítica. Adecuado conductualmente sin auto-heteroagresividad. Juicio de realidad y raciocinio alterados. Negaba consumo de tóxicos. Resto de EPP sin hallazgos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica de sangre con perfil general, hemograma, anemias, hormonas tiroideas: normal.

Test de abuso de tóxicos en orina: negativo.

TAC craneal: sin hallazgos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Esquizofrenia paranoide, trastorno paranoide, trastorno delirante crónico.

TRATAMIENTO

Durante el ingreso se retiró paliperidona, tanto oral como inyectable. Debido a las múltiples recaídas era evidente la pérdida de eficacia de otros neurolépticos hacia los síntomas que presentaba el paciente.

Se decidió poner clozapina a dosis iniciales de 12,5 mg en la mañana, al día siguiente 12,5 mg en la mañana y 12,5 mg en la noche. Se fue subiendo paulatinamente la dosis con buena tolerancia. Actualmente, el paciente toma 100 mg en la mañana y 100 mg en la noche. Realiza seguimiento trimestral en consultas externas de Salud Mental. La última vez, valorado en consultas tras haber salido del ingreso hace ya 1 año, el paciente se encuentra estable, niega síntomas en esfera psicótica y no ha vuelto a precisar ingresos.

CONCLUSIÓN

La adherencia farmacológica junto a la conciencia de enfermedad es uno de los principales *hándicaps* entre los profesionales de Salud Mental en pacientes con enfermedad mental grave. Cuando ambos elementos están controlados podemos encontrarnos con síntomas resistentes, otros que tras un periodo de tiempo vuelven a aparecer y otros que finalmente acaban desapareciendo. Son multitud de fármacos neurolépticos con los que contamos a día de hoy. Muchos de ellos nos permiten el manejo de este tipo de sintomatología permitiendo al paciente llevar una vida lo más normalizada posible.

Todo médico de Salud Mental ha de enfrentarse diariamente a la gran importancia de la decisión sobre administrar un fármaco como primera opción terapéutica, realizar un cambio de fármaco o decantarse por ajustar dosis. Se ha evidenciado que clozapina en esquizofrenia con síntomas resistentes es superior a otros neurolépticos debido a la capacidad de ser un fármaco más incisivo en este tipo de sintomatología, garantizando y dotando al paciente de mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S,*et al.* Clozapina *vs.* otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 11. Art. No.: CD006633.
- Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patient with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry. 2001;158:518-526.

Caso 29

Emeterio Delgado C, García González L, Jalón Urbina M, Seijo Zazo E, Abad Acebedo I, Torio E, Moya C

DESCRIPCIÓN

Varón con inicio de la enfermedad a los 18 años en que tiene el primer ingreso en Unidad de Hospitalización de Psiquiatría.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: desarrollo infantil normal y buena escolaridad, iba a iniciar ese curso la carrera de Veterinaria. Ambiente familiar desestructurado, con conflictiva entre los padres separados. Vive con la madre y tiene tres hermanas mayores. No consumo de tóxicos al inicio.

Antecedentes psiquiátricos: sin historia psiquiátrica previa.

En los meses previos al primer ingreso, coincidiendo temporalmente con un viaje al extranjero, comienza con cambios conductuales que van agravándose progresivamente con heteroagresividad centrada principalmente en su madre. Insomnio e hiperactividad. Pensaba que la televisión se dirigía a él, que salían miembros de su familia que iban a competir en las Olimpiadas.

A los 2 años del ingreso referido, el paciente presenta recaída en la enfermedad, con descompensación que se trata de forma ambulatoria. Tres años después, requiere ingreso, nuevamente, tras descompensación psicótica. Así como en los años posteriores, en los que tienen lugar nuevos ingresos hospitalarios con descompensaciones graves del cuadro psicótico en que mostró episodios de agresividad y alteraciones llamativas del comportamiento reactivas a sintomatología psicótica (ideación delirante paranoide, alteraciones sensoperceptivas con importante repercusión en el comportamiento, con llamativa suspicacia y estado de irritabilidad), agravándose con el consumo perjudicial de alcohol ocasionalmente.

La familia requiere asistencia, por parte de las Fuerzas del Orden Público, en varias ocasiones. El paciente pasa a realizar seguimiento por el Programa de Trastornos Mentales Severos, requiriendo ingreso en dispositivo de subagudos en Centro de Rehabilitación Psicosocial, desde donde es nuevamente remitido a Unidad Hospitalaria hasta en 5 ocasiones, cuando el paciente tiene 31 años de edad, por agudizaciones. Desde el inicio de la enfermedad, se ensayan tratamientos con haloperidol, risperidona, levomepromacina, ácido valproico y benzodiacepinas; consiguiéndose remisiones parciales y episodios de mejoría sin lograrse mantenimiento de los mismos durante periodos prolongados (poniéndose de manifiesto por los múltiples ingresos del paciente en Unidad de Hospitalización). Los ensayos con aripiprazol o paliperidona resultan fallidos por mala tolerancia y falta de eficacia. En el último ingreso reseñado, se inició tratamiento con clozapina, llegando a dosis de 200 mg, en combinación al alta con ácido valproico.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Mostraba lenguaje disgregado, alucinaciones auditivas, falsos reconocimientos, conducta desorganizada, ideación delirante de perjuicio y megalomaníaca. Se etiqueta de “trastorno psicótico agudo polimorfo”.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC cerebro sin hallazgos patológicos relevantes.

Serología VIH, VHB, VHC, lúes: negativo.

Resto de pruebas complementarias: sin hallazgos patológicos relevantes.

Hemogramas de control (tras instauración de clozapina): normales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

En el último ingreso reseñado, se inició tratamiento con clozapina, llegando a dosis de 200 mg, en combinación al alta con ácido valproico. Se redujo la dosis de risperidona progresivamente hasta su retirada. La tolerancia al tratamiento es adecuada.

CONCLUSIÓN

Tras el alta del último ingreso en UHP, el paciente es remitido nuevamente a dispositivo intermedio (de subagudos, del Programa de Trastornos Mentales Severos), de donde recibe el alta a los 3 meses.

En los últimos 4 años, no ha requerido ingresos hospitalarios, se encuentra estable y realiza seguimiento ambulatorio en su Centro de Salud Mental. En el momento actual, vive con su padre, tiene pareja y mantiene buena relación con su familia.

BIBLIOGRAFÍA

- McGurk SR. The effects of clozapine on cognitive functioning in schizophrenia. J Clin Psychiatry. 1999; 60(suppl. 12):24-29.
- Bobon DP, Janssen PAJ, Bobon D eds. The Neuroleptics: Modern Problems of Pharmacopsychiatry. vol.5; Basel, Switzerland: Karger, 1970.
- Esquizofrenia resistente al tratamiento farmacológico. Actas Españolas de Psiquiatría. 2006. Vol. 34 Issue 1. p 48-54.

Caso 30

Alberdi Páramo I, García-Albea J

DESCRIPCIÓN

En nuestro medio todavía sigue existiendo cierta resistencia al uso de clozapina en los casos de patología psicótica resistente. Presentamos el caso de un paciente de 33 años de edad, que presenta estabilidad clínica con clozapina desde hace aproximadamente 10 años. Anterior a esta estabilidad, el paciente, durante unos 7 años, mantuvo un patrón de ingresos anual recibiendo tratamiento con diversos psicofármacos, sin la obtención de estabilidad clínica mantenida.

ANTECEDENTES

Antecedentes médicos: el paciente no refiere antecedentes personales somáticos de interés.

Hábitos tóxicos: refiere consumo de una cajetilla de tabaco diaria; en el pasado consumo ocasional de alcohol, marihuana y cocaína.

Antecedentes psiquiátricos: ha ingresado siete veces por descompensación psicótica. Ha recibido tratamiento con múltiples psicofármacos previamente: olanzapina, quetiapina, asenapina, risperidona, paliperidona, risperidona depot, gabapentina, clorazepato dipotásico, diazepam, lormetazepam.

El último ingreso data de hace 10 años, de manera voluntaria, con la demanda de intentar lograr una estabilidad clínica prolongada. La noche previa, había tenido un altercado en una discoteca, habiendo consumido alcohol y cannabis. Asimismo, refiere abandono de su pauta de clozapina por aumento de peso a los pocos días del último alta hospitalaria.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Al ingreso: consciente y orientado globalmente, medianamente abordable y colaborador, hipertímico. Suspicaz. Ideación delirante de perjuicio. Niega alteraciones sensoperceptivas, aunque impresiona de racionalizar y ocultar sintomatología. Hiporexia y abandono del autocuidado con repercusión afectiva de sintomatología psicótica. No ideación autolítica ni evidencia de auto o heteroagresividad.

En la actualidad: consciente y orientado auto y alopsíquicamente. Abordable y colaborador. Tranquilo. Aspecto cuidado y aseado. Contacto visual preservado. Normoproséxico. No signos de intoxicación o abstinenciales a tóxicos o psicofármacos. No alteraciones en la psicomotricidad. Lenguaje fluido y espontáneo con discurso coherente y estructurado. No alteraciones en curso, forma ni contenido del pensamiento. Niega y no impresiona de alteraciones en la sensopercepción. Eutimia referida. No apatoabulia ni anhedonia. No ansiedad. No criterios TAM. Ritmos cronobiológicos conservados. No ideas pasivas de muerte ni ideación autolítica activa. No ademanes auto o heteroagresivos. Juicio de realidad preservado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma y bioquímica: normal.
- ECG: normal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Durante el ingreso, se inicia tratamiento farmacológico con pauta de risperidona en formulación depot y paliperidona con el objetivo de mejorar el cumplimiento terapéutico. Tras una buena respuesta inicial, durante las tres primeras semanas, el paciente sufre una nueva recaída. Se muestra tangencial, disgregado y muy irritable, resultando el análisis de tóxicos en orina negativo. Ante la mala evolución, se pacta reintroducción de tratamiento con clozapina con buena respuesta (según nivel basal de funcionamiento). Desaparece la sintomatología psicótica, objetivándose clínicamente mejoría, también el paciente y los familiares aprecian la mejoría.

En el momento actual, el paciente se mantiene estable psicopatológicamente desde la última alta hospitalaria. Con la inclusión de clozapina a su pauta farmacológica habitual se ha logrado estabilización clínica. Está acudiendo a sus citas en un centro de Salud Mental de zona y realizando un adecuado seguimiento y cumplimiento terapéutico. Asimismo, mantiene su actividad laboral y funcionamiento social, refiriendo mejoría a la hora de poder llevar a cabo las distintas tareas del día a día y recuperación total de su estado basal. Se logra también un adecuado control cronobiológico.

Actualmente, se mantiene estable clínicamente con clozapina 100 mg 1-0-1,5 y clorazepato dipotásico hasta 15 mg diarios si ansiedad.

CONCLUSIÓN

Según Stahl 2010, clozapina está considerada como una de las carteras de unión más complejas de toda la psicofarmacología. Se desconoce cuál de sus propiedades de unión contribuye a su eficacia clínica, lo que la hacen ser el *gold standard* en el tratamiento de la esquizofrenia. Como en el caso que aquí exponemos, algunos pacientes experimentan un retorno a un nivel cercano al funcionamiento normal cognitivamente, a nivel interpersonal o en el funcionamiento diario. Estos factores hacen que haya debate sobre si recomendar el inicio con clozapina antes que lo indicado en las actuales guías clínicas. Existe controversia debido a su perfil atípico, que por un lado hace que tenga mayor eficacia que otros antipsicóticos (mayor mejoría en síntomas positivos y negativos, efecto incisivo en riesgo suicida y agresividad, posibilidad de uso en pacientes concomitantes con Parkinson, discinesias tardías...), pero por otro lado, condiciona que la aparición de determinados efectos secundarios también ocurra con mayor frecuencia. El más conocido por su potencial letalidad es la agranulocitosis, que aparece entre el 0,5-1% de los pacientes.

El actual conocimiento de la molécula, unas indicaciones de uso avaladas por la evidencia científica y una correcta monitorización, podrían justificar un inicio del uso de clozapina en pacientes psicóticos, sin quizás tener que esperar "a tanta refractariedad" en estos pacientes, que repercute tanto en su beneficio como en el de sus familiares.

BIBLIOGRAFÍA

- Stahl SM, Muntner N, Grady MM. Psicofarmacología esencial de Stahl: bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas. Aula Médica, Formación en Salud. 2010.
- Bernardo M, *et al.* Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Revista de Psiquiatría y Salud Mental 4.3 (2011):150-168.
- Herrera-Estrella M, Karen L. Clozapina: una revisión. Psiquiatría Biológica 23.3 (2016): 87-92.

Caso 31

Romero González S

DESCRIPCIÓN

Se realiza la descripción de la evolución a lo largo de 32 años de un paciente varón diagnosticado de esquizofrenia desde el debut de la enfermedad con 19 años, el curso continuo de la misma durante 20 años y su remisión con clozapina. Se detalla el abordaje tanto farmacológico como terapéutico hasta lograr la compensación clínica, mantenida durante 13 años, y los beneficios en el funcionamiento socio-personal. Posteriormente, se refleja cómo la retirada del fármaco (debido a causas médicas), precipita una recaída, volviendo a remitir el cuadro clínico tras su reinstauración. La historia de este paciente también manifiesta el aumento de conciencia de enfermedad y la excelente adherencia al tratamiento por los beneficios percibidos.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: no alergias. Hábitos tóxicos: tabaquismo 20-30 cigarrillos/día. No consumo de alcohol. Fractura de codo izquierdo en la infancia. Ulcus gastroduodenal diagnosticado a los 19 años y tratado adecuadamente. IQ: apendicectomía a los 20 años. Colecistectomía a los 37 años.

Antecedentes familiares: padre en tratamiento en Salud Mental. Epilepsia. Madre: suicidio consumado. Es el segundo de tres hermanos, los otros sanos, conviven con sus respectivas familias.

Antecedentes psiquiátricos: inicio de la enfermedad a los 19 años, de forma muy brusca, objetivándose sintomatología paranoide que requiere un ingreso hospitalario de dos años de duración. Llegó a recibir terapia electroconvulsiva, siendo muy traumático para él y con mala respuesta. Desde entonces pierde amistades, abandona los estudios y se reduce de forma llamativa su nivel de actividad, siendo su único entretenimiento la fotografía. Había sido un buen estudiante. Inició estudios de Formación Profesional en la rama de Química. Personalidad previa según el padre "normal, muy tranquilo, introvertido". Con 22 años ingresa de nuevo por descompensación psicótica con importante actividad delirante y alucinatoria. Reingresa nuevamente en 1990, 1995, 1998.

En 1999, cuando contaba 35 años, fallece su madre por suicidio consumado (ingesta de cáusticos), produciéndose un empeoramiento clínico relevante. Se queda solo con su padre, con quien la relación era distante y que presenta sintomatología afectiva y rasgos epileptoides. A partir de 2001, se repiten los ingresos, muy numerosos, llegando a estar prácticamente hospitalizado de forma continua hasta finales de 2003. Sufre un episodio aislado de crisis convulsiva. Realiza numerosas ingestas medicamentosas voluntarias.

En 2004, ingresa en Comunidad Terapéutica (CT) procedente de la Unidad de Hospitalización de Agudos donde había permanecido casi de forma continua en los últimos cuatro años. La situación clínica al ingreso es de colaboración, a pesar de una ausencia total de conciencia de enfermedad.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Nula conciencia de enfermedad mental. Orientado alopsíquicamente, no autopsíquicamente. Parcialmente colaborador, consciente, hipoprosexia leve. Incongruencia afectiva, irritabilidad y dificultad en el control de los impulsos. Labilidad afectiva con tendencia a la megalomanía. Apatía, abulia, anhedonia. Lenguaje empobrecido, ecolalia ocasional. Tangencialidad y descarrilamiento. Ilogicidad. Ideación delirante con contenidos paranoides,

megalomaníacos y de filiación, escasamente estructurados. Ocurrencias delirantes. Fenómenos telepáticos y de control. Vivencias de influencia en el pensamiento y la voluntad. Alucinaciones auditivas, en ocasiones de carácter imperativo. Ecopraxia. Ha presentado conducta sexual desinhibida. Insomnio de mantenimiento. Déficit franco en las esferas social-relacional, de autocuidados y ocupacional.

Está orientado en espacio y tiempo. Dice no tener ninguna enfermedad mental, y cree haber sido ingresado por el padre por alguna desavenencia entre ellos sin importancia. Refiere entre sus actividades cotidianas las "telepáticas" que mantiene con sus vecinos, no con todo el mundo. Por ello, el resto sabe lo que él piensa, aunque no le importa demasiado. Está convencido de que los guardias municipales lo escoltan permanentemente, aunque no hay un motivo especial para ello. Dice no sentirse perseguido. Expresa que "hay dos reyes en mi cuerpo, en mi mente y en mi cerebro... no sé lo que me dicen porque no los entiendo... me lo ha dicho el padre Santa María, general de generales, a través de un aparatito... aunque yo no tengo alucinaciones ni voces...". "Soy alemán de pura cepa. No soy una persona corriente, sé química, sé construir castillos, barcos, pistolas y rifles... los conocimientos han venido de mi mente. Sé escribir árabe, aunque no sé lo que significa (hace demostración), también inglés, americano, italiano. Venía en mis genes, en mis cromosomas".

Presenta mirada fija, gesticulaciones anómalas en cara y manos. En las manos tiene quemaduras en ambos índices y pulgares. Sujeta de forma extraña los cigarrillos al fumar (con cuatro dedos). Dice "estoy muy bien de ánimos, nunca he intentado quitarme la vida... me tomé pastillas porque me lo ordenaron". Repite determinadas frases. A veces se ríe y otras se pone serio sin relación con el discurso. Las frases son escuetas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide continua (F 20.00 CIE-10). Se justifica por la presencia a diario, durante más de seis meses, de ideas delirantes paranoides acompañadas de pseudoalucinaciones auditivas, difusión del pensamiento y síntomas negativos (apatía, lenguaje empobrecido e incongruencia afectiva). Aunque el paciente presentó durante un tiempo incongruencia afectiva y lenguaje desorganizado, este no llegó a ser incoherente y la conducta no era francamente desorganizada. Además, por la evolución y la preeminencia del contenido de influencia, de control y de perjuicio, no se trata de una esquizofrenia hebefrénica, sino paranoide. Asimismo, a pesar de haber presentado ciertas alteraciones psicomotoras como ecolalia y ecopraxia ocasionales, nunca ha tenido síntomas como estupor, obediencia automática, flexibilidad cérea o negativismo, que hicieran pensar en esquizofrenia catatónica.

Diagnóstico diferencial

- La presencia de ideas delirantes plantea el diagnóstico diferencial con **psicosis tóxica**: se descarta por la ausencia de consumo de tóxicos. El paciente nunca ha consumido drogas o alcohol.
- **Psicosis debida a enfermedades médicas**: la relativa proximidad temporal del inicio de los síntomas psicóticos y de ulcus gastroduodenal podría hacer pensar en psicosis no esquizofrénica. Se descarta porque a pesar de resolverse el cuadro digestivo, el paciente continúa con sintomatología psicótica durante años. Los antecedentes familiares de epilepsia y la presentación de una crisis convulsiva aislada podrían hacer sospechar la presencia de epilepsia con síntomas psicóticos. No obstante, el servicio de Neurología descarta la presencia de epilepsia y no vuelve a tener crisis durante su evolución. Tampoco las alucinaciones son las propias de la epilepsia, sino de esquizofrenia.
- **Trastorno bipolar con síntomas psicóticos**: se descarta por ausencia de episodio maníaco o depresivo.
- **Trastorno esquizoafectivo**: a pesar de que el contenido de las ideas delirantes es megalomaníaco y paranoide, se descarta por la ausencia de síntomas afectivos relevantes (euforia, excitación, hiperactividad, fuga de ideas, prodigalidad).
- **Trastorno de ideas delirantes persistentes**: además de las ideas delirantes, el paciente presenta otros síntomas como trastornos de la propiedad del pensamiento, tangencialidad y descarrilamiento del pensamiento, pseudoalucinaciones auditivas, ecolalia, ecopraxia y síntomas negativos (apatía, abulia, anhedonia).

- **Trastorno esquizofreniforme y trastorno psicótico breve**: la duración de los síntomas psicóticos en este paciente es mayor de 6 meses.

Una vez establecido el diagnóstico de esquizofrenia, diferenciamos entre los subtipos paranoide, hebefrénica y catatónica. Se justifica el diagnóstico de esquizofrenia paranoide por la presencia a diario, durante más de seis meses, de ideas delirantes paranoides acompañadas de pseudoalucinaciones auditivas, difusión del pensamiento y síntomas negativos (apatía, lenguaje empobrecido e incongruencia afectiva). Aunque el paciente presentó durante un tiempo incongruencia afectiva y lenguaje empobrecido, este no llegó a ser incoherente y la conducta no era francamente desorganizada. Además, por la evolución y la preeminencia del contenido de influencia, de control y de perjuicio no se trata de una esquizofrenia hebefrénica, sino paranoide. Asimismo, a pesar de haber presentado ciertas alteraciones psicomotoras como ecolalia y ecopraxia ocasionales, el paciente nunca ha tenido síntomas como estupor, obediencia automática, flexibilidad cérea o negativismo, que hicieran pensar en esquizofrenia catatónica.

TRATAMIENTO

En principio, comienza tratamiento rehabilitador en Programa de Hospitalización Completa en Comunidad Terapéutica.

Uno de los objetivos primordiales era la estabilización clínica. Para ello, se modificó el tratamiento psicofarmacológico que venía realizando (amisulpride, gabapentina, clorazepato dipotásico y clotiapina). Dada la mala respuesta a otros antipsicóticos utilizados previamente se inició tratamiento con clozapina en dosis de 450 mg/24h. Asimismo, recibía clorazepato dipotásico 10 mg/12h y lormetazepam 2 mg/24h.

Desde antes de iniciar tratamiento con clozapina, presentaba hipertransaminasemia: GOT hasta 142 (LSNx3), GPT hasta 275 (LSNx7), GGT hasta 997 (LSNx20). Fosfatasa alcalina hasta 284 (LSNx2). Bilirrubina normal. No eosinofilia. No alteraciones en el recuento leucocitario antes de clozapina.

A pesar de la alteración persistente de la bioquímica hepática, se valoró el riesgo-beneficio del paciente, que había presentado refractariedad a múltiples fármacos antipsicóticos (haloperidol, tiapride, risperidona, olanzapina, amisulpride) y evolución tórpida de la esquizofrenia desde su debut y se mantuvo el tratamiento con estrecha vigilancia. Además de los controles de hemograma habituales según protocolo durante las primeras 18 semanas, se solicitaba bioquímica con perfil hepático por la hepatopatía previa. Los valores de transaminasas siempre han estado elevados, con oscilaciones.

A los seis meses de tratamiento con clozapina, se consiguió una mejoría espectacular desde el punto de vista psicopatológico. Persistían algunos síntomas positivos, aunque no en primer plano. Ocasionalmente, verbalizaba algunos fenómenos de transmisión del pensamiento, mostrando conciencia de enfermedad con mínima repercusión emocional y conductual en su vida cotidiana. Remitieron las pseudoalucinaciones auditivas. Se hicieron relevantes los síntomas deficitarios, por lo que se le derivó a la Unidad de Rehabilitación de Salud Mental (URA) para incluirlo en grupo orientado a la estimulación cognitiva (IPT, Terapia Psicológica Integrada para la Esquizofrenia). En los primeros meses tomaba la medicación sin conciencia de enfermedad, pero posteriormente la fue adquiriendo de forma progresiva, mostrando cada vez mayor adherencia al tratamiento farmacológico, al que atribuía su mejoría. No presentó efectos secundarios destacables salvo estreñimiento, que se abordó con el fomento del ejercicio y dieta equilibrada. Nunca ha sufrido sedación, sialorrea, ganancia ponderal ni alteraciones en el hemograma.

Durante su estancia en hospitalización completa se planteó un programa de seguimiento clínico con entrevistas psicoterapéuticas individuales con su psiquiatra, intervenciones familiares, intervenciones de enfermería (entrevistas semanales individuales y grupos psicoeducativos) y de terapia ocupacional, según se detallan más adelante.

Intervenciones de enfermería: asistió a taller de Automedicación y Educación para la Salud con los objetivos de tomar conciencia de enfermedad y de la necesidad de tratamiento farmacológico, entrenándose en la preparación de la medicación y la autogestión de su tratamiento habitual y cuidados físicos. Participaba activamente en los talleres de gimnasia y de relajación.

Al principio se observaba que durante la ducha se limitaba a mojarse con agua y la higiene bucal era muy defectuosa, presentando varias caries. Tras supervisión directa y técnicas de entrenamiento sencillas se pudo objetivar un nivel de autonomía aceptable en estos cuidados, así como en el cambio de ropa y aspecto externo.

Aprendió a elaborar su propia comida y a cuidar su espacio personal (baño, dormitorio), extendiendo estas habilidades a otras tareas domésticas (lavar y tender la ropa, compras en el supermercado). Adquirió tal nivel de funcionamiento que se pudo hacer cargo él solo de las mismas en un periodo en el que ya convivía con el padre y este sufrió una intervención de tobillo.

Intervenciones de Terapia Ocupacional: programa de ocio y tiempo libre; programa ocupacional: talleres de gestión económica, académico, prensa e informática.

Debido a la pérdida de relaciones a raíz del debut de la enfermedad y restricción de las mismas tras el fallecimiento de la madre, presentaba un grave aislamiento. Solo se relacionaba con su padre, escasamente con su hermana y a nivel operativo con personal sanitario. Incluso a pesar de los ingresos tan prolongados en Unidad de Agudos no había desarrollado ninguna vinculación con otros pacientes.

Progresivamente se consiguió su incorporación a actividades realizadas en grupo tanto lúdicas como ocupacionales. Acudía con aceptable adaptación a actividades externas organizadas por la CT (excursiones a la playa, salidas lúdicas en la ciudad). Asistía algunas tardes al Club Social de ASAENES (Asociación de Familiares, Allegados y personas con Trastorno Mental Grave).

Realizó un curso de fotografía (en ámbito no protegido) con frecuencia semanal y aceptable ajuste. Expresaba su satisfacción por estos logros y deseos de continuar con el nivel de actividad que consiguió. Mejoró en las habilidades comunitarias, prácticamente inexistentes al ingreso. Tenía que ser acompañado por el padre o por un monitor en cualquier salida, no hacía uso del autobús ni de ningún servicio público. Fue adquiriendo progresivamente capacidad para desplazarse de forma autónoma y al año y medio podía asistir sin acompañamiento a las citas programadas en los servicios públicos, no solo sanitarios. Ocasionalmente requería apoyo en la realización de algunas gestiones. Semanalmente acudía de forma autónoma a consultas con su psiquiatra y su enfermera referente para preparar la medicación de la semana, que se autoadministraba correctamente. Desde CT se siguió llevando el protocolo de clozapina, pero las analíticas mensuales ya las solicitaba él a su médico de Atención Primaria, cuyos resultados enviaba con el paciente.

Aunque el objetivo propuesto al inicio del tratamiento era la salida a largo plazo a un recurso residencial de la red de FAISEM (Fundación Andaluza para la Integración Social de Personas con Enfermedad Mental), debido a la buena evolución del paciente y sus deseos de volver a vivir con su padre, se programaron periodos de estancia breve en el domicilio parental tras un año y medio de hospitalización completa, pasando tres meses después a Programa de Día por la buena respuesta con ajuste aceptable en su entorno.

EVOLUCIÓN

A finales de 2005, se traslada a vivir a su domicilio con los objetivos de mantener estabilización clínica, fomentar las relaciones con el entorno, las interacciones sociales y evitar el aislamiento/institucionalización. Para ello, se realizó un laborioso y delicado trabajo psicoterapéutico con el padre, que tenía un elevado criticismo, resistencia a la mejoría del paciente y al reconocimiento de su autonomía progresiva, con gran ambivalencia ante la vuelta definitiva al domicilio. Se realizaron numerosas entrevistas con el padre y la hermana en las participó también la trabajadora social, aclarando información sobre temas referentes a ingresos económicos, funcionamiento de los recursos de la red FAISEM, revisión de certificado de minusvalía, etc. y recopilando documentación del paciente.

Como se ha señalado, se mantuvieron algunas actividades en CT; acudía varios días en semana, y se derivó a URA para incorporarse a otros talleres (cerámica, ocio y cocina). Continuó realizando actividades de formación y de ocio en ambos dispositivos de forma coordinada con supervisión desde Terapia Ocupacional.

Tras un año y medio de hospitalización completa en CT y otro en Programa de Día, en colaboración con URA, se realiza lenta y progresivamente la transición desde CT a su Unidad de Salud Mental Comunitaria (USMC) de referencia manteniendo la doble atención de forma coordinada hasta confirmar que se mantiene la estabilidad clínica. Desde 2011, asiste a talleres en URA y a consulta de Psiquiatría y enfermería en USMC, desde donde se lleva el programa de clozapina.

Entre 2006 y 2012, se mantiene compensado y con buen funcionamiento. La sintomatología productiva está mitigada, sin repercusión afectiva o conductual. Los niveles de transaminasas sufren oscilaciones, con

tendencia a estar ligeramente por encima de lo normal. A finales de 2012, se comienza a reducir el tratamiento con clozapina por elevación de GGT (645 UI/l). Se reduce de 450 mg a 400 mg diarios. Se mantiene lorazepam 1 mg/8 h y un hipnótico que se ha ido variando por pérdida de eficacia (lormetazepam 2 mg, zopiclona 7,5 mg). Durante este periodo fallece su padre en un accidente, haciéndose cargo de su cuidado la hermana, que lo visita a diario y le ayuda con las tareas domésticas y comidas. El paciente afronta la pérdida de forma adecuada, sin descompensarse de su patología de base.

En 2014, solicita ingreso de forma voluntaria y urgente porque se siente muy angustiado. "Las voces de dentro se callaron y ahora son las de fuera, mi hermana y mi cuñado diciendo que no me ingrese". Parece que es incapaz de mantener las actividades ocupacionales, se estresa mucho ante la posibilidad del alta de URA (cuatro días a la semana) y de la incorporación a otro taller. Dice que "quiere ingresar, descansar de tanto taller". La hermana sospecha que tiene una reactivación de la sintomatología alucinatoria y delirante, y solicita subir el tratamiento con clozapina. Cumple adecuadamente el tratamiento desde hace años, conoce los riesgos, la necesidad de análisis periódicos, y el daño hepático. Debido a que la angustia y la sintomatología productiva van en aumento a pesar del abordaje psicológico, en los meses siguientes se decide aumentar la dosis de clozapina de 400 mg a 500 mg/24 h y de ansiolítico, lorazepam 1 mg (1-1-2). Mejora, aunque reconoce sentirse nervioso y preocupado, pero no angustiado. Pide expresamente que no se le reduzca la medicación. Las analíticas periódicas mensuales ofrecen resultados similares. Persisten niveles elevados de transaminasas, pero no afectación en el hemograma. La hermana va a su casa cada dos días a ayudarle. Se mantiene en el domicilio sin necesidad de ingreso.

A finales de 2015, comienzan a aparecer defectos en la higiene, empeoramiento del estado de ánimo, pero no invasión por síntomas psicóticos ni ideación autolítica. La hermana tiene que acudir a diario a limpiar y llevarle las comidas.

Se realiza seguimiento estrecho por facultativo y Enfermería, se niega a tomar antidepresivo, continúa con las mismas dosis de clozapina 500 mg/24 h y acepta aumentar ansiolítico (lorazepam 1 mg hasta 2-2-2). GOT y GPT normalizadas, GGT 304 UI/l.

Durante 2016, persiste de forma crónica la sintomatología productiva (ideación delirante de control del pensamiento y la voluntad, ocurrencias delirantes, alucinaciones auditivas). Sin embargo, tienen poca repercusión y lo vive con distancia emocional. Refiere que las "voces están ahí pero no les hace caso". Sin embargo, progresivamente se va instalando un llamativo aplanamiento afectivo y aumentan los síntomas negativos (apatía, abulia, anhedonia, autismo) con deterioro de la esfera social-relacional, de autocuidados y ocupacional. Se produce un empeoramiento de su estado físico, pierde 8 kg en un mes, presenta agravamiento del estreñimiento, rectorragia, aumenta GGT de 304 a 910 UI/l, ALT 99 UI/l, AST 39 UI/l.

Se decide disminuir clozapina a 400 mg/24 h, y se deriva a los servicios de Endocrinología y Digestivo. Se realiza **ecografía abdominal**: hígado de tamaño y forma normal, sin datos de hepatopatía crónica ni lesiones ocupantes de espacio. Vena porta permeable. No líquido libre ni datos de hipertensión portal. Ausencia de vesícula biliar. Vías biliares intrahepáticas no dilatadas. Hepatocolédoco aumentado de calibre (9 mm) sin causa aparente. Riñones y resto de cavidad abdominal sin anormalidades. Colonoscopia: hemorroides internas. Melanosis coli. Dolicocolon.

Estudio de hepatopatía y serología: VHB con inmunización activa, VHC negativo. ANA, AMA, ASMA, antiLKM, ceruloplasmina, alfa1-antitripsina normales o negativos.

Anticuerpos AntiTG IgA negativo.

Marcadores tumorales: alfafetoproteína normal: 1,4 ng/ml.

Perfil básico y hepático, lípidos, PCR, VSG, TSH, proteinograma, inmunoglobulinas, hemograma, coagulación y metabolismo del hierro normales salvo: GOT 49 UI/l, GPT 131 UI/l, GGT 557 UI/l, fosfatasa alcalina 158 UI/l.

Se detecta hipertiroidismo sin alteración en la inmunidad, ni bocio ni nódulos. Se pauta tiamazol 20 mg/día y propanolol 30 mg/día (por temblor distal y taquicardia a 88-100 lpm en reposo). Pronto se normalizan las cifras de tiroxina libre pero, a los dos meses, se cambia tiamazol a neocarbimazol por elevación de las transaminasas

(GOT 132, GPT 249, GGT 945). Desde entonces, hay un descenso progresivo de las mismas (GOT 46, GPT 11, GGT 546 UI/L) y se mantienen cifras normales de TSH y tiroxina libre a pesar de la reducción de la dosis de antitiroideo. Se realiza estudio ecocardiográfico, que no muestra anormalidades.

Mejora de ánimo, recupera su peso (77,8 Kg), se corrige el estreñimiento con laxantes y se mantiene psicopatológicamente compensado a pesar de la reducción de clozapina.

A finales de 2016, se intensifican las pseudoalucinaciones auditivas, coincidiendo con un resfriado que lo tiene postrado e inactivo. En el hemograma aparece neutropenia leve (1880 neutrófilos/µl, leucocitos dentro de la normalidad). Mejora de las cifras de transaminasas (GOT 30 UI/l, GPT 82 UI/l, GGT 539 UI/l). Demanda ingreso por estar muy angustiado por "las voces, mucha gente, que hablan de japoneses, ya no puedo más", y se deriva para ingreso tras trece años de estabilización clínica.

Se aumenta 25 mg la dosis de clozapina. Lo tolera bien y aprecia la mejoría con el pequeño incremento del antipsicótico. Participa en las actividades de la Unidad de Hospitalización, duerme bien, no hay afectación en la conducta ni en la afectividad de la sintomatología alucinatoria, que se va mitigando durante las tres semanas que dura el ingreso. Es dado de alta por mejoría. Mantiene analítica mensual y seguimiento por Endocrinología. Continúa estudio por Digestivo para descartar otras causas de la hepatopatía tóxica por clozapina.

Cinco meses después se vuelve a derivar para ingreso por invasión de su delirio crónico con gran angustia psicótica a pesar del adecuado cumplimiento terapéutico. En la exploración psicopatológica al ingreso está aparentemente tranquilo, consciente, orientado en las tres esferas, abordable y colaborador. Refiere pseudoalucinaciones auditivas ("voces que se meten conmigo, que me dicen que me mate, parece una máquina, habla como si fuera un pitufo"). No estructura claramente las ideas delirantes, aunque la hermana informa de que suele hablar de extranjeros que vienen a España y se hacen pasar por policías con intención de perjuicio. Ánimo bajo, sueño normalizado con medicación.

Durante el ingreso, se realiza interconsulta con servicio de Digestivo para agilizar estudio. Mientras tanto se reduce clozapina y se introduce amisulpride, pero a las dos semanas de este cambio cruzado se produce un incremento de la sintomatología psicótica con gran angustia, trastornos del contenido del pensamiento, reagudización de pseudoalucinaciones auditivas con gran repercusión afectiva e ideas de muerte. Presenta la misma expresión psicopatológica que quince años atrás. Evoluciona hacia ánimo depresivo, cierta perplejidad, lentitud motora y en lenguaje.

Dado que se trata de un paciente colecistectomizado, sin dolor abdominal, con colestasis disociada de larga evolución con fibroscan F3 patológico en tratamiento con clozapina, desde el servicio de Digestivo se considera como posible causa del aumento de transaminasas la toxicidad farmacológica (clozapina y antitiroideo), pero se amplía estudio para descartar enfermedad de Wilson y otras etiologías. Se realiza CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) con esfinterotomía endoscópica, se detecta y trata una papilitis fibrosa como responsable de la elevación de transaminasas, con disminución progresiva de las mismas hasta rango normal. Se concluye que la etiología es colestasis mecánica por papilitis con evolución favorable tras papilotomía.

Retoma nuevamente el tratamiento con clozapina, con controles semanales, reduciendo amisulpride. Vuelve a compensarse psicopatológicamente desde la reintroducción de clozapina, con buena respuesta y tolerabilidad. Remite el cuadro clínico y tras cinco semanas de ingreso se da alta por mejoría con el siguiente tratamiento: clozapina 200 mg (1-0-1), clozapina 25 mg (0-0-2), amisulpride 200 mg (0-0-1), lorazepam 1 mg (1-1-2), zoplicona 7,5 mg (0-0-1), carbimazol 5 mg (1-0-0), propanolol 10 mg (1-1/2-1). Durante 18 semanas se realiza control del hemograma según protocolo de clozapina y posteriormente mensual. Hasta el momento no ha presentado alteraciones en la serie blanca.

CONCLUSIÓN

El paciente actualmente tiene 53 años, es pensionista y tiene reconocido un 81% de minusvalía. Percibe una pensión no contributiva que gestiona él mismo. Debutó con esquizofrenia paranoide a los 19 años, con evolución

tórpida y refractariedad a diversos neurolépticos típicos y atípicos. Durante veinte años estuvo descompensado clínicamente, casi ininterrumpidamente hospitalizado, con intensa angustia psicótica y gran nivel de sufrimiento para él y para la familia. Finalmente inició tratamiento con clozapina a los 40 años, con remisión de los síntomas principales a los seis meses, manteniéndose estable durante los siguientes trece años, sin precisar ingreso.

Cabe destacar que, durante un periodo prolongado, en paralelo con el tratamiento psicofarmacológico, se realizó un abordaje intensivo e integral con intervenciones multidisciplinares, logrando el paciente no solo la compensación clínica, sino además alcanzando un buen nivel de funcionamiento y satisfacción personal. En los dos últimos años presenta un empeoramiento a nivel psicopatológico coincidiendo con estrés ambiental y en el último año con enfermedades físicas, que provocan sendos ingresos hospitalarios. En el último, la retirada de clozapina por motivos médicos precipitó una recaída. Gracias a la investigación de otras causas somáticas que pudieran justificar el aumento de transaminasas se logró demostrar la etiología orgánica, tratarla y volver a reinstaurar clozapina. En este momento se mantiene estable.

El caso de este paciente demuestra que clozapina es un tratamiento eficaz en la esquizofrenia y que los riesgos deben ponderarse con los beneficios esperables, especialmente en aquellos pacientes que no han respondido a otros tratamientos con antipsicóticos, ya que el impacto positivo en la evolución de la enfermedad y consecuentemente en su calidad de vida a corto y largo plazo justifica su uso.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. DSM-V. Manual de diagnóstico diferencial. Editorial médica panamericana. Madrid, 2014.
- CIE-10. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Editorial médica panamericana, Madrid, 2000.
- De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, *et al.* Rare and very rare adverse effects of clozapine. Neuropsychiatric Disease and Treatment. [published online August 2015].
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013.
- Manu P, Sarpal D, Muir O, *et al.* When Can Patients with Potentially Life-Threatening Adverse Effects Be Rechallenged with Clozapine? A Systematic Review of the Published Literature. Schizophr Res. February, 2012.
- Meltzer HY. Clozapine: Balancing Safety with Superior Antipsychotic Efficacy. Clinical Schizophrenia & Related Psychoses. October, 2012.
- Samara MT, Dold M, Gianatsi M, *et al.* Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis [published online February 3 2016]. JAMA Psychiatry.
- Siskind D , McCartney L, Goldschlager R and Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. The British Journal of Psychiatry 1–8. 2016.

Caso 32

Menéndez Miranda I, Hevia Maroto A, Bermúdez Rivera JA, Madrazo del Río-Hortega I, García Álvarez G, Azanza Balmori A, Gutiérrez Vázquez G, Rivas Pérez JD, Martínez Jambrina JJ

DESCRIPCIÓN

Varón de 36 años que acude a Urgencias derivado desde su Centro de Salud Mental (CSM) por descompensación psicopatológica. Menor de una fratría de dos hermanos, soltero, sin hijos, vive con sus padres. Parece que aproximadamente un mes antes del ingreso, empezó a decir que oye voces que le hablan y le ordenan, que es Lucifer, que tiene poderes, que siente una piedra negra que le sale de la cabeza por la frente... lo llevaron de urgencia en varias ocasiones al CSM pero no acababa de mejorar a pesar de diversos ajustes de tratamiento.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: NAMC. Estudiado en el servicio de Digestivo por cifras de hematíes y hemoglobina ligeramente bajas en mediciones repetidas un año antes del ingreso (hemoglobina 13,2 g/dl [13,0-18,0], hematíes 4,1x10^{12}/l [4,2-6,2], con índices, hierro, vitamina B12 y ácido fólico normales y sangre oculta en heces negativa). Se considera que no precisa seguimiento posterior ni realización de más estudios por su parte. Desde los 14 años en seguimiento en Salud Mental Infantil y después, en Adultos por esquizofrenia paranoide (F20.0, CIE-10) superpuesta a retraso mental leve (F70, CIE-10). No ingresos previos en UHP. No refiere hábitos tóxicos. En tratamiento al ingreso con olanzapina velotab 15 mg (0-0-1), olanzapina 10 mg (1-0-0), zuclopentixol solución (ajustado en días previos al alza a 25 gotas cada doce horas) y cloracepato dipotásico 50 mg (1/2 cp cada 8 horas).

Antecedentes medico-quirúrgicos: sin interés.

Antecedentes familiares: sin antecedentes.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente, orientado, escasamente colaborador. Al inicio oposicionista, mandando callar a sus padres cuando estos relatan lo que le sucede. Después de manera reiterativa verbaliza una fecha, que dice es la de su propia muerte, acompañada de ideación delirante paranoide y autorreferencial, así como fenómenos de robo, lectura e inserción del pensamiento. Interceptado y con soliloquios. Discreta disforia. No presenta ideación ni intencionalidad autolítica ni heteroagresiva sistematizada. Insomnio de conciliación y mantenimiento. No otra alteración de las funciones instintivas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC craneal, EKG, bioquímica de sangre con pruebas de función hepática y renal, TSH, serologías para VIH, hepatitis y lúes, sistemático y sedimento de orina y hemograma sin alteraciones reseñables salvo hematíes 4,1 10^{12}/l [4,2-6,2], hemoglobina 12,5 g/dl [13,0-18,0] y hematocrito 37,9 % [40,0-54,0].

EKG seriados informados como normales.

Hemogramas realizados semanalmente desde la instauración de clozapina registrados en la correspondiente cartilla de seguimiento (programa de farmacovigilancia).

Hemograma al alta: leucocitos 6,7x10^9/l [3,6-11,0], leucocitos segmentados 56,2% [40,0-80,0], linfocitos 33,3% [15,0-50,0], monocitos 7,4% [3,0-11,0], eosinófilos 2,7% [0,0-7,0], basófilos 0,4% [0,0-2,0], segmentados 3,8x10^9/l [1,4-7,0], linfocitos 2,2x10^9/l [0,9-5,2], monocitos 0,5x10^9/l [0,2-1,0], eosinófilos 0,18x10^9/l [0,02-0,45], basófilos 0,0x10^9/l [0,0-0,2]; Serie Roja, hematíes 4,2x10^{12}/l [4,2-6,2], hemoglobina 13,4 g/dl [13,0-18,0], hematocrito 39,7% [40,0-54,0], volumen corpuscular medio (VCM) 95,1 fl [80,0-100,0], hemoglobina corpuscular media 32,1 pg [26,5-34,0], concentración hemoglobina corpuscular media (CHCM) 33,7 g/dl [31,0-36,0], IDH 16,4% [10,5-16,0] plaquetas: plaquetas 269x10^9/l [130-450], volumen plaquetario medio (VPM) 7,1 fl [7,2-12,1].

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide (F20.0, CIE-10). Retraso mental leve (F70, CIE-10).

TRATAMIENTO

Se trata de un ingreso difícil por persistencia de sintomatología psicótica, que fue resistente al ajuste al alza de su tratamiento habitual (clopixol solución) y a dosis elevadas de paliperidona (27 mg/día), risperidona (hasta 12 mg/día) y haloperidol (hasta 20 mg/día) en combinación con olanzapina (hasta 45 mg/día), por lo que tras dos meses de ingreso sin mejoría significativa, se decidió iniciar tratamiento con clozapina obteniéndose consentimiento informado por escrito por representación.

Se mantuvo tratamiento con haloperidol, iniciando clozapina de forma progresiva empezando por 12,5 mg/12 h el primer día, 25 mg/12 h el segundo, hasta 100 mg/día la primera semana, incrementando gradualmente la dosis en 100 mg/semana hasta 400 mg/día.

Siguiendo el programa de farmacovigilancia, se efectuó un recuento leucocitario (hemograma) semanal (a partir de la semana 18 pasará a ser mensual). Por eosinofilia (eosinófilos 12,5% [0,0-7,0]; 1,44 10^9/l [0,02-0,45]) a la tercera semana de instauración de clozapina se solicitó analítica con troponina (6 ng/l [0-14]) y electrocardiograma sin hallazgos de interés (tampoco se objetivó fiebre en ningún momento, ni síntomas gripales, ni fatiga), habiéndose descartado miocarditis. La cifra de eosinófilos fue disminuyendo de manera progresiva hasta normalizarse en la sexta semana. Por otra parte, la tolerancia a clozapina fue buena, refiriendo el paciente discreta sialorrea que mejoró al agrupar la medicación dando la dosis mayor a la noche. Se efectúa un control de niveles siendo estos de 277 ng/ml (se consideran niveles plasmáticos predictores de respuesta entre 250-500 ng/ml). Con el paso de los días, se constata la mejoría clínica. Desaparecen las alteraciones sensoperceptivas y los fenómenos de primer rango. Mantiene ideación delirante en algún momento puntual, pero lo vive con mucha menos repercusión afectiva. Se le dan progresivos permisos para pasar el día/fin de semana con su familia, que transcurren sin incidencias reseñables.

Siendo así que en situación de mejoría se le da el alta para control ambulatorio, con el compromiso propio y de la familia de seguir fielmente el tratamiento pautado y efectuar cuantos controles analíticos sean necesarios.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg (1-0-1), clozapina 200 mg (0-0-1), haloperidol 10 mg (1/2-0-1), trazodona 100 mg 1 comprimido antes de acostarse, puede tomar un comprimido extra si insomnio, lorazepam 5 mg, un comprimido si precisa por ansiedad.

CONCLUSIÓN

Se estima que entre el 25 y el 30% de los pacientes con esquizofrenia cumplen criterios de esquizofrenia resistente al tratamiento, siendo clozapina el único antipsicótico recomendado por las guías clínicas en estos casos. Señalan estas que se debería ensayar clozapina en un paciente con esquizofrenia que no ha respondido a dos antipsicóticos previos. En el caso que nos ocupa, probablemente el retraso en la elección

de clozapina prolongó el ingreso hospitalario más de lo que hubiese sido deseable. Sin embargo, su empleo contribuyó a la mejoría y estabilización clínica.

Es importante conocer los posibles efectos adversos derivados del uso de clozapina para poder efectuar una monitorización estrecha. El conocimiento de los mismos, aplicado a la práctica clínica, redundará en un mayor beneficio de nuestros pacientes que podrán ser tratados en rigor conforme a la evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

- Bak M. Monitoring clozapine adverse effects calls for the integration of protocol and good clinical practice. J Clin Psychiatry 2012;73(10):1313-4.
- Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. Can J Psychiatry 2017; doi: 10.1177/0706743717720448.

Caso 33

Barceló Iranzo M

DESCRIPCIÓN

Paciente que acude por primera vez a mi consulta en diciembre del año 2003. Entre la documentación que presenta la paciente destaca un informe resumen de la evolución elaborado por su psiquiatra anterior, el cual desea una segunda opinión.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: mujer de 19 años de edad, sin antecedentes familiares ni personales de interés, salvo lo que podría considerarse una constitución displásica de Kretschmer y una disposición caracteriza hipersensible, hiperestesia, teóricamente proclive al desarrollo sensitivo esquizotímico.

Antecedentes psiquiátricos: inició un primer síndrome clínico de apariencia depresiva en torno a junio de 2001, con 17 años de edad, coincidiendo con estrés psicosocial de intensidad menor: tenía que trabajar temporalmente de monitor de tiempo libre en un campamento de verano. Fue tratada con 20 miligramos día de fluoxetina. La clínica fue parcialmente incapacitante, se prolongó durante varios meses y mejoró en el otoño siguiente, salvo un breve periodo circunscrito a un solo día en noviembre en el que experimentó un estado semiestuporoso que se resolvió espontáneamente y que pudo coincidir con estrés emocional durante una convivencia escolar. Permaneció después clínicamente asintomática, siempre con 20 miligramos de fluoxetina al día, y en el inicio de la primavera del 2002 se redujo la dosis a 10 miligramos al día. En mayo, coincidiendo con las mismas circunstancias del año anterior (le volvieron a proponer que trabajase de monitor en el mismo campamento) presentó clínica disfórica grave y reserva extrema, que nunca ha remitido. El episodio actual de enfermedad data de mayo de 2002, tal y como se comenta en el párrafo anterior.

La familia se apercibió de un cambio radical en la paciente “de un día para otro”. Se mostraba hermética, con facies anímica o triste, enlentecida y con una negativa rotunda a trabajar en dicho campamento de verano. Verbalizó ideas de insuficiencia y culpa y se aisló dramáticamente y con rapidez de todo su entorno. A pesar de instaurarse un tratamiento antidepresivo vigoroso no hubo mejoría y la paciente expresó ideas de culpa, aparentemente deliroides, sólidamente establecidas y tenaces. No mejoró al añadir risperidona a dosis de 3 mg/día. En septiembre se cambió el tratamiento a venlafaxina hasta 225 mg/día, risperidona 4,5 mg/día, introduciendo seguidamente carbonato de litio con litemias crecientes hasta un máximo de 1,1 mol/l con dos comprimidos al día. Desde septiembre de 2002 siguió, además, tratamiento cognitivo reglado. La paciente toleró bien los medicamentos, aunque presentó neurosis.

Psicopatológicamente no hubo mejoría relevante global, pero mejoró parcialmente la psicomotricidad. Finalmente, en octubre de 2002 recibió tratamiento electroconvulsivo ambulatorio hasta 12 sesiones. Tras la TEC mejoró solo parcial y transitoriamente. Sin embargo, esa mejoría fue quizá la más importante que hubo experimentado hasta esas fechas. Puede decirse que se halla, desde entonces, en un período prolongado de estabilidad clínica con pequeñas oscilaciones caracterizado por un estar autístico, con humor entristecido con eventuales llantos solitarios y enlentecimiento psicomotor con una ideación fija y persistente, monotemática, ilógica e irreductible al razonamiento, es decir, delirante, según la cual ella es culpable de no haber respondido al amor de otras personas cuando se negó a acudir al referido campamento de verano como monitor de tiempo libre en junio de 2002.

La consecuencia habría sido que ella hizo algo malo sin solución posible, que perdió su “capacidad de amar...” que decepcionó irreversiblemente a cuantos habían confiado en ella. La paciente reconoce a veces que sufre,

pero carece de conciencia de trastorno. No suele verbalizar casi nada espontáneamente y cuando se le pregunta sobre su sintomatología responde habitualmente que le pasa lo de siempre, lo del campamento, lo que ha dicho ya tantas veces y que prefiere no tener que repetirlo, que no tiene solución y que no está enferma ni tiene ningún problema de ningún tipo... salvo que no puede amar. Desde el punto de vista de su adaptación global hay que decir que necesita constantemente de la atención familiar para su vida cotidiana: para llevar un tratamiento, para planificar y ejecutar sus actividades, para mantener un horario y en general para dirigir casi cualquier aspecto de la misma. Sin la supervisión y tutela de la familia difícilmente podría ser mínimamente autónoma en cuestiones relativamente básicas.

Lo que hasta la fecha realiza con mayor beneficio, gusto y constancia es la actividad física, pero últimamente se muestra también reticente. Inició primero de Medicina en octubre de 2002, año en que terminó sin aprobar ninguna asignatura, a pesar de que la familia consiguió que acudiera con relativa regularidad a cierto número de clases. En alguna ocasión, sin embargo, fueron avisados desde la misma facultad porque la paciente se encontraba durante varias horas seguidas en un lugar público con una misma posición corporal hierática (de pie, con la mirada fija, sin moverse en absoluto, en actitud levemente encogida, pero sin rigidez ni resistencia a la movilización pasiva) y llamaba la atención. En otras ocasiones algún vecino alertó a la familia de que la paciente estaba en un parque del barrio cercano a su domicilio en la misma actitud, ocasionando la curiosidad de algún viandante. Este verano pasado, estando en su vivienda (un séptimo piso), una hermana la encontró subida a la cama de su habitación, de pie sobre la misma, mirando fijamente a través de la ventana abierta que tenía delante. Esta escena se ha repetido varias veces después. Antes de recibir la TEC sí llegó a presentar oposicionismo activo a la movilización, pero no desde entonces.

Al principio del cuadro, por breves y a la vez periódicos intervalos de tiempo de no más de unas pocas horas, a unos pocos días, ha exhibido un comportamiento global "casi completamente normal", para sumirse de inmediato después, "de un instante a otro" en su letargo ensimismado habitual. Es frecuente que, si no se siente observada, tienda a permanecer más o menos a oscuras en su habitación, siempre hipocinética. A veces disimula fingiendo que presta atención a la televisión, pero le delata su actitud distante y la mirada perdida. Suele adoptar también en casa las mismas posturas descritas antes, pero si se da cuenta de que es observada corrige para volver a las mismas poco después. Durante el verano ocurrieron episodios que alarmaron a la familia: sin previos pasaba del mutismo estupor al frenesí de movimientos. Se ponía a correr por la parcela de una casa de verano a pleno sol, compasivamente, hasta el punto de que no se le podía hacer parar y acababa exhausta. Este comportamiento disminuyó al modificar el tratamiento (reducción de la dosis de imipramina) e instaurar ejercicio físico reglado una o dos veces al día.

En la actualidad persiste el autismo, el delirio de culpa y la hipotermia, y hay riesgo suicida evidente con verbalizaciones orales y por escrito. Lo más peligroso a este respecto son los posibles actos de impulsiones hipercinéticas.

TESTS

Prueba de supresión de cortisol con dexametasona sin hallazgos en el año 2002.

TAC cerebral (2003): el estudio muestra parénquima cerebral, cerebelos y troncoencefálico sin hallazgos destacables. Las astas temporales de ventrículos laterales muestran discreta dilatación, como probable variante de la normalidad. Línea media centrada. Estructuras de charnela cérvico-occipital sin alteraciones.

SPECT cerebral de percusión (2002): sin claras imágenes de lesión, aunque se objetiva ligera disminución de la percusión relativa en zona córtica temporo-parietal izquierda, sin otras alteraciones.

ECG normal. RX tórax normal.

Seguimos el protocolo de vigilancia del riesgo de agranulocitosis: se obtienen cifras de leucocitos entre 7000-10.000 con una fórmula leucocitaria normal. Nunca fueron un problema de prescripción de clozapina.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

La dificultad del diagnóstico diferencial de este proceso psicótico de inicio en la primera juventud, justo en el momento de mayor estrés al afrontar la selectividad y el inicio de una carrera profesional como Medicina con un alto nivel de competencia, cuando, desde la perspectiva biológica culminan los procesos de maduración hormonal y, a su vez, el proceso migratorio y de neuroplasticidad cerebral más importante en la vida de una persona, resulta casi enigmático. Cuando durante meses parece un trastorno afectivo, quizá físico o por el contrario monopolar recurrente, hasta que unos signos psicopatológicos evidencian una decantación hacia formas catatónicas periódicas. Pero no queda ahí todo, los síntomas negativos se erigen en protagonistas principales y más estables en el curso del proceso psicótico. Mientras tanto, los síntomas positivos no pasan de un delirio mal estructurado de culpa, apragmático e irreductible a cualquier confrontación. Además, la paciente se muestra resistente a todo tipo de tratamientos antidepresivos y estabilizantes de primera línea.

En mi opinión, siempre se trató de una sibilina y traidora esquizofrenia, al principio decantada hacia la catatonía o hacia formas simples o indiferenciadas. El verdadero test diagnóstico lo dio con creces la prescripción de clozapina. A partir de entonces sobraron estabilizantes y antidepresivos. La colaboración familiar, el tesón de la paciente y algunos retoques farmacológicos en asociación simbiótica hicieron lo demás.

TRATAMIENTO

Ante la clara resistencia a varios antipsicóticos (olanzapina, aminosulpride, risperidona, etc.), solos o combinados con antidepresivos, decido comenzar con clozapina a dosis progresivamente crecientes. La tolerancia es buena, salvo ligera somnolencia a dosis por encima de los 300 mg/día. El cuadro clínico progresa lentamente hacia una desaparición de las ideas de culpa y la remisión total de los síntomas catatoniformes descritos. La medicación se va modulando hacia el polo antipsicótico representado por clozapina a dosis entre 150-300 mg/día. Asimismo, se realizan varios intentos de suplementación: hasta el año 2005 mantiene una combinación de clozapina 150 mg/día con sales de litio y ziprasidona a dosis de 80 mg/día. Inicia de nuevo una carrera univesitaria, en concreto Fisioterapia.

En el año 2005, decido retirar carbonato de litio de forma progresiva. A principios del 2007 relevo ziprasidona por aripiprazol a dosis de 15 mg/día combinado con la sempiterna clozapina a dosis de 400 mg/día, e impresiona de una atenuación de la somnolencia con esta última combinación, así como una mejor tolerancia a dosis más altas de clozapina.

En la actualidad se mantiene la siguiente pauta farmacológica: clozapina 350 mg/día, lamotrigina 200 mg/día, aripiprazol 7,5 mg/día. Desde el año 2008 no se han intentado otras asociaciones farmacológicas por considerar que la paciente está estabilizada y consigue objetivos muy relevantes ante la gravedad del cuadro inicial, hace ahora más de 15 años. Estas consecuciones se resumen como sigue:

- En el año 2009 termina sus estudios de Fisioterapia.
- Estudia francés e inglés en la escuela de idiomas con resultados excelentes.
- Inicia estudios de Nutrición-Dietética y técnico superior de Farmacia.
- Concluye estas capacitaciones en el año 2014.
- Trabaja en la asistencia de ancianos y realiza tareas de cooperante voluntaria en varias residencias.
- Desde mayo del 2016 trabaja en una oficina de Farmacia hasta la actualidad (su dominio de varios idiomas fueron determinantes en su proceso de selección).

CONCLUSIÓN

Las conclusiones son sencillas. Huele a esquizofrenia, es esquizofrenia. Dominan los síntomas negativos y motores refractarios a otros antipsicóticos, la solución es la misma que si fuese una esquizofrenia paranoide o hebefrénica: clozapina. El tiempo y la perseverancia dan la razón.

La mejor rehabilitación es remontar la refractariedad y dejar interactuar al propio paciente con su ambiente, la familia y el trabajo; son las óptimas técnicas de reinserción y rehabilitación. Conviene repasar en la historia de muchos pacientes afectados por las esquizofrenias insidiosas si en algún momento de su historia clínica no se tomó la decisión adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM 5. 5º Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana.; 2014.
- CIE 10: OMS. López Ibor JJ. Editorial mediator. 1992.

Caso 34

Pascual Calatayud C, Roselló Miranda R, García Valls JM, Morant Luján Y, Ibáñez Soriano E

DESCRIPCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno mental con clínica muy variable centrada en cambios en la percepción, la emoción, la cognición, el pensamiento y el comportamiento. Es una patología con tendencia a la cronicidad y de difícil manejo del tratamiento en muchas ocasiones.

El caso que vamos a presentar es el de un varón de 34 años que ingresa en sala de Agudos de Psiquiatría tras descompensación de su patología de base.

Al parecer, el paciente ha abandonado el aseo personal y verbaliza ideación autolítica pasiva dada la persistencia de los pensamientos obsesivos.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: padres separados. Vive con la madre. Tiene una hermana (25 años) emancipada. Escasos contactos con el padre y relación compleja con la madre. Estudios hasta graduado escolar, abandonando los mismos por la clínica obsesiva y los rituales de limpieza. Trabajó en una empresa familiar. Incapacidad laboral absoluta desde 2010.

Antecedentes médico-quirúrgicos: no reacciones alérgicas medicamentosas conocidas. En su infancia sufrió un traumatismo craneoencefálico con EEG donde se observó un foco irritativo durante ese periodo, en tratamiento hasta la edad de 14 años con Luminal®. Enuresis nocturna hasta los 16 años. Intervenciones quirúrgicas de tabique nasal y fimosis.

Antecedentes psiquiátricos: seguimiento por parte de Salud Mental desde 2001 con clínica variada, que consiste fundamentalmente en clínica obsesiva, clínica delirante e ideación autolítica. Paciente diagnosticado de trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, síndrome de Asperger, psicosis no especifica, dismorfofobia delirante y esquizofrenia paranoide.

Ha ingresado en Sala de Agudos de Psiquiatría en diversas ocasiones por: ideación autolitica, para intervención en crisis, ajuste del tratamiento farmacológico, siendo tratado con diferentes tratamientos (antidepresivos ansiolíticos y neurolépticos, con escasa respuesta).

Varios ingresos en Unidad de Media Estancia.

No constan antecedentes familiares psiquiátricos relevantes.

Sintomatología crónica consistente en: hipotimia expresada que contrasta con importante aplanamiento afectivo, lenguaje empobrecido y bradipsíquico con latencias de respuesta, sentimientos de desesperanza, tendencia al aislamiento, escasa comunicación, crisis de angustia. Pensamiento obsesivo con ideas de culpa en relación a haber realizado actos execrables. Rituales obsesivos con lavado compulsivo de manos. Ha llevado a cabo intentos autolesivos graves, con venoclisis e ingestas medicamentosas.

Para evitar que las personas piensen que esta mal duchado, lleva a cabo un ritual obsesivo de limpieza: previo a ducharse revisa que todo este en orden y simétrico, moviendo una y otra vez la cortina del baño para que quede perfecta simétrica y equidistante. Posteriormente continúa con un ritual de limpieza que sigue de forma específica y concreta diariamente.

La clínica empeora unos 4 meses atrás, con marcado aislamiento en domicilio, que ha asociado apatía, cogniciones negativas, disminución de ingesta y abandono de las mínimas tareas, permaneciendo de forma constante sentimientos de minusvalía ("soy patético") e inferioridad hacia terceros, provocando un aislamiento y un malestar cada vez mayor y gran angustia psíquica secundaria al aumento de rituales de limpieza de manos y cuerpo, que le afectan a su vida habitual.

Por todo lo anterior, comienza con conductas de evitación de ensuciarse las manos, sobre todo con alimentos, así como evita ducharse, con abandono del autocuidado de forma progresiva. Así mismo, refiere obsesiones de duda absurdos con rituales de comprobación (de que las puertas estén abiertas, midiendo milimétricamente para que no se muevan para que se ventile la casa, comprobar que todos los programas e iconos del ordenador estén correctos antes de utilizarlo, con pensamientos catastrofistas de que si no se estropeará...). Añadido al aislamiento, el paciente permanece en el domicilio con las persianas bajadas totalmente para que nadie le vea su aspecto ya que se siente deteriorado (presenta una dismorfofobia delirante de larga evolución). Aplanamiento afectivo importante, aunque él describe un ánimo decaído. Falta de empatía y dificultad para la expresión emocional con restricción para las relaciones interpersonales con temores fóbicos a relacionarse por miedo a la crítica ("está convencido de que se ríen de él por su aspecto físico; se siente ridículo y patético").

Además, existe agravamiento de la angustia psicótica en relación a ciertas vivencias, de apariencia obsesivas, tales como representaciones mentales parásitas de un número, 666, que inserta en un discurso explicativo del mismo en forma de que una deidad o demonio, o bien un mundo coprofágico, quieren englobarlo de alguna manera; asociando también vivencias culposas mórbidas de que él ha visto vídeos pedófilos y por ello debe ser castigado. Niega otros delirios persecutorios o megalomaníacos, o bien trastornos en la propiedad del pensamiento o trastornos senso-perceptivos en cualquier canal. Biorritmos conservados.

Como consecuencia de lo descrito comienza con ideas peritanáticas pasivas en un principio, hasta que se hacen constantes y adquieren un tinte obsesivoide, ocupando la mayor parte de su día y como parte de su funcionamiento habitual. Aún presentado un cuadro con tinte obsesivo, la ansiedad y el desarrollo del cuadro son de naturaleza psicótica.

Durante el ingreso se valora que la clínica obsesiva no es tan marcada como impresionaba. Los rituales y compulsiones con respecto al baño remitieron de manera inmediata, no así la idea obsesiva de "no poder ducharse". Presentando movimientos estereotipados con las manos cuando se lava la cabeza (bloqueos motores). Además, presentaba intensa angustia psicótica con clínica vegetativa marcada. Una vez calmada la ansiedad, el paciente comienza a referir clínica delirante de perjuicio sin estructura "lo venían a matar".

Se ajusta tratamiento antipsicótico añadiendo clozapina, de forma progresiva, hasta una dosis de 350 mg con buena tolerancia y la ideación psicótica cede. Las primeras semanas del ingreso se negaba a las salidas y poco a poco empieza a relacionarse con los compañeros, disminuyendo claramente la angustia psíquica que presentaba.

La evolución en estos momentos resulta tórpida, completamente impredecible y con necesidad de supervisión continua asociando además un gran desbordamiento familiar.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Se muestra en todo momento consciente y globalmente orientado. Colaborador. Adecuadamente vestido, sin mal aspecto general ni signos evidentes de falta de higiene. Escaso contacto visual. Marcada inhibición psicomotriz con importante nivel de angustia psíquica. Lenguaje fluido bien articulado. Sin alteraciones llamativas en la forma del pensamiento, salvo algún bloqueo puntual del pensamiento. Discurso coherente, aunque parco en palabras, centrado en describir sus pensamientos obsesivos, objetivándose síntomas vegetativos al explicar estos pensamientos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- RMN cerebral: sin hallazgos patológicos.
- EEG: trazado dentro de la normalidad.
- TEST psicológicos: WISE: CI total: 129.
- Analítica de sangre y orina sin hallazgos destacables.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Dentro del diagnóstico diferencial encontraríamos en primer lugar, la esquizofrenia, dado que el paciente, aunque verbaliza en numerosas ocasiones clínica obsesiva, el contacto, las conductas y el funcionamiento es el esperable de un paciente psicótico grave. Asocia gran angustia psicótica de larga data y clínica negativa llamativa. Además presenta clínica obsesiva (pensamientos obsesivos) con rituales de limpieza y comprobación (compulsiones tras estos pensamientos reiterativos) que cuadraría con diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo, aunque lo podríamos encontrar en un segundo plano ya que estaría más relacionado con la clínica psicótica que presenta. Además permanece clínica clara de trastorno generalizado del desarrollo sin alteración en el lenguaje ni capacidad de comprender lo que se le dice, siempre y cuando se le explique de manera clara, sencilla y por pasos.

- Esquizofrenia no especificada (F.20.9).
- Trastorno obsesivo-compulsivo (F. 42).
- Trastorno del espectro del autismo (F.84.0).

TRATAMIENTO

Levomepromazina 100 mg 0-1/2-0, olanzapina 10 mg 1-1-1, clonazepam 2 mg 1-1/2-1, fluoxetina 20 mg 2–0, clozapina 100 mg 1-1/2-2.

CONCLUSIÓN

Como se ha comentado, la esquizofrenia es un trastorno mental que incluye una sintomatología muy variada. No existe ningún síntoma o signo patognomónico del trastorno ya que todo síntoma o signo observado en esta enfermedad se presenta en otros trastornos psiquiátricos y neurológicos, situación que dificulta el diagnóstico, ya que es únicamente clínico.

En el caso presentado, el paciente muestra clínica psicótica asociando sintomatología obsesiva que le dificulta varias áreas de su vida cotidiana y con poca respuesta al tratamiento utilizado hasta entonces. Con la introducción de clozapina, el paciente presenta una disminución de la angustia psíquica, gracias a la desaparición de la clínica psicótica. Con todo ello se consigue controlar la clínica obsesiva y se objetiva una mejoría significativa en el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- American Pschychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5º Ed. Washington DC. American Psychiatric Association; 2013.
- CIE-10 Clasificación Internacional de las enfermedades OMS. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
- Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría. España. Wolters Kluwer 2015.

Caso 35

Moya Rodrigo A

DESCRIPCIÓN

Varón de 55 años, debut de esquizofrenia paranoide en el servicio militar, durante muchos años persistencia de sintomas delirantes, alucinaciones auditivas, agresividad, difícil manejo a nivel ambulatorio con reclusiones frecuentes en centro tanto de agudo como de crónicos por exacerbaciones de su enfermedad.

ANTECEDENTES

El paciente oía voces en tercera persona, imperativas, le indicaban lo que tenía que hacer y decir, por ejemplo que debía dinero en una tienda, que debía pegarle a alguien concreto (incluso llegó a golpear a su madre por indicación de las voces). Se sentía perseguido por sus propios amigos del pueblo, creando una gran alarma social. Estuvo durante mucho tiempo ingresado en un centro para enfermos mentales crónicos, así como en numerosas ocasiones hospitalizado de urgencia. Fue incapacitado legalmente, teniendo la custodia primero su madre y a raíz de la muerte de esta, su hermano.

En principio, parece un caso habitual de esquizofrenia paranoide crónica. El problema con este paciente es que no toleraba ningún tipo de antipsicóticos. Se probó desde el usado al comienzo de su enfermedad, haloperidol, pasando por toda la gama de antipsicóticos que iban saliendo al mercado. O bien eran ineficaces, o bien le producían tales efectos adversos que era necesario retirarlos. Frecuentemente presentaba discineias orobucales, distonías, rigidez en rueda dentada, sialorrea, somnolencia excesiva con aturdimiento, mareos con caídas, etc. lo que, lógicamente, dificultaba su evolución y ensombrecía su pronóstico.

TESTS

Se realizaron periódicamente controles analíticos constantes sin repercusión a nivel de hemograma. Presenta hipercolesterolemia que está siendo tratada con atorvastatina y en estos momentos está en rango.

Hace años fumador y con tendencia a la obesidad, desde hace tiempo dejó de fumar y al diagnosticársele hipercolesterolemia se puso a dieta, con lo que está dentro de los límites, hace ejercicio moderado y no se observan signos patológicos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Al ser un paciente ya crónico, está claro desde cuasi el principio, ya que mostraba todos los síntomas de una esquizofrenia paranoide. Actualmente los síntomas son de tipo residual con algunas alucinaciones auditivas de baja intensidad.

TRATAMIENTO

Hace 15 años y dada la resistencia, nula adherencia o ineficacia de todos los antipsicóticos probados, comenzamos una terapia con clozapina a dosis ascendentes, retirando a la vez el resto de medicación que llevaba. Se llegó en un

año aproximadamente a una dosis de 800 mg repartidos en tres tomas: 2,5-2,5-3 con lo que el paciente se estabilizó lo suficiente como para retirar el resto de psicofármacos. Al tiempo fue posible disminuir la dosis de clozapina por la hipersedación y salivación.

Actualmente, el paciente continúa con una dosis de clozapina de 500 mg:1-1-3. No se observan efectos secundarios desde hace más de 10 años, desde entonces tiene un funcionamiento residual pero acomodado: acude al Centro de Día, tiene novia, no ha vuelto a tener ningún ingreso durante estos años pese a que, a veces, las condiciones de vida o problemas familiares no han sido óptimos; no ha tenido recaídas, si bien es cierto que durante todo este tiempo refiere seguir oyendo la voz que le dice "debes 100 pesetas" pero sin interponerse en su vida diaria, incluso es capaz de reírse cuando se le confronta con que pagar con pesetas es muy difícil y las alucinaciones deberían actualizarse. Presenta, en momentos de ansiedad, lo que el refiere como movimientos oculares (recuerdo de sus discineias pasadas), que ceden con un lorazepam. Son ocasionales y sin mayor trascendencia.

El **tratamiento actual**, y el único tolerado, por el paciente es clozapina, actualmente 500:1-1-3 y lorazepam si hay ansiedad.

CONCLUSIÓN

Se estuvo durante muchos años intentanto tratar al paciente con diversos fármacos, no se consideraba la opción de clozapina dado el miedo de muchos profesionales o su desconocimiento. Si bien es cierto que la introducción puede ser cuanto menos complicada: por las analíticas constantes, por la sialorrea inicial, por la hipersomnia diurna o por otros síntomas más graves como distensiones en musculatura lisa, está comprobado que si se utiliza bien, se escala despacio y con conocimiento sigue siendo el fármaco de elección en muchas enfermedades mentales graves. Contribuye en gran medida a la estabilidad y reinserción social del paciente, evitando ingresos y reagudizaciones dada su gran potencia antipsicótica. El gran problema es, repito, el desconocimiento en muchos casos por parte de los profesionales de uno de los fármacos más efectivos de los que disponemos.

BIBLIOGRAFÍA

- Haring C. Psychiatrie. Pág. 300-302. Ed. Enke Verlag.
- Kaplan Psiquiatria clínica. Pág. 117-120. Ed. Waverly y hispánica.
- Rudolf G. Therapie-schemata. Pág. 203-205. Ed. Urban & Schwarzenberg.
- Wetzer H, Gründer G. Psychiatrische Pharmakotherapie. Pág. 166-220. Ed. Springer.

Caso 36

Girela Serrano B, Carrillo de Albornoz Calahorro CM, Guerrero Jiménez M

DESCRIPCIÓN

Describimos el caso de un paciente varón de 23 años con esquizofrenia resistente al tratamiento con varios antipsicóticos.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: tía materna fallecida por anorexia nerviosa.

Antececentes personales somáticos: no refiere.

Antecedentes psiquiátricos: natural de un pueblo de la costa granadina. Es el mayor de 2 hermanos. Padres maestros. Embarazo a término. Hitos del desarrollo normales. Según el padre "algo avanzado". Control de los esfínteres adecuado. Algunas dificultades en la alimentación durante los primeros meses. En la primera infancia el padre refiere que "era algo flaco" e identifica esto con "algo de retraimiento" en los juegos de fuerza y movimiento. En 6º de primaria fue seleccionado para un programa de excelencia matemática durante 4 años. Destaca buen rendimiento escolar, sin problemas disciplinarios ni legales. Buena relación con iguales, sin rasgos disfuncionales de la personalidad, siempre ha sido una persona vitalista, comprometido socialmente.

En 2015, inicia la carrera de Medicina con buen rendimiento académico. Durante el 2º curso comienza un periodo que define como "desencantado, en crisis vital y llevado por las malas influencias". De hecho comunica a sus padres el deseo de abandonar la carrera porque se encontraba muy decepcionado, en base a una visión idealista de la misma. Se producen cambios conductuales, como mayor número de faltas de asistencias a la facultad, y pasar mayor número de horas jugando online, hecho que incide en la progresiva desestructuración de los hábitos de sueño, descanso y alimentación. A finales del 2º curso inicia una forma de pensamiento y razonamiento "extraña", no habitual en él. Empieza a interesarse por temáticas existencialistas, ecológicas, políticas, posteriormente sobre extraterrestres. Todo ello con mucha desorganización y sin un objeto. Comentaba cosas que extrañaban a los padres: nuevas teorías sobre la evolución, sobre genética que él decía que había descubierto en Internet y no sometía a crítica, enfadándose mucho si los padres las cuestionaban. La preocupación se acompañaba de mucha implicación emocional y tensión al relatarlas, así como conductas consecuentes: se hizo vegano, dejó de ir a clase porque pensaba que toda la ciencia era una farsa.

En cuestión de 4 meses el paciente abandonó todo proyecto vital: no se relacionaba con amigos y círculo familiar, deja definitivamente la carrera elaborando contenidos delirantes sobre el poder de la industria farmacéutica en la misma y la relación de algunos personajes con dicha industria (el decano de la facultad, por ejemplo). Pasa los días deambulando sin que los padres sepan dónde se encuentra, sin coger el teléfono. Su entorno cercano lo encuentra confuso, desorientado y bloqueado. Produciéndose además deterioro del pensamiento y de la conducta. Finalmente, los padres se deciden a ponerse en contacto con Salud Mental, tras encontrar a su hijo teniendo soliloquios. Se inició tratamiento con risperidona 3 mg. Durante la semana posterior la familia acude a Urgencias por una desestabilización psicopatológica en escalada que culmina con una discusión familiar con consecuente cuadro de heteroagresividad física y verbal por ideación delirante de perjuicio centrada principalmente en que los padres querían envenenarlo con la medicación pautada. Esta ideación había sido motivada por las voces que escuchaba "dentro de su cabeza". Se procede a ingreso involuntario en Agudos.

La duración del ingreso en hospitalización de pacientes agudos fue de 25 días. El paciente fue logrando una lenta mejoría, desapareciendo la clínica delirante psicótica y, aunque nunca llegó a profundizar en la ideación delirante conspirativa-existencial, critica parcialmente las conclusiones exageradas que, pasados los primeros días del ingreso, intentaba encontrarles un sentido más contenido-racionalizador, con evidente menor repercusión emocional.

Las alucinaciones auditivas seguían activas, a pesar de incrementar la dosis de risperidona hasta 10 mg/día aunque su frecuencia e intensidad se habían reducido de manera significativa. El paciente acepta iniciar seguimiento en USMC y al alta.

Durante el próximo año se mantiene cierta clínica amotivacional y una actitud apragmática acerca del futuro. Según la familia, el discurso se centra más en temas cotidianos aunque con matices altruistas y compromiso social. La actividad alucinatoria auditiva continuaba presente, dificultando de sobremanera su rendimiento cognitivo, interfiriendo en su capacidad de atención y concentración y la participación en actividades grupales de cierta exigencia. Por este motivo, su psiquiatra de referencia realizó cambio de tratamiento antipsicótico a aripiprazol 15 mg que fue optimizando hasta 30 mg.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Al principio, el contacto es inhibido y lacónico, irritable con algunas afirmaciones de los padres. Desconfiado y suspicaz. Afectividad embotada. Actitud de escucha. Sin angustia psicótica, aunque sí cierta inquietud motora y ansiedad. Pensamiento con contenidos anómalos, ya descritos y formalmente con asociaciones laxas, circunstancialidad e incoherentes. Discurso con ideas sobrevaloradas, deliroides y preocupaciones filosófico-existencialistas en el que está construyendo un sistema de significados apoyándose en libros, informaciones de Internet, etc...”la guerra mundial se inició en 1954... hay élites mundiales que controlan el mundo, se ve en los billetes de dólar en la parte de atrás, en la pirámide... lo que más me angustia son las sectas, desde mi decano a todo el mundo, todos corrompidos. Hay fotorreceptores de UVA en los mamíferos, para qué?...mucha información que no entiendo, pero sé casi todo de la organización del mundo. Los más malos son los que más organizados están, luego está el tema de los dioses y los extraterrestres. Todo lo que cuentan es mentira, es un guion que están leyendo todos...”.

Por otro lado, el paciente relata cómo escucha voces “dentro de su cabeza” que le “dicen que haga cosas malas”, pero que también existen otras “voces buenas” que le dan consejos y le ayudan... Si se le deja hablar el discurso se complejiza, se hace arborescente y pierde coherencia. No hay autorreferencias claras, pero sí una búsqueda de significado a todo lo que encuentra o lee de forma causal o intencionada... Intuiciones deliroides, de significación “muchas señales que aún no sé interpretar”. Humor reactivo, adecuado en la consulta, no se objetiva angustia aunque afirma sentirla a veces ante la magnitud de las “incognitas” que tiene que resolver...

No tiene ideas de muerte ni planificación autolítica estructurada. Insomnio de conciliación. Apetito conservado. Nulo *insight*. Buen apoyo familiar. Aislamiento social.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma y bioquímica sin hallazgos relevantes. Serologías de hepatitis y VIH negativas.

RMN: imágenes puntiformes, pequeñas y escasas en sustancia blanca de región frontal, sugerentes de lesiones peri vasculares inespecíficas, interpretadas como clínicamente irrelevantes.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia resistente al tratamiento.

TRATAMIENTO

Ante la evolución tórpida, el progresivo deterioro y la dificultad en el seguimiento ambulatorio, se decide derivar a Hospital de Día de Salud Mental para iniciar una asistencia personalizada mutidisciplinar, con objetivo de evitar una cronificación del paciente. En Hospital de Día, se pacta tanto con el paciente como con su familia iniciar tratamiento con clozapina, dosis inicial de 25 mg que se fue incrementando de manera paulatina hasta 400 mg a lo largo del mes, realizando los controles hematológicos correspondientes.

Poco a poco, el paciente fue logrando una lenta mejoría: las alucinaciones auditivas son prácticamente inexistentes en el momento actual. Las preocupaciones delirantes están en segundo plano. Su nivel cognitivo ha mejorado notablemente y no ha presentado ningún secundarismo. Ha logrado aún con muchas dificultades realizar proyectos futuros. Mantiene una actitud muy positiva con su familia, recuperando paulatinamente la relación con sus padres y hermana. En este aspecto la aceptación de su grupo familiar le fue dando seguridad y permitió seguir trabajando con él.

CONCLUSIÓN

Este caso nos resulta muy interesante desde el punto de vista didáctico porque nos plantea una problemática en la práctica clínica habitual, cuando se nos presentan pacientes jóvenes con una clínica positiva persistente y resistentes a tratamientos habituales. Aunque a menudo la repercusión sobre la conducta y funcionamiento social de los pacientes es moderada y permite considerar el resultado terapéutico como razonable, se plantea la necesidad de intervenir con clozapina de forma más precoz cuando irrumpe una enfermedad mental potencialmente deteriorante y resistente en un paciente joven.

BIBLIOGRAFÍA

- Swartz MS, Stroup TS, McEvoy JP, Davis SM, Rosenheck RA, Keefe RS, *et al.* What CATIE found: results from the schizophrenia trial. Psychiatr Serv 2008; 59 (5): 500-6.
- Wheeler AJ. Treatment pathway and patterns of clozapine prescribing for schizophrenia in New Zealand. Ann Pharmacother 2008; 42 (6): 852-60.

Caso 37

Hernández Herrero C, Montero Hernández G

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso de una paciente de 63 años en la que la introducción de clozapina tuvo un impacto muy significativo en la recuperación social y funcional a los pocos meses de la misma.

Se trata de una mujer, con embarazo y parto normales y sin alteraciones en el desarrollo psicomotor. Es la tercera de siete hermanos.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: sus padres fallecieron hace 10 y 12 años con historia de consumo perjudicial de alcohol. Dos hermanos con trastorno por uso de sustancias (alcohol), una diagnosticada de trastorno límite de la personalidad y una sobrina con esquizofrenia paranoide.

Antecedentes médicos: tuvo un episodio de neumonía broncoaspirativa que requirió ingreso hospitalario hace dos años.

Antecedentes psiquiátricos: acude a consulta hace seis años por recomendación de una hermana cuya hija ha sido atendida por el mismo profesional tras un primer episodio psicótico. Cuenta que a los 25 años se inicia la sintomatología, cuando tras haber abandonado sus estudios de Arquitectura Técnica se trasladó a Estados Unidos. Allí mantuvo una relación con la pareja de una amiga que describe como "abuso" por parte del chico. Comienza entonces con alucinaciones auditivas de carácter imperativo e insultantes y alteraciones de conducta. Vuelve a España a los 27 años y acude en una ocasión a una consulta de Psiquiatría, donde según refiere no se le pautó ningún tratamiento y no recuerda diagnóstico ni haber realizado seguimiento. Comienza a continuación estudios de Informática con buenos resultados académicos, terminando la carrera y comenzando a trabajar como profesora de un colegio pese a la interferencia en su rendimiento profesional que le producen la presencia de alucinaciones auditivas y alteraciones del pensamiento (fenómenos de robo y sonorización).

A los 34 años, durante unas vacaciones en una zona de playa, conoce a un grupo de chicos que le invitan a una fiesta. Ella los toma por un grupo de psicólogos y que las preguntas que le hacen forman parte de un test. Finalmente, cree recordar que uno de ellos se le presentó desnudo y que se marchó de la mencionada fiesta. Desde entonces y hasta el momento de la primera consulta han pasado 23 años. La paciente no ha acudido a ningún psiquiatra. Durante un período breve antes del fallecimiento de sus padres acudió a un médico naturista que trataba también a su madre con homeopatía y masajes. Durante uno de estos masajes, la paciente dudó si el "contacto" y la "presencia" del "psicólogo" podían no ser reales. Aún da algunas clases de informática como extraescolares en un centro privado. No realiza ninguna actividad social y vive aislada en una habitación en un piso compartido sin relación alguna con la persona con quien lo comparte.

TESTS

Cuando acude a consulta en 2011, acompañada por la hermana, no tiene conciencia alguna de enfermedad. Relata la historia sin hacer ninguna crítica y en ocasiones se queda perpleja y presenta bloqueos del pensamiento. Ha desarrollado un delirio crónico con una sensación de "presencia" permanente de aquel "psicólogo" que la acompaña y dirige sus conductas, así como alucinaciones cenestésicas (el psicólogo mantiene relaciones sexuales con ella).

En este momento, no tiene fenómenos alucinatorios ni ideación delirante de ningún tipo, realizando crítica de la sintomatología que ha presentado durante más de 30 años. Padeció un episodio de características depresivas de intensidad moderada tras la remisión de dicha sintomatología, que se resolvió sin necesidad de otro tratamiento psicofarmacológico.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Sin alteraciones en series sanguíneas en los hemogramas realizados hasta la fecha.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide. Episodio depresivo moderado *vs.* sintomatología negativa en contexto de esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

La paciente acepta seguimiento y, tras dos consultas, acepta tratamiento farmacológico. Se prescribe risperidona por la buena respuesta que se observó en su sobrina, presentando un cuadro de inquietud y desorientación por lo que se le retira y se sustituye entonces por paliperidona. Tras presentar una reacción similar, se pauta aripiprazol, que a dosis bajas es bien tolerado. No obstante, al cabo de un mes, al aumentar la dosis se produce una exacerbación de la ideación delirante de temática sexual con alucinaciones cenestésicas en zona genital. La paciente abandona durante unas semanas el seguimiento y posteriormente el tratamiento se retira. Se propone entonces el tratamiento con clozapina y la paciente lo acepta, así como realizarse los controles analíticos. Se inicia el tratamiento progresivamente hasta dosis de 300 mg; aumentándose después hasta 600 mg en tres tomas de 200 mg, dosis que tolera y que se mantiene en la actualidad.

Al cabo de seis meses del inicio del tratamiento, la sintomatología delirante disminuye hasta remitir por completo. La paciente presentó un cuadro afectivo de tipo depresivo al privársele de la "presencia" que la acompañaba y aconsejaba, que pudo abordarse y resolverse con apoyo psicoterapéutico.

Al finalizar la actividad extraescolar en el centro, se recomienda a la paciente tramitar la Incapacidad Permanente Absoluta y realizar tareas de voluntariado. Desde que ha remitido el delirio acude tres días por semana como voluntaria a dar clase de informática a inmigrantes. Comparte piso, gastos y tareas domésticas con un hermano divorciado con buena relación; y visita al resto de sus hermanos con quienes antes no se relacionaba. Acude también a nadar y al gimnasio dos días en semana, y dos veces al año realiza viajes con una asociación.

La propia paciente ha llenado el vacío dejado por el contenido alucinatorio por relaciones reales, ampliando poco a poco su círculo de intereses y realizando una labor de rehabilitación y reinserción en la familia y en la sociedad.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg un comprimido en desayuno, comida y cena.

CONCLUSIÓN

Obviamente, la presencia de la enfermedad activa durante treinta años ha mermado significativamente sus logros respecto a sus relaciones afectivas y objetivos profesionales, y presenta un déficit cognitivo que si bien ha permitido una actividad docente relativa y una vida independiente, le han llevado a un grado de discapacidad e incapacidad laboral; pero desde la introducción del tratamiento actual su día a día tiene una calidad muy diferente.

BIBLIOGRAFÍA

- Lysaker PH, Vohs J, Hillis JD, Kukla M, Popolo R, Salvatore G, *et al.* Poor insight into schizophrenia: contributing factors, consequences and emerging treatment approaches. Expert Rev Neurother. 13(7):785–793. 2013.

Caso 38

Díaz Piñeiro MD, Gutiérrez Ortega MA, Alvela Fernández S, Abadín Vázquez M, Blasco Garrido A, Fernández Díaz D

El motivo que me lleva a exponer este caso es la larga evolución del trastorno psicopatológico de este paciente con necesidad de múltiples consultas e ingresos, así como también cambios de tratamiento, para tratar de paliar unos síntomas que repercuten de forma notable sobre la vida de este. El concepto de las psicosis esquizofrénicas tiene una trayectoria histórica muy larga. En 1986 Kraepelin describía bajo la denominación de "demencia precoz" una serie de cuadros clínicos psicóticos con estos dos términos: el comienzo en la juventud o en la primera etapa de la adultez y la evolución desfarovable hacia una especie particular de demencia. De esta manera comenzó como unidad nosológica la esquizofrenia. En el esquema de Kraepelin, la demencia precoz comprende los síndromes siguientes: la hebefrenia de Hecker, la catatonía de Kahlbaum, la heboidofrenia descrita por ambos autores y la demencia paranoide como nueva aportación de Kraepelin.

No es hasta 1911 cuando comienzan a centrarse más en la psicopatología de estos cuadros. Bleuler describe las esquizofrenias bajo el epígrafe "demencia precoz o grupo de las esquizofrenias", renovando así el concepto aceptado hasta este momento. De la confrontación de las esquizofrenias de Bleuler con la demencia kraepeliniana surgen varias cuestiones: Bleuler habla de las esquizofrenias como un "grupo" y no como una única patología y mientras que Kraepelin se centraba solo en la precocidad del comienzo y la cronicidad del curso, Bleuler recoge las peculiaridades psicopatológicas del cuadro clínico transversal, refiriendo que el trastorno primario común a todos los esquizofrénicos es la disociación o escisión de las funciones psíquicas comprometiendo así la unidad de la personalidad. Además Bleuler elimina la creencia de que el curso de la esquizofrenia es estrictamente demencial, hablando más bien de una afectación de los intereses, la espontaneidad, la inteligencia y sobre todo de la afectividad de estos pacientes.

En cuanto al curso de estas enfermedades se decía ya en el siglo pasado que: hay formas benignas o marginales y formas malignas o nucleares. La evolución puede estacionarse en cualquier momento clínico. Describían que cuando el curso toma un carácter progresivo, avanza siempre en una determinada dirección, que conduce a la mutación de la personalidad, desapareciendo el humor tenso de la etapa inicial y vaciándose el núcleo de la personalidad. Ya por estos años, se centraba la atención en el importante embotamiento afectivo que se objetivaba en la evolución de estos pacientes. Por otra parte, el pronóstico de las esquizofrenias se ha modificado en sentido favorable hace décadas. Así, Haefner en 1963 eliminaba el concepto de "incurabilidad" y lo sustituía por el de "irreversibilidad parcial" y Huber en 1961 por el de "reversibilidad esencial". Esto se debe al uso de fármacos neurolépticos o antipsicóticos, que permitió obtener remisiones clínicas o compensaciones sintomatológicas en los pacientes con esquizofrenia. Entre los neurolépticos, cabe destacar el largo historial de clozapina como el único fármaco eficaz y probado para el tratamiento de las psicosis refractarias.

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: psicopatológicamente, en el entorno familiar de este paciente destacan varios familiares por parte de la familia materna diagnosticados de esquizofrenia, así como también la madre del paciente. Su padre también estaba diagnosticado de una patología mental que desconocemos, pero para la cual tomaba tratamiento psicofarmacológico.

Antecedentes psiquiátricos: nuestro paciente, consta de antecedentes psiquiátricos desde el año 1994, cuando acudió por primera vez al servicio de Urgencias e ingresó en la Unidad de Agudos de Psiquiatría por presentar un episodio consistente en la aparición de ideas de perjuicio, referenciales e importante repercusión emocional y conductual.

Consumidor de forma ocasional de diversos tóxicos (cannabis, anfetaminas, opioides), así como tabaco a diario, niega consumo de alcohol. Desde esta primera intervención hasta la primera vez que se pauta tratamiento con clozapina (año 2001), tienen lugar al menos otras doce intervenciones en el servicio de Urgencias Psiquiátricas de las cuales al menos seis terminaron en ingreso hospitalario.

Los episodios han cursado casi siempre con las mismas características. El paciente verbaliza dificultades para adaptarse a su entorno, dice sentirse "presionado" por su madre y por su padrastro y presenta ideas de perjuicio en relación con sus hermanos. A lo largo de estos años la trama delirante ha ido variando desde creer que su padre ha sido asesinado y que, por saber quién ha sido el autor, está siendo perseguido, hasta creer que existe un complot organizado por unas "meigas" que tratan de acabar con su vida (pensamiento muy recurrente y manifestado en la mayoría de los ingresos del paciente). Además, presenta alucinaciones auditivas (oye cómo cargan un revólver una y otra vez, escucha voces que comentan el pensamiento del paciente y dialogan entre sí, oye a las meigas reirse…), fenómenos de lectura del pensamiento y alucinaciones cenestésicas táctiles. La sintomatología referida altera el estado afectivo y la conducta del paciente; apenas sale a la calle por pensar que la gente lo mira y hablan de él, no ve la TV porque cree que se refieren a él y que repiten o comentan lo que él dice, en ocasiones se pone agresivo con la familia por creer que han dicho cosas que en realidad no han dicho, así como por realizar interpretaciones de las conversaciones entre ellos.

Presenta insomnio de conciliación y mantenimiento, y verbaliza pensamientos recurrentes de muerte con ideación autolítica, llegando en una ocasión a realizar un gesto autolítico con un machete (siendo frenado por sus padres). Tras el tercer ingreso hospitalario, acudió al Centro de Rehabilitación Psicosocial para poder realizar los programas de competencia personal y social, motivación e intereses e integración comunitaria, abandonando el proceso a las dos semanas.

Durante estos años ha seguido diversos tratamientos farmacológicos como: haloperidol, clotiapina, risperidona, diclorhidrato de trifluoperazina, biperideno, diazepam, lorazepato dipotásico, levomepromazina, ropinirol. La adherencia terapéutica nunca ha sido buena, abandonando los tratamientos al poco tiempo de ser dado de alta, lo que llevaba a nuevos episodios psicóticos.

En el año 2001, ingresa de nuevo en la Unidad de Hospitalización de Psiquiatría. Desde hacía unas semanas no tomaba el tratamiento por propia decisión. El paciente verbalizaba de nuevo ideación delirante de perjuicio realizando crítica de algunas de las ideas presentadas (control a través de dispositivos electrónicos) pero no de otras (confabulación de sus hermanos en su contra, ideación de que alguien va a matarle). Los familiares comentaban que incluso, siguiendo bien el tratamiento pautado, los síntomas no llegaban a desaparecer del todo, pero sí disminuían permitiéndole un mejor funcionamiento. Ante la reacentuación de los síntomas, aparecen de nuevo ideas autolíticas y realiza un intento de suicidio con un arma blanca.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

El paciente se encuentra consciente y orientado en todas las esferas. Se muestra parcialmente colaborador y abordable durante la entrevista. Se objetiva angustia de origen psicótico, agitación psicomotriz y heteroagresividad física fluctuantes. A través de su discurso se puede evidenciar la alteración del pensamiento con ideación delirante de tipo autorreferencial y se objetivan alucinaciones auditivas en forma de voces imperativas e insultantes, así como también voces que comentan el propio pensamiento y la conducta del paciente y que dialogan entre sí. No se aprecian fenómenos de control o influencia del pensamiento, pero sí probables fenómenos de difusión de este. El lenguaje que presenta resulta a veces de difícil comprensión por la presencia de asociaciones laxas y la facilidad para cambiar de un tema a otro. Pensamientos reiterativos de muerte en relación a la angustia experimentada con ideación autolítica. El apetito está conservado y describe insomnio en todas las fases (conciliación y mantenimiento).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Buen estado de piel y mucosas. CyC: no adenopatías, palpación tiroidea dentro de la normalidad. Auscultación cardiaca rítmica sin soplos. Auscultación pulmonar MVC (no se auscultan ruidos sobreañadidos). Abdomen

blando y depresible, no se palpan masas ni megalias, no signos de defensa o irritación peritoneal. EEII no edematosas sin signos de TVP. No otros datos de interés.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Rx cervical (marzo/2002): no alteraciones radiológicas.
- TAC tóraco-abdominal-lumbar (marzo/2002): neumotórax derecho anterior. Pequeña contusión-hemorragia en parénquima pulmonar derecho. Neumopericardio leve. Pequeño derrame pleural derecho. Fractura-aplastamiento del cuerpo vertebral L2 con desplazamiento hacia canal medular. Fractura de la lámina derecha L2.
- Rx (marzo/2002): fractura tercio medio de tibia y peroné izquierdo. Fractura maleolo interno tobillo izquierdo. Fractura luxación astrágalo izquierdo. Fractura conminuta calcáneo izquierdo. Luxación astrágalo derecho. Fractura luxación de calcáneo, escafoides, cuboides y metatarsianos pie derecho. Fractura-aplastamiento L2. Fracturas L1, L3, L4, L5.
- ECG: taquicardia sinusal. No otras alteraciones significativas.
- TC cerebro (agosto/2016): sinusopatía. No otras alteraciones. Similar a TC cerebrales previos.
- Última analítica con hemograma y bioquímica (junio/2017): dentro de la normalidad.
- Detección de fármacos y tóxicos: 75 ng/ml (enero/2017). 302 ng/ml (junio/2017).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO DSM-V

295.90 esquizofrenia paranoide de curso continuo.

TRATAMIENTO

Durante el ingreso del 2001, se decide ante la mala evolución de la sintomatología, un cambio en el tratamiento. Se inicia tratamiento con clozapina hasta 600 mg diarios junto con clorazepato dipotásico hasta 100 mg diarios y se administran hasta 6 sesiones de Terapia Electroconvulsiva bilateral. Se consigue una mejoría de los síntomas que motivaron el ingreso y se procede al alta hospitalaria. Tras el alta sigue las revisiones oportunas en el CSM, objetivándose poco a poco un empeoramiento del paciente y dificultades para la toma del tratamiento oral por rechazo del propio paciente.

En una ocasión, ingresa durante dos meses en la Unidad de Convalecencia para un mejor control de la toma de tratamientos.

En los años posteriores persisten las múltiples visitas al servicio de Urgencias, con miedo intenso al paso al acto ante la presencia de ideas de suicidio repetidas a consecuencia de sintomatología positiva activa y mala adherencia al tratamiento y siguen sucediéndose los ingresos en la Unidad de Psiquiatría, en ocasiones por autointoxicaciones medicamentosas. Se prueban nuevos tratamientos como: zuclopentixol inyectable, olanzapina, quetiapina, alprazolam.

En el año 2002, estando en tratamiento con levomepromazina, risperidona, gabapentina y clonazepam lleva a cabo un intento autolítico mediante precipitación teniendo que ser trasladado a la UCI por presentar múltiples fracturas, neumotórax y neumopericardio. Precisa intervención quirúrgica de las fracturas. Poco a poco la funcionalidad del paciente cada vez es peor, tendiendo al aislamiento social, a la inactividad, con mala adaptación en todos los medios. Los síntomas no llegan a desaparecer nunca del todo y pese a que el paciente sí parece tener conciencia de enfermedad, abandona los tratamientos una y otra vez.

En el año 2013, en un nuevo ingreso, se vuelve a administrar Terapia Electroconvulsiva (13 sesiones bilaterales) y se aumentan notablemente las dosis de los fármacos que venía tomando (levomepromazina, risperidona, lorazepam, diazepam y zuclopentixol). Ante la ineficacia, se decide suspender todo el tratamiento para reiniciar con otros fármacos pero el paciente comienza con hipertermia, bajo nivel de conciencia, dificultad respiratoria, descoordinación tóraco-abdominal y necesidades crecientes de oxígeno. Se diagnostica un síndrome neuroléptico maligno y se traslada a UCI donde se trata con santroleno sódico y bromocriptina. Se aplica hipotermia, sedación y relajantes musculares se intuba y se conecta a respirador. Alcanza cifras de CPK de hasta 31233 UI/l. Tras siete días en la UCI, regresa a la planta de Psiquiatría y se decide volver a intentar tratamiento con clozapina hasta 300 mg y diazepam hasta 40 mg, siendo dado de alta posteriormente por mejoría de los síntomas. Desde entonces y hasta mediados del año 2016 continuaron sucediéndose los ingresos hospitalarios similares a los anteriores y añadiéndose al tratamiento con clozapina otros fármacos como: aripiprazol oral, amisulpirida, paliperidona oral, ácido valproico o palmitato de paliperidona.

Desde agosto de 2016 el paciente se encuentra ingresado en la Unidad de Larga Estancia Psiquiátrica donde en función de la sintomatología del paciente se han ido manejando diferentes dosis de clozapina, clonazepam, levomepromazina y palmitato de paliperidona. La sintomatología positiva y sus repercusiones emocionales continuaban presentes, llegando al punto de que en numerosas ocasiones el paciente, temeroso de lo que pudiese llegar a hacer, solicitaba él mismo la contención mecánica.

A principios del año 2017, estando con una dosis de 800 mg diarios de clozapina se decide solicitar los niveles en sangre de este fármaco, objetivándose una cifra de 75 ng/ml (por debajo del rango de normalidad). Ante este resultado y gracias a que el paciente se encuentra en una unidad de hospitalización se intensifican las medidas de control de la toma de medicación, asegurando que el paciente tome la medicación pautada y cinco meses después de la primera extracción sanguínea se repiten los niveles de clozapina, obteniendo un resultado de 302 ng/ml. El paciente, aunque continúa presentando síntomas positivos activos, refiere que son menos intensos, es capaz de manejarlos mejor y se encuentra menos angustiado. Niega pensamientos de muerte en el momento actual y comienza a verse un funcionamiento más normalizado.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg (3-2-3); clonazepam 2 mg (1-1-1); levomepromacina 100 mg (0-0-0-1); palmitato de paliperidona 150 mg i.m. cada 28 días.

CONCLUSIÓN

Las tasas de no adherencia al tratamiento en los trastornos psiquiátricos varían mucho en las distintas patologías. Diversos estudios han analizado el porcentaje de incumplimiento de la toma de fármacos en los pacientes psicóticos encontrando cifras que oscilan entre el 50% (en el primer año tras ingreso hospitalario) y el 80 % (al segundo año). El incumplimiento con las medicaciones psicotrópicas es la razón primaria de las recidivas, que contribuye en gran medida al "síndrome de la puerta giratoria" de los pacientes que sufren trastornos esquizofrénicos (Delaney 1998). La no adherencia al tratamiento tal y como está prescrito, puede llevar al médico a la conclusión de que no es efectivo, lo que puede conducir a aumentos de dosis o a realizar cambios y combinaciones que llevarán a un aumento del riesgo de aparición de efectos secundarios y, por lo tanto, de los motivos que llevan al incumplimiento terapéutico. Además, a nivel económico, la no adherencia aumenta los costes del tratamiento.

La no adherencia al tratamiento debe considerarse como una complicación más y se debe atender su complejidad. Las intervenciones para mejorar la adherencia serán más eficaces si se planifican de forma individualizada, teniendo en cuenta las necesidades de cada paciente y los distintos factores que la motivan. Uno de los factores principales para mejorar la toma del tratamiento es conseguir una relación de confianza y diálogo con el paciente. También resulta eficaz minimizar los efectos secundarios, siendo los que más suelen preocupar a los pacientes, el aumento de peso, los efectos cognitivos y el aplanamiento emocional que pueden tener lugar con la toma de neurolépticos. Resulta también importante la colaboración de familiares y cuidadores, y la intervención psicoeducativa con estos.

La monitorización de fármacos es una herramienta importante para optimizar el tratamiento y podemos contar con ella cuando se pauta clozapina como tratamiento. Esto ayudará a detectar el posible incumplimiento de las tomas del tratamiento, uno de los principales motivos de la existencia de psicosis «pseudo-resistentes». Los niveles de clozapina pueden oscilar entre los 100 y 700 ng/ml siendo lo recomendable que se mantengan al menos en 350 ng/ml, un nivel plasmático que duplica la efectividad del fármaco en comparación con los niveles más bajos. También es importante tener en cuenta que las diferencias en la farmacocinética pueden dar lugar a niveles plasmáticos muy diferentes con la misma dosis. La mayoría de los estudios hablan de clozapina como único fármaco necesario para el tratamiento de la sintomatología resistente. Existen varios estudios en los que se habla de la combinación de este fármaco con la Terapia Electroconvulsiva. Sin embargo, apenas existen referencias bibliográficas de la necesidad de combinación entre clozapina y otros antipsicóticos, y mucho menos con antipsicóticos inyectables de larga duración.

En nuestro caso, podemos ver cómo se han intentado tanto la combinación de clozapina con otros antipsicóticos orales, como con Terapia Electroconvulsiva, como con antipsicóticos inyectables de larga duración siendo siempre difícil controlar los síntomas del paciente. Desde la detección de los infraniveles de clozapina y el control de las tomas de este fármaco, aumentando así sus niveles plasmáticos, parece que el paciente está mejor a nivel de sintomatología y funcionalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Alonso Fernández F. Fundamentos de la Psiquiatría actual, tomo II, 4ª edición. Editorial Paz Montalvo. 1979.
- American Psychiatric Association. DSM-V, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición. Editorial Panamericana. 2014.
- Bogers JP, Schulte PF, Van Dijk D, Bakker B, Cohen D. Baja utilización de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia: ¿cómo se pueden mejorar las tasas de prescripción de clozapina?. 2016;36(2):109-11.
- Cirici Roser. La adherencia al tratamiento de los pacientes psicóticos. Rev Psiquiatría Fac Med Barna 2002;29(4):232-238.
- Lally J, Tuyi J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Aumento de la clozapina con terapia electroconvulsiva en esquizofrenia resistente al tratamiento: una revisión sistemática y meta-análisis. 2016;171(1-3):215-24.
- Oliván Roldán C, Tercelán Álvarez A, Sánchez Castillo MA, Fernández Sánchez A. Inyectables antipsicóticos de larga duración: cuál y cuándo. Ed: 3ciencias. 2016.
- Vallejo J., Leal C. Tratado de Psiquiatría. 2ª edición. Editorial Ars Médica. 2012.

Caso 39

Corona D, Díaz S

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso clínico de un varón de 30 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide continua, que ingresa en Comunidad Terapéutica el 26/02/16, en régimen de hospitalización total. Es remitido en ambulancia desde UHSM de Hospital Clínico de Granada donde permanecía ingresado. Seguía tratamiento en la USMC-Zaidín y en URA previo a su ingreso en UHSM. Se deriva a Comunidad Terapéutica ante la gravedad de su psicopatología, de carácter continua y con escasa respuesta al tratamiento debido a la falta de adherencia al mismo. El paciente tiene seguimientos por Salud Mental, ausencia de conciencia de enfermedad y problemas de relación con su madre. El objetivo del ingreso es garantizar el tratamiento psicofarmacológico, trabajar la conciencia de enfermedad, adherencia al tratamiento y la asistencia a revisiones médicas, trabajando su adaptación al medio residencial de FAISEM donde tiene una plaza concedida por Ley de Dependencia. También garantizar unos hábitos de vida más saludables: alimentación, aseo, horarios y actividad ocupacional y relacional.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: tío materno con esquizofrenia.

Antecedentes personales: varón de 30 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide continua. En seguimiento en la USMC- Zaidín desde noviembre de 2015 tras ser dado de alta del Hospital San Juan de Dios de Málaga, donde permaneció 5 meses. Desde entonces ha vivido con su madre en Granada. En seguimiento en la URA de forma irregular. También acude a Comunidad Terapéutica desde febrero a abril de 2016 en régimen de día, pero abandona requiriendo un ingreso hospitalario en UHSM, en abril de 2016.

La enfermedad comenzó cuando tenía 17 años, ingresando en múltiples ocasiones en Málaga, Almería y siete en Granada. Desde hace unos años, los delirios son continuos y han adquirido un carácter confabulatorio-fantástico en torno a un tema militar, de identidad, paranoide y megalomaníaco con respuesta a los fármacos limitada.

En enero de 2016 se inicia tratamiento con clozapina.

Antecedentes médicos: obesidad, hipertrigliceridemia sin tratamiento farmacológico, HTA controlada sin tratamiento farmacológico, síndrome de apnea del sueño en la actualidad estabilizado. Fumador de 10 cigarros/día. Niega consumo de otros tóxicos. Se describe en la historia antecedentes de consumo de alcohol y cannabis, pero los tests de tóxicos en orina que se le han realizado han salido negativos. Alérgico a metoclopramida y cleboprida.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Se encuentra consciente, orientado, parcialmente colaborador y abordable. Cierta intranquilidad cuando llega a Comunidad Terapéutica, trasladado en ambulancia, en relación a delirios megalomaniacos, de identidad, presentando a su vez soliloquios. Buen estado general, aunque presenta obesidad. A nivel emocional destaca la angustia que por momentos se vuelve una actitud displicente y minimizadora. Discurso desorganizado, así como su conducta, con cierta presión, contenidos bizarros, autorreferenciales y de perjuicio. Ocurrencias delirantes, niega ideas de muerte.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se han realizado hemogramas mensuales de control de clozapina con aumento del número de hematíes y bioquímicas presentando cifras elevadas de colesterol, LDL, triglicéridos y bajas de HDL.

Ha sido valorado en la consulta de neumología por hipersomnia diaria (25/05/16).

RX tórax: lobulación diafragmática anterior derecha sin otras alteraciones destacables.

Se deriva para estudio de sueño a realizar en hospitalización; pero el paciente se negó a acudir a la cita. Es valorado en Atención Primaria de Salud (7/07/16) por mastitis prescribiéndose tratamiento antibiótico con amoxicilina 875 clavulánico durante 20 días y mupirocina 20 mg/g cada 12 h durante 20 días, evolucionando favorablemente.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Esquizofrenia paranoide continua CIE 10.

TRATAMIENTO

Clozapina 300 mg (1.0.0), aripiprazol maintena 400 mg im cada cuatro semanas, olanzapina 15 mg (0.0.1), clorazepato dipotásico (1.0.1), lormetazepam 2 mg (0.0.1), clotiapina 40 mg si no duerme.

CONCLUSIÓN

A su ingreso destaca su ideación delirante de contenido megalomaniaco, de identidad, paranoide y militar "soy el máximo responsable del ejército americano y de Inglaterra…he salvado a Obama…a mi madre le han inyectado una inyección y la persona que estaba delante de mí no era realmente mi madre…la quieren matar, ahora está muy vigilada y me tranquilizo…he ganado muchísimo dinero, desde el Pentágono me cuidan mi dinero… soy jugador del Real Madrid, he ganado muchos premios Fórmula 1".

Sin conciencia de enfermedad "estoy perfectamente de salud, peso 80 kg" mostrándose por momentos desafiante y exigente. También presenta hipersomnia diurna que dificulta integrarse en las actividades de la Unidad (pesaba a su ingreso 157 kg), en general se muestra poco motivado para participar en actividades. Se niega a ser valorado por Neumólogo aunque finalmente accede. Presenta dificultades en las actividades de la vida diaria (aseo). El cuadro ha evolucionado hacia la mejoría mostrándose cordial, afectuoso y responsable en sus obligaciones. Sin problemas significativos de relación con sus compañeros o con el personal.

Ha continuado la ideación delirante pero pasando a un segundo plano y con crítica parcial de los contenidos, con discurso coherente y centrado en la realidad. En principio se niega rotundamente a ir a plaza residencial, pero finalmente cambia de opinión.

En julio de 2016 inicia permisos terapéuticos a casa de su madre sin incidentes y en agosto acude puntualmente al medio residencial de FAISEM con buena adaptación, verbalizando su deseo de ocupar la plaza al alta. Presenta buena adherencia al tratamiento aunque necesita supervisión.

Es dado de alta de hospitalización total 10/12/2016 y se traslada a plaza residencial de piso de alta supervisión. Continúa en tratamiento en esta Comunidad Terapéutica en régimen de hospitalización parcial, acude dos días por semana, siendo muy buena su adaptación al medio residencial. Persiste ideación delirante pero que no interfiere significativamente su adaptación al medio residencial, manteniendo conciencia de enfermedad y adherencia al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Chinchilla Moreno A. Guía terapéutica de las esquizofrenias. Barcelona: Editorial Masson; 2000.
- Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill. 10 Edición. Vol 1. México. 2003.
- Guía práctica para el tratamiento de la esquizofrenia en Centros de Salud Mental. Servicio Andaluz de Salud Mental. Junio 2017.
- Modestin J, Stephan PL, Erni T, Umari T. Prevalence of extrapiramidal syndromes in psychiatric inpatients and the relationship of clozapine treatment to tardive dyskinesia Schizophr Res. 2000;42(3):223-30.
- Nanda Internacional. Definiciones y clasificación 2012-2014. 4ª Edición. Barcelona. Elsevier. 2012.

2. ESQUIZOFRENIA RESISTENTE CON CLOZAPINA EN MONOTERAPIA

Caso 1

Ivorra Mayoral A, Navarro Clemente MJ, Rodríguez Vargas S

DESCRIPCIÓN

Paciente de 30 años de edad, derivado a Hospital de Día por presentar síntomas bizarros, sugestivos de ser de índole psicótica con un curso clínico deteriorante de rápida evolución, que hace replantearnos el diagnóstico. El cambio de tratamiento, crucial en la evolución de este caso viene facilitado por el ingreso en dicho dispositivo, que supone además otras ventajas como son la posibilidad de estudio y tratamiento más cercanos en el tiempo; así como disponer de un espacio estructurado para trabajar la sintomatología negativa rápidamente instaurada y evitar un mayor deterioro y dependencia. Se hace posible también un mayor abordaje a nivel familiar.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: dentro de los antecedentes familiares, es de interés un primo con mismo diagnóstico de esquizofrenia paranoide con defecto estable (F20.0). Por otro lado, la madre ha estado en seguimiento en Atención Primaria (AP) por sintomatología depresiva tras el divorcio.

Antecedentes psiquiátricos: como antecedentes personales, destaca el consumo de alcohol hace 5 años, coincidiendo con el debut del cuadro psicótico e hipotiroidismo subclínico, hallado hace unos meses, en tratamiento con levotiroxina. Además, hace 7 años, en el contexto de pérdida de su empleo, presenta tics nerviosos junto con otra sintomatología ansioso-depresiva que precisó de tratamiento ansiolítico y seguimiento por su médico de AP.

Contacta por primera vez, en el año 2009, con un equipo de Salud Mental Comunitaria a través de los servicios de Urgencia por clínica ansioso-depresiva consistente en tics oculares, sensación de ahogo, taquicardia, cefalea, apatía y tristeza tras la pérdida del empleo. Se le pauta tratamiento ansiolítico con seguimiento por el servicio de AP. Dicha sintomatología mejora, no siendo preciso mantener el tratamiento.

En 2012, tras ser valorado por un profesional del ámbito privado, regresa de nuevo al equipo comunitario por el debut de un cuadro de estirpe psicótica en el contexto de problemática de pareja. Presenta entonces irritabilidad y autorreferencialidad, que conductualmente se manifiesta con heteroagresividad. Se sospecha también la presencia de posibles alucinaciones auditivas en forma de voces amenazantes.

Dicha agresividad va adquiriendo cada vez mayor gravedad hasta pasar de lo verbal a lo físico. Se suma también la idea de envenenamiento por parte de su madre, lo cual lleva a una gran dificultad de contención en domicilio. Se decide su ingreso hospitalario en la Unidad de Corta Estancia para el inicio del tratamiento antipsicótico. Se pautó 18 mg/día de paliperidona oral.

La evolución durante el ingreso fue excelente, produciéndose el alta a los pocos días, con la normalización de su conducta. Se realiza seguimiento durante tres años más en dicho dispositivo. En este periodo se producen varias recaídas que se intercalan con periodos de estabilidad, por lo que es necesario reajustar el tratamiento; inicialmente se cambia paliperidona oral por su inyectable de larga duración 150 mg/mes por dudas ante un posible incumplimiento y finalmente se decide añadir 9 mg de risperidona oral/día con el objetivo de disminuir los repuntes de la sintomatología psicótica.

ENFERMEDAD ACTUAL

No es hasta 2015 que dicha clínica da paso a conductas apato-abúlicas con tendencia al aislamiento y abandono del autocuidado. Estos síntomas se combinan con conductas extravagantes, como poner tomates en vasos de agua –que va reponiendo cada vez que se deterioran–, clavar cuchillos en manzanas, dejar libros abiertos encima de la mesa que justifica afirmando que son "buenos para el hogar". Además, no es capaz de realizar ningún tipo de gestión administrativa o de acudir a sus citas médicas solo, pues impresiona no comprender lo que se le pide o dice. Durante este tiempo, precisaba de lorazepam 1 mg/12 h condicional a ansiedad, que tomaba mañana y tarde; así como lormetazepam 1 mg si presentaba insomnio, y que también tomaba a diario. La rápida evolución deteriorante alarma tanto a la familia como a los profesionales de Salud Mental encargados de su caso, por lo que se plantea la derivación al Hospital de Día. Esta derivación se hace efectiva 7 meses después.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A su llegada al Hospital de Día, está consciente y orientado auto y alopsíquicamente. Presenta cierta tendencia a la disforia, principalmente frente a sus familiares, cuando no está de acuerdo con lo que dicen de él. Destaca también el aislamiento social, anhedonia y tendencia a la clinofilia. Discurso parco en palabras, lleno de sobreentendidos que trasmite pobreza a nivel de pensamiento, así como posibles dificultades en su organización. Normaliza su aparente apragmatismo y niega vivencias psicóticas de contenidos paranoides en ese momento.

Se sospecha posible ideación delirante de predominio mágico-místico. Niega fenómenos perceptivos. Alteración de apetito con tendencia a la hiporexia y necesidad de tratamiento hipnótico para conciliar el sueño. Presenta buena adherencia a los dispositivos de SM, gracias a la implicación familiar, con escasa capacidad de *insight*.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analítica de sangre con hemograma, bioquímica con perfil tiroideo alterado (hipotiroidismo subclínico).
- Triaje a tóxicos con resultado positivo a benzodiacepinas (su tratamiento).

- Resonancia magnética craneal sin hallazgos significativos.
- Test de WAIS con resultados que, posteriormente, no consideramos válidos debido a gran interferencia de la sintomatología psicótica pero que arrojaban valores propios de un CI de retraso mental profundo, no correlacionado con el nivel de desarrollo del lenguaje alcanzado.
- Test de Rorschach sugestivo de proceso psicótico.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

A su llegada al dispositivo mantiene escasa relación con el personal y el resto de pacientes, con tendencia a aislarse en los grupos y en otros momentos más distendidos. A nivel diagnóstico, se plantea en primer lugar la presencia de patología orgánica. Por ello, se inicia estudio somático a través del que se halla, casualmente, un hipotiroidismo subclínico que es valorado como susceptible de tratamiento hormonal por el servicio de Endocrinología, pero que no justifica la clínica. Para descartar cualquier déficit a nivel cognitivo y de trastorno esquizotípico u obsesivo-compulsivo *vs.* trastorno psicótico, se procede también a la valoración cognitiva y de personalidad a través de diferentes tests; obteniendo resultados sugerentes de cuadro grave de psicosis, invasora de la práctica totalidad de esferas de la vida del paciente.

TRATAMIENTO

Se decide el cambio de tratamiento antipsicótico, de forma que se disminuye progresivamente la dosis oral y posteriormente la inyectable. En esta fase, en la que presenta una dosis baja de medicación, verbaliza trastornos del pensamiento de primer orden, como transmisión y robo y aumenta su apragmatismo, realizando conductas de características regresivas. Presenta mayor insomnio de mantenimiento, saliendo de casa varios días de madrugada. Se hace necesaria la introducción de levomepromazina para manejo en domicilio y se comienza a introducir progresivamente, clozapina.

El cambio conductual comienza a hacerse evidente ya a dosis bajas. La sintomatología psicótica positiva ejerce poca presión y en cuanto a la negativa se le observa más interés en momentos de baja demanda como el tentempié con otros pacientes y más comunicativo y adecuado, con personal sanitario. Ya no precisa de supervisión para la realización de las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y autocuidado e incluso presenta motivación e interés en llevarlas a cabo. Sale de casa por las tardes a tomar café, se relaciona de forma coherente con sus familiares y ha comenzado a buscar empleo protegido. En una segunda etapa, dejando a un lado la clínica psicótica muy reducida, se muestra preocupado por su "rol de padre", compartiendo sus inseguridades ante las posibles demandas de los hijos y se trabaja para situaciones de mayor exigencia. A los seis meses del ingreso en Hospital de Día una vez alcanzada una correcta estabilidad psicopatológica y conseguidas unas prácticas remuneradas en un almacén se procede al alta, con seguimiento posterior en dispositivo comunitario.

En estos momentos, su tratamiento es clozapina 200 mg (0-0-1), observándose clara mejoría sintomatológica y no precisando ningún tipo de medicación adyuvante.

CONCLUSIÓN

Clozapina fue desarrollado a principios de 1950 como el primer antipsicótico atípico, con actividad frente a los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Pero fue retirado varios años después debido a la aparición de algunos casos de agranulocitosis. Estudios posteriores permitieron su reintroducción y en estos momentos representa el *gold standard* para el tratamiento de la esquizofrenia resistente.

A pesar de los buenos resultados de clozapina frente a otros antipsicóticos, estudios recientes señalan la tendencia a priorizar el uso de polifarmacia, como empezaba a pasar en este caso. Esto hace que se retrase el inicio de clozapina, desde meses hasta años.

Una mayor duración de un tratamiento antipsicótico no efectivo se asocia a peores resultados en términos de síntomas y funcionalidad. En el caso comentado, resultaba cada vez más evidente el deterioro personal, social y laboral del paciente a pasos agigantados en solo tres años. Existen estudios de efectividad que arrojan datos esperanzadores acerca de la mejoría de la calidad de vida y el bienestar de los pacientes con esquizofrenia resistente en tratamiento con clozapina, en tanto que mejora la función cognitiva y los síntomas de desorganización y permite una mejor rehabilitación psicosocial a largo plazo.

En nuestro caso, ha sido notable no solo la mejoría sintomatológica sino también las posibilidades rehabilitadoras alcanzadas, difícilmente imaginables al momento del ingreso. Existe evidencia acerca de la menor presentación de efectos secundarios. Sin embargo, la posibilidad de aparición de agranulocitosis convierte el uso de este fármaco en un terreno resbaladizo frente a las familias.

CONCLUSIÓN FINAL

En este caso, un trabajo encaminado al conocimiento de la seguridad protocolizada para el uso de clozapina, se consiguió una excelente aceptación y colaboración por parte de paciente y familia. La decisión de optar por el tratamiento con clozapina frente a la introducción de otro antipsicótico o la combinación de varios a dosis altas, trabajando las posibles percepciones negativas que iban apareciendo, ha permitido no solo beneficios en términos de eficacia clínica sino también coste-efectivos, tan necesarios en estos momentos.

BIBLIOGRAFÍA

- Elizondo Armendáriz JJ. Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. Ars Pharm. 2008;49(2):135-144.
- Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, *et al.* Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2016 Mar 1;73(3):199.
- Thompson J V, Clark JM, Legge SE, Kadra G, Downs J, Walters JT, *et al.* Antipsychotic polypharmacy and augmentation strategies prior to clozapine initiation: a historical cohort study of 310 adults with treatment-resistant schizophrenic disorders. J Psychopharmacol. 2016 May 23;30(5):436–43.
- Wimberley T, Støvring H, Sørensen HJ, Horsdal HT, MacCabe JH, Gasse C. Predictors of treatment resistance in patients with schizophrenia: a population-based cohort study. The Lancet Psychiatry. 2016 Apr;3(4):358–66.

Caso 2

Barceló Iranzo M

DESCRIPCIÓN

Mujer de 47 años de edad, casada, médico de profesión, que acude a las consultas externas del hospital después de un largo periplo asistencial. Ha sido supervisada por varios especialistas: psiquiatras, neurólogos, psicólogos clínicos, etc.

ANTECEDENTES

El cuadro comienza hace más de 10 años con la aparición de forma insidiosa de un cambio en su conducta, como si hubiera olvidado parte de sus habilidades profesionales y, sobre todo, de sus intereses. Había antepuesto a su eficiencia profesional y a la armonía familiar una serie de cuestiones aparentemente incomprensibles. Una de las dianas más en primer plano de su vida, desde la ruptura psicobiográfica, era la relación con su coordinador en el trabajo. Se sentía maltratada por aquel en cuanto a la distribución del trabajo e incluso también como causante de otras insidias contra ella. Aunque el síntoma más limitante era la sensación que apareció, a la vez de este cambio, en sus sentimientos de bienestar laboral y familiar; ella lo describía siempre como si una cadena le aprisionara su tórax de manera permanente y casi no le dejara respirar. Esta idea era constante e irreductible a todo razonamiento. Reconocía que no era visible, pero la sentía en su carne. Lo relacionaba con el boicot que su jefe había puesto en marcha contra ella. Su familia pronto se percató de la gravedad de la enfermedad y de las consecuencias en la relación con los demás. Esta focalización de su mente en el síntoma perceptivo cenestésico se acompañaba de desinterés por los demás, angustia generalizada, crisis de llanto, incapacidad para la atención y concentración en tareas más o menos complejas, incluidas las domésticas. Le resultaba imposible planificar cualquier tipo de proyecto, incluso en algunos momentos del día se quedaba absorta y aislada. Las conductas se iban decantando por actos apragmáticos y carentes de significado para los demás. Le dolió mucho que la separaran del servicio, esto corroboraba la idea, no sistematizada ni estructurada mediante una riqueza de interpretaciones delirantes de alto contenido temático, de estar perseguida por su jefe. Siempre había negado otros síntomas psicopatológicos positivos o de primer orden: ni voces internas, ni trastornos en la propiedad del pensamiento, ni otras alteraciones sensoperceptivas, salvo la alucinación cenestésica o somática –descrita por Kurt Schneider, como vivencias de influencia somática y consideradas por este como un criterio de primer rango para el diagnóstico de esquizofrenia–. Karl Jaspers consideraba este síntoma propio de una alteración primaria de “la conciencia corporal”.

El hecho es que la paciente sufría un cuadro de características esquizofrénicas de comienzo tardío, refractario a varios antipsicóticos típicos y atípicos (risperidona, olanzapina, pimozida, ziprasidona) y, para más complicaciones, los efectos secundarios resultaban dramáticos para la paciente. Los más destacados de entre ellos los siguientes: rigidez muscular, amimia facial e intensísima sialorrea. Utilizaba varios pañuelos de papel durante las entrevistas y así pasaba el día y la noche, corroborado por la familia. Incluso con el último antipsicótico atípico no incisivo, como ziprasidona a dosis de 160 mg/día, la hipersalivación permanecía inalterable. Ante esta situación de angustia psicótica y efectos secundarios farmacológicos, decidí ofertar tratamiento para la esquizofrenia resistente con clozapina. La familia y la propia paciente aceptaron de inmediato, a pesar de la incomodidad que imponía el protocolo.

En la actualidad, después de un periodo de solapamiento farmacológico de cuatro semanas de duración para reducir ziprasidona y comenzar con dosis crecientes de clozapina desde 12,6 mg para llegar en la primera semana a dosis de 50 mg y durante las dos siguientes a dosis de 150 mg/día.

La transformación de la paciente ha sido espectacular. La tercera visita de control, al mes y medio de comenzar el tratamiento con clozapina, fue un remanso de paz. Sonriente, libre de la angustia psicótica, ritmo circadiano normalizado, gestos expresivos y apropiados, sialorrea reducida –a pesar de ser un efecto secundario frecuente al inicio del tratamiento con clozapina–, apenas manchaba la almohada por las noches, y excelente tolerancia general.

Había comenzado a realizar tareas domésticas sencillas después de varios años sin tomar la iniciativa y su aspecto era más cuidado. No mencionó la percepción cenestésica. Al preguntarle reconoció notarla aún, pero conseguía distanciarse con facilidad. El plan terapéutico para los próximos meses es conseguir cubrir el largo periodo de latencia de este fármaco y aumentar las dosis hasta el máximo nivel de tolerancia.

TESTS

Recuentos leucocitarios: entre 7000- 8000, con porcentajes dentro de los valores normales.

TAC cerebral: sin hallazgos relevantes.

Sin alteraciones en valores bioquímicos a lo largo de numerosos controles, incluida la función tiroides y los niveles de cortisol.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial de un cuadro de esquizofrenia simple (F20.6) o de otra esquizofrenia (F20.8), en concreto esquizofrenia cenestopática no es fácil desde el punto de vista psicopatológico.

La primera se encuentra descrita en la CIE 10, como sigue:

Se trata de un trastorno no muy frecuente en el cual se presenta un desarrollo insidioso, aunque progresivo de un comportamiento extravagante, de una incapacidad para satisfacer las demandas de la vida social y de una disminución del rendimiento en general. No hay evidencia de alucinaciones y ni ideas delirantes y el trastorno es no tan claramente psicótico como los tipos hebefrénico paranoia y catatónico. Los rasgos “negativos” característicos de la esquizofrenia residual (por ejemplo, embotamiento afectivo, abulia) aparecen sin haber sido precedidos de síntomas psicóticos claramente manifiestos. El creciente empobrecimiento social puede conducir a un vagabundo, los enfermos se encierran en sí mismos, se vuelven ociosos y pierden sus objetivos.

Esta descripción encaja como un guante en la clínica de la paciente, solamente un dato puede decantar hacia una forma clínica aún más infrecuente y descrita por autores clásicos: la alucinación cenestésica o somática corporal. Esta forma clínica es la esquizofrenia cenestopática descrita aún en la versión CIE 10 de la OMS. Inédita aún en la versión CIE 11 en periodo de elaboración.

TRATAMIENTO

Fuera de disquisiciones diagnósticas, lo relevante de este caso clínico es considerarlo refractario a tratamiento antipsicótico convencional en monoterapia o en asociación; lanzarse al rescate de una paciente con todo el arsenal terapéutico y descubrir, en poco tiempo, que clozapina se adapta mejor que cualquier otro fármaco a una náufraga en medio del océano. Ya hemos conseguido sacarla del mar y evitar la muerte por congelación, Dios quiera que su vida cambie a partir de ahora.

CONCLUSIÓN

Un problema semántico puede transformarse en un prolongado proceso de inacción. Por esto, plantear si se trata de churras o merinas, es decir, si es una esquizofrenia de este u otro tipo no deja de ser un brillante e inútil tirabuzón académico.

Cuanto antes hay que llegar a lo determinante: esquizofrenia resistente o refractaria con graves y permanentes efectos secundarios.

La alternativa se llama “santa clozapina”.

BIBLIOGRAFÍA

- Blom JD, Sommer IEC. Hallucinations of bodily sensations. En: Blom JD, Sommer IEC: Hallucinations: Reserach and practice. New York: Springer; 2012; p:157-169.
- Cruzado L, Còrdova R, Vizcarra O. Alucinaciones viscerales y cenestopáticas en el diagnóstico diferencial de síntomas médicamente inexplicados. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru. Rev Med Hered. 2012;23(2):193-198.
- Jaspers K. Psicopatología General. Fondo de Cultura Económica. México; 2001.
- CIE 10. López Ibor JJ. Ed. Meditor. Madrid; 1992.

Caso 3

Martínez Hinojosa C, Padilla Lucas I, Vela Sánchez B

DESCRIPCIÓN

Paciente varón, natural de Granada, ingresa, con carácter jurídico de involuntariedad, por alteraciones del comportamiento de semanas de evolución, en el contexto de una nueva descompensación de su psicopatología de base.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero, vive con sus padres. Tiene un hermano 4 años menor, con el que mantiene una estrecha vinculación.

Antecedentes médicos: sin antecedentes personales orgánicos consignados. No alergias medicamentosas conocidas. No IQ previas.

Antecedentes familiares: primo hermano paterno con esquizofrenia y tía paterna con enfermedad mental no filiada.

Antecedentes psiquiátricos: mantiene seguimiento regular en USMC desde larga data, bajo el diagnóstico de ''esquizofrenia paranoide". Tuvo un ingreso en nuestra Unidad en 2012, y previamente otro ingreso en el Hospital Clínico.

El último tratamiento psicofarmacológico registrado, previo al ingreso, era risperidona (2-0-5 ml). A instancias de la familia, queda patente que, del amplio arsenal terapéutico ensayado con el paciente (aripiprazol, olanzapina, ziprasidona y quetiapina), la molécula que ha presentado mayor eficacia en el control de psicopatología ha sido risperidona. No consumo de tóxicos concomitante.

Desde hace dos meses, a raíz de un control analítico donde su FEA de referencia le detecta hiperprolactinemia, se le empieza a reducir el tratamiento psicofarmacológico (risperidona). Constando además en su historia digital que el paciente siempre se ha mostrado reticente a la toma de medicación, quejumbroso de los secundarismos (en la esfera sexual, la boca seca, la fatiga). Desde el ajuste a la baja, el paciente comienza a hallarse mejor en la vertiente somática (con menor presencia de síntomas secundarios) empezando a aparecer de forma paralela mayor inquietud psicomotriz e irritabilidad, terminando la situación con el abandono total del tratamiento "porque yo no necesito ninguna medicación", "es veneno". La situación clínica progresa con carácter creciente en los últimos días, no acudiendo el paciente a las citas de revisión, negándose a toda ingesta de alimentos, líquidos, con insomnio casi global y encontrándose este recluido en el hogar. Cito textualmente las palabras del hermano "estaba ya con mucho miedo, paranoia, repetitivo, diciendo que nos tenemos que ir de España porque aquí hay guerras y conflictos, a buscar trabajo fuera", "no se fiaba de la comida, no bebía agua porque decía que estaba contaminada".

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente, orientado, colaborador, parciamente abordable. No alteraciones de la psicomotricidad. Atención conservada. Suspicaz y negativista. Lenguaje sin rasgos disfásicos ni disárticos, parco en palabras. Verbaliza ideación delirante de perjuicio con contenidos somatomorfos poco sistematizada con repercusión emocional y

conductual "me quieren matar, hay algunas personas que quieren hacer daño a mi familia incluso han llegado a agredirnos sexualmente", "me quieren envenenar, porque mi estómago no funciona y la comida se me va a pudrir dentro". Niega pseudoalucinaciones auditivas. Juicio de realidad alterado. No alteraciones de biorrtimos. Negativa a la ingesta en los dos últimos días.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica: hemograma, en rango.

Bioquímica: ácido úrico 12,2; prot totales 6; BT 1,5; CPK 262; K 3,3; colesterol 133; PRL 44,2; TSH en rango; ferritina 868,6; hierro en rango.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide - F20.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La evolución durante su estancia hospitalaria ha sido satisfactoria. En el inicio predominio de florida sintomatología psicótica positiva, con amplia gama de contenidos delirantes de perjuicio y contaminación somática que, si bien no alcanzaba elevado grado de estructuración, sí movilizaba importante repercusión en la esfera emocional y conductual, mostrándose el paciente con negativa a la ingesta (de líquidos y alimentos), mutista de forma selectiva, rechazando toda medicación pautada y la extracción de analítica, apareciendo moderada angustia con marcada rigidez cognitiva durante las entrevistas iniciales, llegando incluso a tratar de huir del dispositivo en varias ocasiones.

Dada la situación clínica descrita, fue preciso iniciar tratamiento psicofarmacológico parenteral los primeros 4 días (haloperidol 10 mg IM/12 h), tornándose paulatinamente el paciente más afable, conciliador, agradable en el trato, reiniciando de forma progresiva su patrón alimenticio normal, retomando la ingesta de líquidos y permitiendo la protocolaria extracción analítica y la reinstauración del tratamiento psicofarmacológico oral, momento que se aprovechó para iniciar de forma escalonada el tratamiento con clozapina, llegando, a las 3 semanas, a la resolución *ad integrum* de toda sintomatología delirante que precipitó el ingreso, normalizando por completo sus cronobiorritmos en el momento del alta, no existiendo secundarismos de magnitud que pudieran artefactar la adherencia al tratamiento farmacológico. Previo al alta, el paciente gozó de PT que discurrió sin incidencia alguna.

Se llevaron a cabo intervenciones de tipo psicoeducativo individual dirigidas a afianzar *insight*, a la necesidad de la toma de medicación y a asegurar la vinculación a los dispositivos de Salud Mental Comunitaria como principales piedras angulares sobre las que pivotar la fase de mantenimiento y prevención de recaídas. Se realizaron reuniones de tipo familiar para optimizar el ambiente post-hospitalario. Se interconsultó con el servicio de Hematología por las cifras de ferritina halladas en el control analítico considerándose estas como reactante de fase aguda, sin mayor incidencia.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg (0-0-1), clonazepam 2 mg si precisa por ansiedad o insomnio.

CONCLUSIÓN

Se optó por clozapina ante la refractariedad de síntomas apreciada con los diversos ensayos farmacológicos hasta la fecha y por la presencia de secundarismos de importante magnitud (hiperprolactinemia) observados con el tratamiento, hasta el momento, de mayor perfil incisivo (risperidona).

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez E, Montero I. Tratamiento de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press;1997.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium, 2002.Washington;2002.
- García-Ribera Condor C, Rojas Aguilar A, Rodríguez Martínez A. Antipsicóticos. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C, (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2000;157:514-20.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español de expertos. Recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia; 2000.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia; 1998.

Caso 4

Martínez Hinojosa C, Padilla Lucas I, Vela Sánchez B

DESCRIPCIÓN

Paciente de 45 años trasladada desde un hospital de Barcelona, donde ha estado ingresada desde hace un mes tras presentar comportamientos de tipo disruptivo en el contexto de una nueva descompensación psicótica de su trastorno de base.

Natural de Barcelona. Residencia habitual en Granada (donde viven sus padres). Fotógrafa de profesión.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: sin antecedentes.

Antecedentes médicos: no AP orgánicos. NAMC. No IQ previas.

Antecedentes psiquiátricos: consta un largo recorrido por Salud Mental con diagnósticos de "esquizofrenia paranoide" y "trastorno límite personalidad", contando con múltiples ingresos en Unidad Agudos de diferentes hospitales (París, Londres, Amsterdam, Málaga, Barcelona) en los últimos años, no logrando su vinculación al alta en los dispositivos ambulatorios.

Ingresó en C. Terapéutica en noviembre de 2012, donde permaneció durante unos 7 meses, siendo dada de alta por fuga.

En 2015 ingresó en un Hospital de Málaga de donde se escapa a los pocos días de su ingreso en una salida marchándose a París; lugar donde estuvo durante varios meses.

Ha recibido tratamiento psicofarmacológico con amplia variedad de neurolépticos; de depósito (flufenazina, zuclopentixol, paliperidona) y oral (olanzapina, aripiprazol, risperidona, loxapina, quetiapina, haloperidol, levomepromazina, clorpromazina) sin cambios en la evolución. El último tratamiento prescrito fue: olanzapina 10 mg (1-1-1), haloperidol solución (gotas) (50-50-50), diazepam 5 mg (1-1-2) y lormetazepam 2 mg (0-0-1). No consumo de tóxicos concomitante.

ENFERMEDAD ACTUAL

Según el informe de traslado, la paciente es encontrada en la vía pública en estado de agitación verbalizando que es hija de monarcas europeos, que tiene ganado el premio Pulitzer de fotografía, que padece de una extraña dolencia provocada por neurolépticos llamada tetralogía de Fallot y que puede subsistir gracias al "azur" que tiene internamente. Mantiene un discurso desorganizado y nula colaboración. Es ingresada en la Unidad de Agudos del hospital de Barcelona confirmándose la existencia de contenidos delirantes y solicitándose su traslado a nuestro cargo por sectorización.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientada, aspecto general desaliñado, condiciones higiénicas ampliamente deficitarias. Parcialmente colaboradora. Actitud de marcada hostilidad y heteroagresividad verbal. Contacto psicótico.

Disforia. Afectividad congruente. Habla y lenguaje adecuados en ritmo, forma y tono. Contenido del discurso absolutamente delirante de tipo megalomaníaco y paranoide: "soy doctora en francés y electricista", "tengo ocho premios Nobel", con marcada repercusión emocional. No IA. No sintomatología alucinatoria o fenómenos de alienación yoica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica general con perfil hormonal, metabólico y serologías realizadas en el hospital de procedencia (resultados anodinos, se adjuntan).

Hemograma sin interés. Bioquímica, incluido TSH, en rango de normalidad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide y trastorno límite de la personalidad.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Desde su llegada se instaura tratamiento combinado con olanzapina y risperidona a dosis plenas, consiguiéndose respuesta parcial con amplia presencia de secundarismos que pudieran poner en duda la adherencia al tratamiento al alta. Por este motivo, se decide iniciar tratamiento con clozapina, escalonando la dosis hasta 400 mg diarios, encontrando a las pocas semanas una importante mejoría en cuanto al humor y afecto, cuidado personal, trato y desenvolvimiento ocupacional.

No ha habido alteraciones sensoperceptiva y el pensamiento es normal, en cuanto a la forma, en el momento del alta, replegándose *ad integrum* todo contenido del pensamiento que, inicialmente, presentaba abundante producción delirante a modo parafrénico con contenidos fundamentalmente de grandeza, filiación y somáticos.

Con la excelente tolerancia mostrada al psicofármaco, se pudo trabajar la adherencia al tratamiento y la necesidad de mantener vinculación con el dispositivo de salud mental comunitaria como principales pilares sobre los que anclar la fase de mantenimiento y prevención de recaídas.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg (0-0-2) y lorazepam 5 mg (1-1-1).

CONCLUSIÓN

La utilidad de clozapina en el caso actual no solo pone el foco en el perfil de eficacia (mayor que ningún otro neuroléptico ensayado) sino que, además, por la presentación de 200 mg permite menor presencia de comprimidos en el cómputo global. Esto implica, mayor facilidad para asegurar un correcto tratamiento y la menor sensación de enfermedad (al precisar de menos pastillas por día), lo que facilita enormemente un necesario trabajo psicoterapéutico posterior dirigido a afianzar el *insight* y un adecuado vínculo con los dispositivos de Salud Mental.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez E, Montero I. Tratamiento de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium, 2002.Washington; 2002.
- García-Ribera Condor C, Rojas Aguilar A, Rodríguez Martínez A. Antipsicóticos. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C, (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 2000;157:514-20.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español de expertos. Recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia; 2000.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia; 1998.

Caso 5

Rodríguez Incio L

DESCRIPCIÓN

Varón de 45 años, soltero, sin hijos y que convive con sus padres. De raza caucásica y nivel socioeconómico medio. Buen rendimiento escolar y académico durante infancia y adolescencia.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: no tiene alergias conocidas. Consumo de cannabis en la juventud, actualmente abstinente; mantiene consumo de tabaco (1 paquete/día). No presenta otros hábitos tóxicos ni antecedentes médico-quirúrgicos relevantes. No presentó alteraciones neonatales ni del desarrollo psicomotor.

Antecedentes psiquiátricos: la historia psiquiátrica se inicia cuando el paciente tenía 25 años, debutando con un episodio psicótico grave que precisó ingreso hospitalario. Los dos años previos al episodio se le había observado más retraído e introvertido, con expresión de tristeza y llegando a perder el contacto con la familia durante un año. El año previo al debut, había verbalizado ideas autorreferenciales, risas inmotivadas y realizó una huida inopinada a otra ciudad. Posteriormente había expresado ideas de culpa, mayores intereses religiosos, planes de futuro poco congruentes y una nueva fuga, esta vez al extranjero, perdiendo objetos personales de valor y con aumento del consumo de cannabis.

También presentó ideas megalomaníacas y abandonó los estudios universitarios. Inició tratamiento con haloperidol y tioridacina de forma ambulatoria, abandonándolo unilateralmente a los pocos meses refiriendo efectos adversos (mayor retraimiento social, cansancio, apatía). Durante el tratamiento, había rechazado tres ofertas de empleo y aumentado el consumo de cannabis y alcohol.

ENFERMEDAD ACTUAL

Los tres días previos al ingreso presentó un abandono del autocuidado, rechazo a los alimentos administrados por los familiares, agresividad verbal y conductas inadecuadas, como cubrirse todo el día la cabeza con una toalla o intentos de romper la televisión “por ser la responsable de todo”.

Finalmente, protagonizó un episodio de agitación psicomotriz, por lo que a petición familiar fue trasladado a Urgencias, precisando contención física y farmacológica.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En el momento del ingreso el paciente se hallaba consciente, desaseado, agitado psicomotrizmente, desorientado temporo-espacialmente. Conductas desorganizadas. Ideación delirante de perjuicio, persecución, mesiánicas y de culpa. Alucinaciones auditivas. Ánimo descendido, afecto ligeramente aplanado. Memoria conservada. Juicio de realidad e *insight* escasos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizó TAC craneal que no mostró alteraciones.

Analítica general normal con serologías infecciosas negativas. Tóxicos en orina positivo a cannabis.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Inicialmente la orientación diagnóstica fue de un episodio depresivo con síntomas psicóticos que durante el seguimiento cambió a un posible trastorno esquizoafectivo *vs.* esquizofrenia paranoide. La presencia de ideas delirantes congruentes con el estado de ánimo y los síntomas de aislamiento y apatía llevaron a la duda entre si se trataban de síntomas depresivos, síntomas negativos o bien efectos adversos al tratamiento. La impresión clínica se fue definiendo más hacia la esquizofrenia paranoide, al no observarse fluctuaciones afectivas más allá de los meses siguientes al episodio psicótico de debut, por lo que tras 5 años de tratamiento con litio este se suspendió lentamente y se ha mantenido completamente asintomático hasta el momento actual con monoterapia con 200 mg/día de clozapina.

TRATAMIENTO

Ingresó en la Unidad de Agudos de Psiquiatría, fue tratado con haloperidol hasta 20 mg/día y amitriptilina hasta 225 mg/día. Inicialmente mantuvo importante intensidad sintomática, llegando a protagonizar un episodio de defenestración desde la segunda planta del hospital en respuesta a las alucinaciones auditivas. En dos semanas experimentó mejoría de las alteraciones de conducta con menor implicación en los síntomas psicóticos, aunque manteniendo ideas delirantes y alucinaciones.

Tras el alta, se mantuvo aislado, temeroso, con quejas de excesiva sedación farmacológica. Se cambió el tratamiento por clozapina hasta 300 mg/día y carbonato de litio 1200 mg/día, apreciándose una rápida y muy significativa mejoría, tanto del contacto como del estado de ánimo y del funcionamiento sociofamiliar.

En unos tres meses, remitieron completamente las ideas delirantes y las alucinaciones auditivas, manteniéndose completamente asintomático durante 4 años, consiguiendo una completa integración social y desempeño académico. Presentó entonces una breve recaída con síntomas psicóticos, en el contexto de una disminución unilateral de la dosis de clozapina hasta 50 mg/día, que se controló ambulatoriamente y remitió rápidamente al volver a aumentar la dosis.

Posteriormente, se ha realizado algún intento de disminución de dosis a 100 mg/día, apareciendo síntomas de desorganización del pensamiento rápidamente, de modo que ha sido necesario volver a la dosis previa. Se han realizado todos los controles hematológicos correspondientes, sin presentar en ningún momento alteraciones.

CONCLUSIÓN

Este caso es un claro ejemplo del perfil favorable de eficacia y tolerancia de clozapina. Se ha conseguido una completa remisión sintomática en un paciente con esquizofrenia resistente a otros fármacos de perfil incisivo, en monoterapia y logrando además una completa adaptación sociolaboral y normalización de la vida diaria en todos sus aspectos.

Algunos autores han postulado también la validez de su uso desde el inicio de la enfermedad y no solo en los casos resistentes, dado el perfil favorable que reflejamos también aquí.

BIBLIOGRAFÍA

- Woerner MG, Robinson DG, Alvir JMJ, Sheitman BB, Lieberman JA, Kane JM. Clozapine as a First Treatment for Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2003 Aug 1;160(8):1514–6.
- Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2016 Feb 6;173(2):166–73.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2016 Nov 2;209(5):385–92.

Caso 6

López Lareki M, Gradín Purroy C, Sánchez Ruiz de la Cuesta G

DESCRIPCIÓN

Conocí a la paciente en mi primer año de residencia. Era el año 2009, para ella su primer contacto con Salud Mental.

Llegó al servicio de Urgencias custodiada por la Policía Foral sin entender el motivo por el que la habían trasladado. Me encontré una mujer de 52 años, casada y madre de un chico de 20, ya independizado.

Su aspecto era frágil, poco cuidado, avejentado y se mostraba atemorizada.

ANTECEDENTES

Explicaba, angustiada, cómo los vecinos le hablaban a través de las paredes y se metían con ella. Contaba con la ternura de una niña, la soledad que había sentido todos estos años. Tanta, que tras una consulta del dentista, decidió escribirle una carta en la que le proponía quedar en una cafetería. Este nunca apareció, sin embargo, los vecinos desde ese momento, instaban a la paciente a que lo aceptara como marido.

Con un hilo de voz, pero con pleno convencimiento, refería que su casa estaba llena de cámaras a través de las cuales se comunicaban con ella. Tenía la sensación de que la grababan continuamente, en casa y allá donde fuera. Al estar sometida a esa vigilancia, no se atrevía a bañarse ni a asearse, por lo que había descuidado mucho su higiene personal. Toda esta situación la tenía muy nerviosa, no podía dormir. Consideraba que desde un botón le inducían el sueño o la despertaban.

María aseguraba que los problemas con sus vecinos habían comenzado 25 años atrás cuando fue a vivir a ese piso. Al recibir amenazas constantes, ella replicaba de manera inapropiada. Estas alteraciones habían condicionado la llamada a la policía y la derivación al servicio de Urgencias para valoración psiquiátrica. Tras dicha atención, la paciente ingresó en el hospital.

Durante el ingreso, estuvo tranquila y colaboradora, llamaba la atención su aislamiento social. En una entrevista, el marido contó que llevaba cinco años sin apenas salir del domicilio y hacía dos que había comenzado a verbalizar ideación delirante en relación a los vecinos. La paciente recibió el diagnóstico de **esquizofrenia paranoide** y se inició tratamiento antipsicótico (risperidona oral 6 mg/día) y ante la escasa conciencia de su enfermedad se añadió tratamiento depot (risperidona 50 mg/mes).

Tras el alta, inició seguimiento en el Centro de Salud Mental. Allí se constató el mantenimiento de la actividad alucinatoria delirante sin cambios respecto a la situación previa al ingreso. Además, en la exploración describían efectos secundarios extrapiramidales, por lo que se decidió modificar el tratamiento farmacológico, iniciando flufenazina 25 mg/ml cada 21 días y asociando biperideno 4 mg/día. A pesar de este cambio, no se logró controlar el cuadro psicótico y se incrementaron los efectos secundarios, por este motivo se programó un ingreso hospitalario en enero de 2010.

Durante el segundo ingreso, la paciente reconocía encontrarse muy triste y aseguraba que lo único que le hacía bien era estar tumbada. Se describía una importante inhibición psicomotriz, mirada fija, sialorrea, rigidez de extremidades superiores, inestabilidad de la marcha con pasos cortos, disminución del braceo y caídas. La familia lo relacionaba con un adecuado cumplimiento del tratamiento farmacológico (al parecer previamente, la paciente lo estaba incumpliendo). Persistía la ideación delirante en relación a los vecinos y alucinaciones auditivas en el domicilio.

TESTS

Al inicio de la enfermedad se realizó estudio orgánico completo y prueba de imagen cerebral (TAC), descartando patología a ese nivel.

A lo largo de la evolución de la enfermedad, se han llevado a cabo principalmente la exploración psicopatológica y la exploración neurológica de las alteraciones motrices.

Tras el inicio de tratamiento con clozapina se realizan los controles sanguíneos requeridos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial se realiza con patología médica y neurológica como: epilepsia, neoplasia, enfermedad cerebrovascular o traumatismo craneoencefálico; trastorno inducido por sustancias (fármacos, tóxicos...) y otros trastornos como: neurosífilis, corea de Huntington, lupus, enfermedad de Wilson...

También se hace diagnóstico diferencial con otros trastornos psiquiátricos: TOC, trastorno delirante, psicosis atípica, trastorno esquizoafectivo, etc.

Diagnóstico: esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

El abordaje farmacológico al ingreso se centró en el control de los efectos secundarios. Se retiró toda la pauta previa y se indicó tratamiento con benzodiazepinas. Sin embargo, el cuadro no mejoró y ante la gravedad de la sintomatología se decidió iniciar terapia electroconvulsiva. Tras 11 sesiones sin mejoría, se suspendió dicho tratamiento. Ante la sospecha de que las alteraciones motoras pudieran estar en relación con la medicación antipsicótica, se pautó biperideno sin éxito.

Finalmente, se decidió un nuevo cambio farmacológico y la paciente fue derivada a un recurso de media estancia con el objetivo de optimizar su situación clínica en el tiempo. El tratamiento al alta consistió en aripiprazol 5 mg (1-0-0) y biperideno 4 mg (1-0-0).

En septiembre de 2010, al finalizar el ingreso, fue derivada a Hospital de Día. Es aquí donde vuelvo a encontrarme con ella. La paciente me transmitía los mismos problemas con los vecinos, aquellos que la llevaron a Urgencias, pero en este momento lo narraba como si se tratara de una película ajena a su vida.

Se ponía de manifiesto en un primer plano la sintomatología negativa, con un marcado aplanamiento afectivo, apatía, abulia, inhibición psicomotriz, pobreza en el contenido del pensamiento, aislamiento social y dificultades para el funcionamiento autónomo.

Presentaba una parcial conciencia de enfermedad, pero una buena adhesión al tratamiento farmacológico. Su medicación había sido modificada de nuevo, iniciando clozapina 450 mg/día y amitriptilina 50 mg/día (se había suspendido aripiprazol). Ante la evolución de la enfermedad, nos planteamos la necesidad de un abordaje rehabilitador y decidimos derivar a la paciente a la Clínica de Rehabilitación en régimen de ingreso total, con el objetivo de alcanzar mayores niveles de activación funcional y autonomía.

El ingreso en Clínica de Rehabilitación duró desde octubre de 2010 hasta abril de 2012, y a nivel farmacológico se logró monoterapia con clozapina (400 mg/día).

Un mes antes del alta, falleció el marido de la paciente, por lo que se trasladó al domicilio de su hijo.

Al volver al Centro de Salud Mental, se consideró prioritario continuar con el proceso rehabilitador, por lo que se solicitó plaza en el Centro de Rehabilitación Psicosocial, en el programa de Centro de Día (ingresa en

junio de 2012). Siete años más tarde, en 2017, me reencuentro con la paciente. Esta vez, trabajando como psiquiatra adjunta en el CSM.

Acude con su hijo, me alegra ver que después de todo este tiempo su aspecto ha mejorado, se encuentra más expresiva. Anímicamente está estable y sin efectos secundarios a nivel motriz. Al preguntarle por los vecinos ríe y asegura no tener ningún problema. Habla de las actividades que realiza en el CRPS, donde acude a diario y se siente bien. Sigue predominando un cuadro deficitario, sin embargo, ha habido una mejoría en su funcionalidad y, por tanto, en su calidad de vida. A nivel farmacológico, se mantiene en monoterapia con clozapina 150 mg/día.

CONCLUSIÓN

Este es un caso de esquizofrenia resistente al tratamiento, en el que se opta por pautar tratamiento antipsicótico con clozapina. Desde la introducción de este fármaco, es posible el mantenimiento de monoterapia antipsicótica y se objetiva el mantenimiento de la estabilidad psicopatológica.

BIBLIOGRAFÍA

- Guía de práctica clínica (GPC) del National Institute for Clínical Excellence (NICE) para la psicosis y la esquizofrenia en adultos.
- Kaplan & Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. 10ª Edición.

Caso 7

Vela Sánchez B, Martínez Hinojosa C, Padilla Lucas I

DESCRIPCIÓN

Paciente de 49 años, ingresado en régimen de hospitalización completa en Comunidad Terapéutica tras ingreso hospitalario involuntario en Unidad de Hospitalización de Salud Mental el pasado 1 de junio de 2016.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero, sin hijos ni parejas conocidas previas. Convivía con sus padres, ambos pensionistas y un hermano, a pesar de tener un piso en propiedad en el que vivió de forma independiente durante un tiempo. Es el mayor de 3 hermanos (el mediano trabaja como arquitecto, la hermana menor como ingeniera). Estudió hasta 3º de BUP, habiendo trabajado posteriormente en el ejército, en la agricultura, en transporte de mudanzas y definitivamente, y durante unos 20 años, como conductor de autobuses urbanos.

Desde la infancia, según refieren los padres, presentaba dificultades para las relaciones interpersonales con iguales, siendo objetivado también por profesores. Escasa o nula red social desde la juventud, relacionándose casi exclusivamente con su hermano y un primo.

Antecedentes médico-quirúrgicos: sin alergias medicamentosas conocidas. Intervención quirúrgica por fractura de codo.

Hábitos tóxicos: fumador activo de tabaco (unos 20 cigarrillos/día). Antecedentes de consumo perjudicial de alcohol de forma episódica hace años (desde hace unos 10 años abstinente).

Antecedentes familiares: como antecedentes familiares en salud mental destaca patología afectiva en polo depresivo en primos y tío de rama paterna.

Antecedentes psiquiátricos: en seguimiento desde el año 2000 en USMC, inicialmente por sintomatología de características paranoides (se sentía vigilado y perseguido tras un intento de robo conduciendo su autobús), a pesar del cual mantenía funcionalidad laboral y familiar previa; precisando el primer ingreso hospitalario en 2009, donde fue dado de alta bajo diagnóstico de trastorno por ideas delirantes persistentes.

Durante sus dos primeros ingresos hospitalarios (2009 y 2011) predominó un cuadro de ideación delirante de falsa identificación familiar (no reconocer a su padre como tal, negar a su madre y hermanos), acompañado de ideas delirantes de tipo megaloide, suspicacia y alteraciones conductuales. Los ingresos coincidían con abandono concomitante de medicación.

En 2011, se diagnostica de esquizofrenia paranoide, diagnóstico que mantiene hasta la fecha.

Ha tenido un total de 7 ingresos en Unidad de Hospitalización de Salud Mental, siendo el último en mayo de 2015.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Al inicio del seguimiento, el paciente verbalizaba ideación delirante de perjuicio en relación a unos vecinos, que poco a poco fue extendiéndose al ámbito familiar. La temática delirante variada: falsa identificación familiar (sobre todo respecto al padre al que menciona como padrastro y no reconoce), perjuicio (ser vigilado desde

que presenció hace años cómo dos funcionarios enterraban un cadáver fuera del cementerio, sentir que todos estamos "fichados", que pertenecemos a la ETA y en numerosas ocasiones incluyendo al personal sanitario en la estructura delirante, que no termina de estar estructurada o, al menos, no es relatada y transmitida de esta forma), ocasionalmente de tipo megaloide y de aliñamiento hasta 2015, cuando realiza una huelga de hambre motivada por esta ideación.

Se mantiene en huelga de hambre en relación a ideación delirante de aliñamiento "echan heroína en la comida", "no me fío de los cocineros, aquí meten inyecciones en la comida y yo aquí no tengo que estar", llegando a objetivarse pérdida ponderal de unos 10 kg en 3 meses. El paciente deja bruscamente de ingerir alimentos (se mantiene hidratado mediante líquidos que extrae de máquina de refrescos), mediante argumentación incoherente, poco sólida y escasamente estructurada, llegando a presentar alteraciones en el lenguaje como palilalia, ecolalia y mostrando un afecto incongruente, risueño a la par que disfórico, sobre todo con el personal sanitario "iban a ser 3 días porque empecé un jueves y fue cuando Jesucristo resucitó", "solo hay esas dos maneras: el ayuno o la Virgen de las Angustias".

Tras unos 20 días con negativa a la ingesta por este motivo, acepta ingerir alimentos que le proporciona su madre y su discurso y argumentación se hacen más demandantes y finalistas, sin objetivarse la ideación delirante previa en primer plano; y aunque lo niega, la rehúye "es que la comida es muy mala y los cubiertos están sucios. Ya comeré en mi casa o de lo que me traigan", "mañana quiero un bocata de calamares que le he pedido a mi madre", "si no me dan el alta, tendré que seguir".

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Al inicio del cuadro se introdujeron varios antipsicóticos. Inicialmente se probó pauta de ziprasidona en dosis de 160 mg diarios, que el paciente abandonó por quejas de excesiva somnolencia. Posteriormente se decidió cambiar el tratamiento neuroléptico por risperidona, alcanzándose dosis de hasta 16 mg diarios, siendo ineficaz para estabilizar psicopatológicamente al paciente, ya que fue coincidente con el episodio de negativa a la ingesta secundario a ideación delirante de aliñamiento antes descrita.

Mientras se encontraba ingresado en Comunidad Terapéutica, el paciente se fugó motivando un nuevo ingreso hospitalario en Salud Mental. En dicho ingreso fue necesaria la sustitución de risperidona que el paciente tenía pautada por clozapina, en dosis crecientes de 50 mg/día hasta llegar a una dosis de 400 mg diarias.

Se le realizaron las analíticas para control de hemograma correspondientes, mostrándose el paciente colaborador en todo momento y resultando las mismas con valores dentro de la normalidad.

CONCLUSIÓN

El paciente se encuentra estabilizado, habiendo sido dado de alta de la Comunidad Terapéutica y residiendo actualmente en su domicilio. Tiene buena adherencia al tratamiento y conciencia parcial de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Espiño I, Ramos Ríos R. Actualización en esquizofrenia ultrarresistente al tratamiento. En [Pozuelo de Alarcón]: Enfoque Editorial S.C.; 2012.

Caso 8

Junquera Blanco A, Pérez Rodríguez B, Recio Méndez AI

DESCRIPCIÓN

Mujer de 47 años, traída por servicios de Emergencia a nuestro centro para la valoración de ingreso psiquiátrico por descompensación de su patología de base (esquizofrenia paranoide), tras haber sido encontrada en la vía pública.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: es natural de Marruecos. Pertenece a una fratria de siete hermanos, contando con otros seis hermanos por parte de padre de una relación posterior. Residen todos en Marruecos salvo 2 hermanas que residen en Madrid. Según refiere la hermana de la paciente, lleva en España desde 1994 donde ha realizado diferentes desempeños laborales hasta su primer ingreso en Psiquiatría en el año 2001. Respecto a estos años refiere que su hermana ha estado en tratamiento de forma irregular desde 2009, en los servicios de Salud Mental del distrito, desde donde la han derivado a diferentes dispositivos de rehabilitación sin conseguir una adecuada adherencia al tratamiento. Las fugas del domicilio han sido constantes, volviendo a situación de calle y abandono completo del autocuidado.

Durante muchos años ha estado en situación administrativa irregular al estar en situación de calle y descompensada psicopatológicamente. Tiene caducada la tarjeta de residencia y refiere haber perdido la documentación de Marruecos no habiendo sido posible iniciar ningún trámite administrativo con la finalidad de tramitar algún tipo de prestación o certificar su grado de discapacidad y dependencia.

Antecedentes psiquiátricos: diagnosticada de esquizofrenia simple en 2001, cuenta con varios ingresos psiquiátricos (2002, 2009, 2011, 2013, 2015). Actualmente no realiza seguimiento, con abandono del tratamiento de forma unilateral.

Según el historial previo de la paciente, el último tratamiento recibido fue aripiprazol 400 mg IM/mensual y amisulprida 800 mg, con escasa respuesta según refiere la familia de la paciente.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En el servicio de Urgencias la paciente se muestra escasamente colaboradora, contestando con monosílabos, indicando que se encuentra “bien pero triste”, evitando durante toda la entrevista el contacto ocular. La entrevista se ve imposibilitada por la nula colaboración de la paciente, siendo imposible descartar posibles alteraciones de la esfera psicótica.

EXPLORACIÓN FÍSICA

- consciente y orientada, bien hidratada y perfundida, normocoloreada.
- C y C: no adenopatías laterocervicales, ni supraclaviculares.
- Tórax: AC: rítmica sin soplos AP: MV.

- Abdomen: blando depresible, sin masas ni megalias.
- Extremidades: ligeros edemas en MMII sin fóvea.
- Exploración neurológica: paciente consciente y orientada en las 3 esferas. No pérdida de fuerza ROT, rotulianos ausentes.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analítica: Hb 8,1; VCM 60; HCM 18; VPM 6,9; INR 1,17; K 3,4. Valorada por MI, indican transfusiones contraindicadas por aloanticuerpos antieritrocitarios recomendando iniciar ferroterapia.
- Tóxicos en orina: negativos.
- TAC craneal: sin alteraciones significativas.
- ECG: ritmo sinusal a 84 lpm. PR normal. QRS estrecho. No alteraciones de la repolarización.
- Hemogramas de seguimiento por tratamiento con clozapina:
  - Semana 1 (26/07/2016): leucocitos 6,62 x10^3/µ (3,90-10,20) 50 mg/día.
  - Semana 2 (02/08/2016): leucocitos 5,00 x10^3/µ (3,90-10,20) 75 mg/día.
  - Semana 3 (09/08/2016): leucocitos 4,37 x10^3/µ (3,90-10,20) 100 mg/día.
  - Semana 4 (16/08/2016): leucocitos 5,17 x10^3/µ (3,90-10,20) 100 mg/día.
  - Semana 5 (23/08/2016): leucocitos 4,95 x10^3/µ (3,90-10,20) 150 mg/día.
  - Semana 6 (30/08/2016): leucocitos 5,37 x10^3/µ (3,90-10,20) 150 mg/día.
  - Semana 7 (06/09/2016): leucocitos 9,75 x10^3/µ (3,90-10,20) 175 mg/día.
  - Semana 8 (13/09/2016): leucocitos 5,94 x10^3/µ (3,90-10,20) 175 mg/día.
  - Semana 9 (20/09/2016): leucocitos 5,37 x10^3/µ (3,90-10,20) 200 mg/día.
  - Semana 10 (27/09/2016): leucocitos 3,91 x10^3/µ (3,90-10,20) 200 mg/día.
  - Semana 11 (04/10/2016): leucocitos 4,69 x10^3/µ (3,90-10,20) 200 mg/día.
  - Semana 12 (11/10/2016): leucocitos 4,56 x10^3/µ (3,90-10,20) 200 mg/día.
  - Semana 13 (18/10/2016): leucocitos 4,94 x10^3/µ (3,90-10,20) 200 mg/día.
  - Semana 14 (25/10/2016): leucocitos 4,70 x10^3/µ (3,90-10,20) 200 mg/día.
  - Semana 15 (02/11/2016): leucocitos 4,8 x10^3/µ (3,90-10,20) 300 mg/día.
  - Semana 16 (08/11/2016): leucocitos 4,6 x10^3/µ (3,90-10,20) 300 mg/día.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Como en otros ingresos, durante las primeras semanas de hospitalización no se han apreciado cambios destacables, respondiendo con monosílabos a las preguntas, semimutista y con apenas interacción con otros pacientes. Ha verbalizado, en numerosas ocasiones, su deseo de reducir la medicación por mala tolerancia,

aunque no ha supuesto problemas de manejo en la toma de la misma. Predominaban síntomas negativos acusados con dificultad para interaccionar socialmente y destacado empobrecimiento afectivo.

Ante la ausencia de mejoría de la sintomatología afectiva y la poca colaboración de la paciente en narrar su sintomatología psicótica, se plantea cambio de tratamiento e introducir clozapina. Se reduce progresivamente la dosis de amisulprida instaurada (1200 mg/día) a la vez que se introduce clozapina, observándose una mejoría significativa en el contacto, en su relación con los compañeros y con un discurso menos inducido progresivamente. Tras la introducción de clozapina la paciente reconoce haber presentado ideación delirante de perjuicio y referencia, así como alucinaciones auditivas en forma de voces de carácter comentatorio, negando otra sintomatología psicótica. Los hemogramas semanales realizados han resultado con cifras de leucocitos y neutrófilos dentro de la normalidad y a su vez se realizaron numerosas gestiones por Trabajo Social para regularizar su situación en España, así como valoración del grado de discapacidad y solicitud de una posible asignación económica tipo REMI.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg por la mañana y 200 mg antes de acostarse.

Podemos concluir que la mejoría tras la introducción de clozapina fue significativa siendo trasladada a una Unidad de Media Estancia al alta. El discurso era fluido, acudía a terapia ocupacional y mantenía relaciones con otros compañeros de la planta, así como mejor relación con sus familiares.

Dada la evolución de la paciente y el escaso apoyo social que presenta, se deriva a la paciente a una Unidad de Media Estancia para la continuación del tratamiento.

CONCLUSIÓN

Durante los últimos años, se ha producido un interés creciente por los síntomas negativos de la enfermedad, con un esfuerzo constante para definir y mejorarlos, así como para enfatizar su repercusión en otros ámbitos.

Si bien continúa el debate sobre la interrelación y la contribución de los síntomas negativos *vs.* cognitivos (cognición social y neurocognición) al deterioro funcional, es evidente que su impacto es significativo y la resolución de los síntomas positivos, incluso en las primeras etapas de la esquizofrenia no necesariamente se traduce en recuperación funcional. Según los diferentes estudios, se ha visto cómo la recuperación funcional y social completa ocurre en menos del 15% de los casos, en los que persisten síntomas negativos significativos. Además, los estudios centrados en los pródromos de la enfermedad han mostrado cómo los síntomas de deterioro cognitivo son evidentes ya en el primer brote psicótico.

La naturaleza misma de los síntomas negativos tiene implicaciones en cuanto a fisiopatología y tratamiento. Mientras que los síntomas positivos se enmarcan en el contexto de exceso de actividad, los síntomas negativos, al menos históricamente se han conceptualizado como reflejo de una pérdida de funcionamiento. No obstante, la manera en que se han contemplado los síntomas negativos se ha desplazado y se han iniciado numerosas líneas de investigación para tratar de mejorar los síntomas negativos primarios.

Con los enfoques novedosos, como la terapia cognitivo-conductual adaptada, los compuestos glutamatérgicos y la neuroestimulación no invasiva, no se ha demostrado evidencia de que se produzca una mejora clínicamente significativa de la sintomatología negativa, posiblemente por una comprensión limitada de los síntomas negativos que subyacen a la etiología y fisiopatología. Por otro lado, según un metaanálisis publicado recientemente (Fusar-Poli *et al*., 2015), se concluyó que no había suficiente evidencia para apoyar un tratamiento específico para los síntomas negativos. Entre los factores que pueden contribuir a la falta de evidencia en los estudios y que pueden estar relacionados con el diseño de los ensayos, se encuentran la falta de biomarcadores fiables a escala de síntomas negativos, dificultad para la distinción entre síntomas negativos primarios y secundarios y un potencial iatrogénico de los ensayos clínicos entre otros.

En cuanto a los antipsicóticos, hay pocos estudios que hayan sido diseñados para evaluar los efectos de estos sobre los síntomas negativos como medida de resultado primario, la mayoría se refieren a pacientes agudos frente a placebo o eficacia antipsicótica entre sí y además son de corta duración. Así, es complicado

averiguar si un efecto sobre los síntomas negativos se refiere a los síntomas negativos primarios (no son consecuencia de otros síntomas o de la medicación) o a secundarios.

En cuanto clozapina, aunque se ha postulado como uno de los antipsicóticos más eficaces, los estudios no han apoyado ese efecto sobre los síntomas negativos primarios. Asimismo, los tratamientos potenciadores a clozapina tampoco parecen ofrecer beneficios adicionales, como así lo corrobora un metaanálisis (Veerman *et al.*, 2014) de clozapina y otros antipsicóticos (principalmente aripiprazol y risperidona).

La bibliografía acumulada hasta el momento acerca de la farmacología de los síntomas negativos ha ayudado a entender parte de los mecanismos neurobiológicos potencialmente útiles, para obtener nuevos agentes adyuvantes. Aunque la investigación históricamente ha sido desalentadora, en los estudios más recientes parece que existe cierta evidencia de que algunos antipsicóticos como clozapina o asenapina podrían conferir beneficios modestos para los síntomas negativos generales. Sin embargo, parece probable que estos beneficios aparentes se deban en gran medida a mejoras en los síntomas secundarios, más que primarios, negativos.

Más allá de los avances anteriormente nombrados, existe esperanza de que las herramientas de evaluación mejoradas y el descubrimiento de nuevos biomarcadores contribuyan al desarrollo de nuevas terapias dirigidas a aspectos específicos de síntomas negativos, incluyendo síntomas relacionados con la expresión o motivación y placer o a etapas particulares de la enfermedad. Las investigaciones que combinan farmacoterapias específicas en combinación con intervenciones psicosociales o psicoterapéuticas específicas también pueden ser posibilidades futuras.

Lo que parece evidente es que los avances en estas áreas, combinados con la metodología óptima de ensayos clínicos, esperan producir pronto tratamientos eficaces que, al aliviar los síntomas negativos también mejoren el funcionamiento en el mundo real y la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, *et al.* Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. Schizophr Bull. 2015 Jul;41(4):892–9.
2. Remington G, Foussias G, Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Lee J, *et al.* Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update. Curr Treat options psychiatry. 2016;3:133–50.
3. Aleman A, Lincoln TM, Bruggeman R, Melle I, Arends J, Arango C, *et al.* Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? Schizophr Res. 2017 Aug;186:55–62.
4. Veerman S, Schulte P, Begemann M, de Haan L. Non-Glutamatergic Clozapine Augmentation Strategies: A Review and Meta-Analysis. Pharmacopsychiatry. 2014 Aug 14;47(7):231–8.
5. Kantrowitz JT. Managing Negative Symptoms of Schizophrenia: How Far Have We Come? CNS Drugs. 2017 May 10;31(5):373–88.
6. Davis MC, Horan WP, Marder SR. Psychopharmacology of the negative symptoms: current status and prospects for progress. Eur Neuropsychopharmacol. Elsevier; 2014 May 1;24(5):788–99.

Caso 9

Rodríguez Portillo S, Guillot de Mergelina E, Pastor Romero A

A pesar de la aparición en la última década de un buen número de antipsicóticos atípicos, clozapina continúa siendo el estándar en la mayor parte de los algoritmos de tratamiento de la esquizofrenia resistente. Numerosas guías de práctica clínica, recomendaciones de expertos y consensos de sociedades científicas continúan considerando este veterano antipsicótico como el neuroléptico de referencia en pacientes no respondedores a otras pautas de antipsicóticos típicos o atípicos.

Clozapina tiene un perfil de receptores único y diferente del de los demás antipsicóticos, con alta afinidad con receptores D4 y una relativamente baja afinidad con D1, D2, D3 y D5. En cuanto a receptores serotoninérgicos, la afinidad es alta con 5-HT2A y 5-HT2C y menor con 5-HT1A y 5-HT3.

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso de un varón de 39 años diagnosticado de esquizofrenia paranoide y retraso mental leve (CIE-10).

ANTECEDENTES

Presenta síntomas de rango psicótico desde hace 16 años y ha precisado desde entonces 2 ingresos en la Unidad de Agudos. La evolución de su enfermedad ha sido tórpida. Se han empleado diversos antipsicóticos atípicos en monoterapia a dosis altas y durante un periodo de 6 semanas cada uno (inicialmente olanzapina 30 mg/día y posteriormente paliperidona 12 mg/día).

MOTIVO DE CONSULTA

La familia lleva viéndole descompensado desde hace meses a pesar de los cambios de medicación, sin querer acudir al psiquiatra ni tomar tratamiento, que la madre le ha administrado subrepticiamente en la leche, por lo que se decide su ingreso en sala de Agudos.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Durante las primeras entrevistas, y a pesar de la reintroducción de la paliperidona, el contacto es extraño, impresiona de actitud de escucha en algunos momentos de la entrevista.

El discurso es incoherente con descarrilamientos, plagado de ideas delirantes bizarras. Existe abundante clínica productiva en relación a temática diversa, como que la Infanta Cristina se encuentra ingresada en la sala, tiene un mundo dentro del que salen coches y también comenta ideación delirante de perjuicio cuando estaba en el domicilio, explicando que había personas que entraban y salían similares a él.

La persistencia de los síntomas había llevado al paciente a un importante autoaislamiento y retraimiento social, así como a una merma de su autonomía personal en todas las facetas de su vida.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide y retraso mental leve (CIE-10).

TRATAMIENTO

Ante la persistencia del cuadro, se instaura tratamiento con clozapina, con aumento de dosis progresivo realizándose los debidos controles de hemograma hasta alcanzar los 600 mg/día y objetivar una buena tolerancia al fármaco.

Los síntomas activos progresivamente se fueron controlando, con atenuación de las pseudoalucinaciones auditivo-verbales, las vivencias de influencia sobre la corporalidad, los pensamientos y la acción voluntaria, los trastornos de la propiedad/intimidad del pensamiento, las alteraciones formales del pensamiento de tipo positivo (tangencialidad, disgregación) y las ideas delirantes relativas a temas místico-religiosos.

Se consigue el control de los síntomas positivos, pero se obtiene una respuesta parcial de los síntomas negativos; persisten el aplanamiento afectivo, el lenguaje empobrecido. Se logra así un "aceptable ajuste" de la enfermedad, que se mantiene 8 semanas tras el inicio de clozapina.

Es destacable la ausencia de secundarismos y la buena tolerancia.

CONCLUSIÓN

Los cuadros esquizofrénicos refractarios al tratamiento, aun después de haber realizado una intervención terapéutica reglada y ajustada a los protocolos y guías clínicas recomendadas al uso, resultan muy numerosos. Se caracterizan por presentar una evolución psicopatológica tórpida y gran de disfunción y deterioro personal.

Las consecuencias de todo ello son dramáticas para el paciente y para su familia, que entra en una grave disfunción generadora a su vez de enfermedades secundarias. El coste global resultante en gasto directo e indirecto resulta elevado.

Como ya se ha señalado en la introducción, clozapina continúa siendo el estándar en el tratamiento de la esquizofrenia resistente. Se trata de un fármaco con un perfil de receptores único, que inhibe de forma poco selectiva diferentes vías de neurotransmisión (dopamina, serotonina, acetilcolina, histamina H1 y alfaadrenérgica).

Para un buen número de clínicos es el antipsicótico patrón en situaciones clínicas difíciles o que no responden al resto de los neurolépticos. Resulta de elección también en diferentes situaciones clínicas como la esquizofrenia resistente, la reinstauración de tratamiento antipsicótico tras un síndrome neuroléptico maligno o los pacientes crónicos de larga evolución con discinesias tardías.

BIBLIOGRAFÍA

- Cervera Enguix, Seva Fernández A. Pharmacological treatment resistant schizophrenia. Actas Esp Psiquiatr. 2006;34(1):48-54.
- Sanz Fuentenebro FJ, Artaloytia Usobiaga JF, Molina Rodríguez V, Palomo Álvarez T. Esquizofrenia "resistente". Conceptos confusos y tratamientos esperanzadores.

Caso 10

Carlos Martínez Hinojosa C, Vela Sánchez B, Padilla Lucas I

DESCRIPCIÓN

Paciente de 42 años, acude para ingreso programado por su FEA de referencia por alteraciones conductuales en recurso de FAISEM donde reside. Se cursa el ingreso con carácter jurídico de involuntariedad.

Después de unos días de incumplimiento de normas en la casa y actitud altiva hacia los monitores, tomó la decisión de marcharse. El día del ingreso acude a la consulta de su psiquiatra en CSM con aspecto demacrado, con referencias delirantes respecto al hábitat y a los compañeros, mostrando explícita negativa a retornar, siendo sus recursos personales para permanecer solo más bien escasos, así como la tendencia al consumo. Se programó ingreso hospitalario para atajar la creciente trayectoria disfuncional.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: natural de Pontevedra. Soltero, sin hijos. Vive en piso tutelado FAISEM. Ha trabajado en hostelería hace más de 10 años. En la actualidad pensionista por enfermedad.

Antecedentes médicos: no trastornos orgánicos destacables. NAMC.

Antecedentes psiquiátricos: mantiene seguimiento por USMC Cartuja bajo diagnóstico de "esquizofrenia paranoide". Múltiples ingresos en nuestra Unidad, último con alta en diciembre 2015.

Último tratamiento prescrito en historia digital: risperidona 6 mg 1-0-1, olanzapina 15 mg 0-0-1, Depakine Crono® 500 1-0-1, Depakine Crono® 300 0-0-1, clonazepam 2 mg 1/2 si ansiedad y clopixol depot 200 mg 1 amp cada 30 dias.

Síndrome neuroléptico maligno en 2006, con haloperidol que debió precisar TEC.

El paciente admitió en el momento del ingreso nula toma de tratamiento oral por amplia presencia de secundarismos de índole extrapiramidal (marcha robotizada y rigidez axial).

Fumador de 1 paquete al día. Consumidor de cannabis y alcohol.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En el momento del ingreso el paciente se hallaba consciente y orientado, aspecto general desaliñado, tensión interna contenida, parcialmente colaborador, contacto psicótico.

Disforia. Afectividad congruente. Habla y lenguaje adecuados en ritmo, forma y tono, siendo su discurso marcadamente delirante, de tintes paranoides y perjuicio respecto a los compañeros del piso y monitores de FAISEM que, si bien no alcanzan alto grado de estructuración, sí parecen movilizar importante repercusión emocional y conductual.

Niega actividad alucinatoria, aunque durante la entrevista se objetivan actitudes de escucha (soliloquios).

No fenómenos de alienación yoica.

Apetito disminuido. Insomnio casi global de varios días.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica. Hemograma: en rango. Bioquímica: en rango. Valproato indetectable. Tóxicos en orina: + cannabis.

Analítica 14 días más tarde. Hemograma: en rango. Bioquímica: en rango. Valproato: 76,3.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide - F20.0. Consumo perjudicial de sustancias cannabinoides.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Teniendo en cuenta el historial de amplia sensibilidad a los psicofármacos, especialmente los neurolépticos, se opta por iniciar tratamiento con clozapina.

A las dos semanas, en dosis de 100 mg diarios, el paciente se tornó más afable y confiado, reconociendo la actual descompensación, “me han dado paranoias, tengo la cabeza que no carbura”, minimizando las alteraciones de conducta protagonizadas desde hace días en el dispositivo de FAISEM, reconociendo ideación delirante paranoide y mesiánica, “me da por salvar el mundo”.

La situación clínica evoluciona de forma favorable de modo que, progresivamente y ya a la dosis de 200 mg diarios de clozapina, el paciente se muestra tranquilo pudiendo analizar los desencadenantes del ingreso y cómo ha influido en su alteración, en el estado de ánimo, el incremento en el consumo de tóxico: “siempre que tomo más de la cuenta, al final quiero irme de FAISEM y la lío”.

De nuevo sale en el discurso el deseo de trabajar y ser independiente, aunque reconoce su dificultad para poder realizar ese deseo.

Previo al alta, su conducta es adecuada, disfrutando de permisos con la monitora de FAISEM que discurren sin incidencias.

Tratamiento al alta: clozapina 200 mg 0-0-1, valproato sódico/ácido valproico en comprimidos de liberación retardada 500 mg 0-0-3, clonazepam 2 mg 1 comprimido, si ansiedad o insomnio.

CONCLUSIÓN

Con el caso clínico actual, queda manifiesto que, dada la elevada sensibilidad del paciente a los neurolépticos (rigidez axial , marcha robotizada, síndrome neuroléptico maligno), el fármaco de elección es clozapina por elevado potencial incisivo y perfil óptimo de tolerancia.

Tal fue el resultado obtenido con clozapina, que se pudo ensayar de cara al alta el tratamiento con monoterapia de antipsicóticos, pudiendo prescindir del neuroléptico de acción prolongada y construir así una potente alianza terapéutica que pudiera sostener la adherencia al tratamiento durante la fases críticas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez E, Montero I. Tratamiento de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica) 2005.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press 1997.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2002 Washington 2002.
- García-Ribera Condor C, Rojas Aguilar A, Rodríguez Martínez A. Antipsicóticos. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C eds. Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica) 2005.
- Kapur S, Zypursky R, Jones C. Relationship between dopamine D2 occupancy clinical response and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000; 157:514-20.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia 1998.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español de expertos. Recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia 2000.

3. ESQUIZOFRENIA RESISTENTE CON CLOZAPINA EN COMBINACIÓN

Caso 1

Martínez Hinojosa C, Padilla Lucas I, Vela Sánchez B

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 43 años de edad, natural de Granada. Reside en un piso tutelado, supervisado por FAISEM.

MOTIVO DE INGRESO

El paciente ingresa de forma urgente, con carácter jurídico de involuntariedad, ante la presencia de alteraciones de conducta de semanas de evolución en relación a nueva descompensación de su psicopatología de base.

ANTECEDENTES

Antecedentes médico-quirúrgicos: no AP orgánicos de interés. NAMC. No IQ relevantes. No consumo de tóxicos concomitante.

Antecedentes psiquiátricos: mantiene seguimiento regular en USMC bajo diagnóstico de "esquizofrenia paranoide". No acudió a la última cita en el equipo. Múltiples ingresos en UHSM, último de ellos con alta hace dos meses.

El tratamiento psicofarmacológico previo a la hospitalización era de: zuclopentixol depot 1 amp/30 días, paliperidona 150 1 amp/30 días, lormetazepam 2 mg (0-0-1), trazodona 100 mg (0-0-1) y levomepromazina 25 mg condicional.

El paciente refería llevar unas 3 semanas (coincidiendo con la incorporación de un nuevo integrante en el piso) encontrándose incómodo en el hogar, con multitud de conflictos de convivencia "me acusan de que me como la comida y quedo como un hipócrita", "me hacen putadas, desaparecen las cosas y soy yo siempre el culpable", "algo están tramando, quieren echarme del piso y así estar ellos mejor".

Situación clínica con carácter creciente que precipita el día del ingreso, en que el paciente acude por iniciativa propia al servicio de Urgencias comentando la problemática relacional en el domicilio (con sus compañeros de piso y la monitora de FAISEM), movilizándose de forma reactiva conductas de tipo evitativo, como dormir en casa de su madre por temor a lo que pudiera suceder en el piso, a poner cerrojos en la puerta, a comer solo comida envasada. En el momento de la internación se contacta vía telefónica con la madre, quien confirma que el paciente ha estado durmiendo en el domicilio de esta por "no poder soportar más la situación". En la historia digital también quedaba registrado en la última cita de revisión a la que acudió, que su monitora refería encontrarlo más desinhibido y desorganizado en los horarios de comida.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

CO en las 3 esferas, tranquilo y colaborador. Tendencia a la hipertimia, con discurso vago y con ocasionales descarrilamientos y asociaciones laxas. Ideación delirante de perjuicio en referencia al personal de FAISEM y sobre todo a los compañeros de piso "hace que parezca un hipócrita porque me invento las cosas que pasan", "hace que no pueda estar allí".

Sin alteraciones sensoperceptivas verbalizadas espontáneamente o en la exploración dirigida.

Insomnio de primer periodo (inconstante), así como hiporexia de varios días de evolución.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma: en rango.

Bioquímica: en rango.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide - F20.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La evolución durante su estancia hospitalaria fue progresivamente favorable. En el inicio, hubo predominio de una sintomatología de carácter delirante de perjuicio focalizada en los compañeros de piso y el personal de FAISEM, sin franca estructuración, pero con importante repercusión en la esfera afectiva. Ante la situación descrita se optó por minimizar la polifarmacia, ajustando la dosis de uno de los dos neurolépticos de acción prolongada (NAP) –zuclopentixol depot 2 amp de 200 mg IM cada 14 días– en combinación con neuroléptico oral (primer ensayo con olanzapina), dando por fracasada la primera estrategia terapéutica al persistir en el paciente la ideación delirante. Segundo ensayo con risperidona con similar respuesta, permaneciendo la tendencia al aislamiento, la escasa comunicación con terceros, añadiéndose importante angustia vital y comportamientos de tipo regresivo en planta. Se optó entonces por la combinación de NAP con clozapina, al tratarse ya como esquizofrenia resistente, encontrando una exitosa respuesta de modo que a las tres semanas, a la dosis de 300 mg de clozapina, se había replegado toda la sintomatología que precipitó el ingreso. En el momento del alta, el paciente se hallaba eutímico, comunicativo, participando en actividades

de TO, tranquilo, habiendo recuperado el ciclo vigilia-sueño normal y estando encapsulada toda clínica delirante presente en el momento de la internación.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg (0-0-1), clozapina 200 mg (0-0-1), lormetazepam 2 mg (0-0-1), clorazepato dipotásico 15 mg (0-0-1) (+1 si precisa por ansiedad o insomnio) y zuclopentixol depot 200 mg 2 amp/14 días.

CONCLUSIÓN

Con el caso descrito queda demostrado, de forma clara y evidente, el exitoso perfil de acción de clozapina *vs.* cualquier otro antipsicótico en esquizofrenia refractaria, mostrándose en este caso mayor eficacia respecto a cuatro neurolépticos ensayados en el mismo episodio.

Queda para la reflexión interna, si se pudiera haber evitado la descompensación actual habiendo ensayado con mayor antelación, tal y como algunos estudios sugieren, el tratamiento con clozapina.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez E, Montero I. Tratamiento de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2002. Washington; 2002.
- García-Ribera Condor C, Rojas Aguilar A, Rodríguez Martínez A. Antipsicóticos. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C, (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- Kapur S, Zypursky R, Jones C. Relationship between dopamine D2 occupancy clinical response and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000; 157:514-20.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español de expertos. Recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia; 2000.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia; 1998.

Caso 2

Arévalo Sánchez A

DESCRIPCIÓN

Paciente de 54 años de edad, acude a nuestro hospital derivada por su psiquiatra desde el CSMA de Sant Feliu de Llobregat por descompensación de su esquizofrenia paranoide y desbordamiento de la capacidad de contención familiar.

Se realiza un ingreso de forma voluntaria (junio de 2015) para contención emocional, estabilización clínica y optimizar el tratamiento.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: viuda, madre de un hijo, residente en Sant Feliu de Llobregat en donde convive con su madre.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

La paciente se encuentra consciente, orientada en espacio, tiempo y persona. Mantiene un aspecto físico medianamente cuidado y acorde a su edad cronológica. Mantiene el contacto ocular durante la entrevista y presenta un lenguaje fluido y coherente. No se aprecia suspicacia ni autorreferencialidad. Escasa resonancia afectiva. Hipotimia, apatía, astenia, dificultades mnésicas y de concentración.

Hiporexia, aunque mantiene la alimentación habitual. Refiere una disminución de las horas de descanso nocturno. No presenta, en la actualidad, desesperanza ni ideación suicida estructurada.

Presenta unas ideas sobrevaloradas de perjuicio secundarias al discurso que mantienen las alucinaciones auditivas que presenta. Las voces que oye la paciente suelen insultarla, difamarla o menospreciarla y le dicen que lleve a cabo unas conductas para dejarla en ridículo. En ocasiones, consigue hacer una crítica de las mismas.

Estas voces se alternan con otras radicalmente diferentes, las cuales le hablan de las grandes capacidades que tiene, que es una persona muy inteligente y por eso los demás le tienen envidia e incluso que tiene ciertas habilidades como poder curar enfermedades. Estas voces son mucho menos frecuentes e intensas que las anteriores. Las alucinaciones son siempre en segunda persona y, en ocasiones, sí puede identificar a quien pertenecen las voces. Casi siempre son de su madre, de un primo y de un excompañero de trabajo. Suelen ser muy negativas y críticas con la paciente. Llega a tener hasta unas 20 voces diferentes.

Cuando se descompensa, las alucinaciones auditivas se apoderan de la paciente no pudiendo controlarlas, presenta soliloquios y claudica realizando lo que las voces le dicen y ordenan (temas de desnudez, contenido sexual, conductas desorganizadas). Mutismo, estado de perplejidad, comportamiento catatónico, intentos de heteroagresión y conductas suicidas fallidas suelen acompañar al cuadro alucinatorio.

También se añaden fenómenos de inserción y robo del pensamiento que, en ocasiones, paralizan a la paciente y se suelen acompañar de crisis oculógiras y sialorrea abundante.

Presenta un criterio de realidad disminuido, aunque mantiene la conciencia de trastorno y de requerir ayuda terapéutica.

Destaca la evolución fluctuante de la clínica psicótica. Presenta unas oscilaciones muy importantes, a veces, a lo largo de un mismo día. Pasa de estar paralizada y bloqueada por las voces, mutista y aislada, a tener una actitud y estado de ánimo completamente funcional.

Presenta ciertos déficits en atención, concentración o memoria con un lenguaje algo empobrecido por el deterioro cognitivo secundario a la larga evolución de su enfermedad. El desarrollo de la enfermedad hizo que no pudiera reemprender su actividad laboral, dado que la actividad alucinatoria nunca ha remitido totalmente pese a la modificación del tratamiento prescrito y el buen cumplimiento terapéutico.

En los periodos en los que han disminuido en intensidad y frecuencia los fenómenos alucinatorios, ha podido llevar a cabo una vida más o menos funcional, realizando las actividades de la vida diaria de forma correcta e incluso algunas actividades instrumentales.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se han realizado analíticas de sangre mensuales para determinar el recuento de leucocitos y neutrófilos y comprobar el perfil lipídico, hepático, renal y glucémico de la paciente, así como la determinación de los niveles de clozapina y norclozapina en sangre. El resultado ha sido correcto en todas las determinaciones excepto en los niveles del fármaco en los primeros análisis.

También se ha realizado un electroencefalograma, una resonancia magnética craneal, una radiografía de tórax sin que se hubieran evidenciado alteraciones significativas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La paciente siempre ha estado diagnosticada de esquizofrenia paranoide crónica, aunque en alguna ocasión, se había hecho el diagnóstico diferencial con un trastorno esquizoafectivo ya que algunas veces se había acompañado de sintomatología afectiva, tanto depresivoide como megalomaníaca. No obstante, definitivamente el predominio de la sintomatología sugiere una esquizofrenia y la sintomatología acompañante afectiva es secundaria al tipo de alucinaciones que presenta.

TRATAMIENTO

En su paso por la Unidad de Subagudos se ha realizado una modificación de su tratamiento farmacológico, contención y tratamiento psicoterapéutico con el objetivo de recuperar la funcionalidad de la paciente para que pudiera reincorporarse a su actividad cotidiana.

Las intervenciones psicoterapéuticas han estado dirigidas a tratar de generar recursos en la paciente para afrontar las alucinaciones auditivas, que es el factor de la enfermedad que le genera mayor angustia y que interpreta como más amenazante ya que tiene la vivencia de una pérdida de control personal.

Se ha reforzado la conciencia de enfermedad y la necesidad de tratamiento de la misma, así como el intentar aumentar su sociabilización en la medida de lo posible con salidas a la cafetería del Centro con el resto de compañeros, aunque esta última no ha tenido mucho éxito.

Al ingreso en nuestro Centro (junio de 2015) estaba siendo tratada de forma ambulatoria con: clozapina 800 mg/día, haloperidol 30 mg/día y biperideno 4 mg/día. Se sustituyó haloperidol por ziprasidona hasta 180 mg/día. Posteriormente, se sustituyó ziprasidona por amisulprida 1200 mg/día. Después, se sustituyó amisulprida por pimozida a 16 mg/día y bajamos clozapina a 700 mg/día por sialorrea importante y niveles de clozapina en sangre de 1254 ng/ml (100-700) y norclozapina de 497 ng/ml (25-350). La última intervención ha sido quitar progresivamente pimozida y biperideno hasta retirarlos y disminuir la dosis de clozapina gradualmente en función de los niveles en sangre hasta dejar a la paciente

únicamente con 500 mg de clozapina y unos niveles de clozapina 608 ng/ml (110-700) y norclozapina 254 ng/ml (25-350), desde hace dos meses. Llegados a este punto, conseguimos que desapareciera la sialorrea como efecto secundario e, incluso, las crisis oculógiras que presentaba inicialmente.

Dada la falta de respuesta del tratamiento y gracias al estudio realizado por FIDMAG de "Estimulación Cerebral Profunda en la Esquizofrenia refractaria", conseguimos que la paciente fuera una de los 5 casos que se estaba llevando en este estudio.

El objetivo de este estudio era determinar si un nuevo tratamiento para la esquizofrenia, la estimulación cerebral profunda, funciona en aquellas personas que no habían respondido bien a otros tratamientos farmacológicos aplicados en dosis y tiempo adecuados o tras la realización de terapia electroconvulsiva.

A los 5 meses de su ingreso en nuestro Centro, es trasladada al Hospital de Sant Pau de Barcelona para la realización de la intervención para la colocación de los electrodos intracraneales y la colocación de la batería, realizándose en diciembre de 2015.

Dos meses después regresa a nuestro Centro donde proseguimos adecuando el tratamiento farmacológico.

Cada 15 días al principio y posteriormente cada mes, ha de asistir de nuevo al Hospital de Sant Pau para adecuar la frecuencia e intensidad de la estimulación eléctrica y observar la respuesta.

CONCLUSIÓN

Se trata de una paciente con una evolución de su enfermedad de unos 28 años que inicialmente tenía largos periodos en los que se mantenía más o menos estable y que últimamente precisaba más ingresos y con mayor tiempo de internamiento (en este último incluso dos años).

Cada vez se ha visto un empeoramiento clínico con peor respuesta al tratamiento y menos periodos de estabilidad.

En este último ingreso se han realizado diversos cambios de tratamiento y se ha añadido una terapia en fase de ensayo como ha sido la estimulación cerebral profunda y además hemos optado por simplificar el tratamiento que estaba realizando, tanto en número de fármacos como en dosis.

Pese al mal pronóstico que pensábamos que estaba teniendo la paciente, ya que la persistencia de los síntomas y la gravedad de los mismos, impedía el retorno a su domicilio, finalmente se ha conseguido una mejoría clínica basada tanto en la intervención psicoterapéutica, como en la estimulación cerebral profunda, y en la reducción del tratamiento que estaba ocasionando más perjuicios que no beneficios a la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- DSM-V. Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

Caso 3

Cabrera Suárez BM, Brito Jinorio JM, Vega Pérez R, Rodríguez Pérez MM

DESCRIPCIÓN

Varón de 47 años, con diagnóstico de esquizofrenia paranoide, en tratamiento psiquiátrico ambulatorio desde el año 1991.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: el núcleo sociofamiliar del paciente de origen, se caracteriza por la separación de los padres desde que el paciente tenía 5 años. La madre tuvo otros seis hijos de relaciones anteriores, con los que el paciente no mantiene relación.

Antecedentes personales: convivió con una pareja estable y los tres hijos de ambos (edades comprendidas entre los 13 y 23 años) hasta 2007, relación marcada por la inestabilidad, con múltiples separaciones y reconciliaciones, mostrando el paciente ideas (rígidas) sobre la crianza y educación de sus hijos, que cuando se frustran ante la realidad que le rodea, se vuelve más interpretativo y referencial, manifestando comportamientos agresivos con su familia, motivando la última separación, tras la cual volvió al domicilio materno. En el año 2008 el paciente ingresa en prisión durante nueve meses, tras demanda interpuesta por la madre en contexto de problemas de convivencia, amenazas y agresiones.

En la actualidad, el paciente convive con la madre, siendo esta con quien únicamente se relaciona y quien, a su vez, padece problemas crónicos a nivel psicosocial y tiene antecedentes de consumo abusivo de alcohol y mantiene consumo abusivo activo de benzodiacepinas, mostrando en los últimos años, importante deterioro cognitivo y funcional; que suponen un peor manejo del paciente en su entorno habitual. Dicha relación con la madre está marcada por la ambivalencia que esta muestra y una conducta que oscila entre la sobreprotección y la culpabilización al paciente.

Antecedentes psiquiátricos: en el año 1991, tras haber tenido un brote psicótico secundario a consumo de tóxicos y habiendo requerido ingreso en el Hospital Psiquiátrico de Gran Canaria, fue diagnosticado de esquizofrenia paranoide en tratamiento psiquiátrico ambulatorio.

Posteriormente, siguió el tratamiento en el circuito privado y en distintos servicios de Salud Mental, marcado por irregular adherencia al tratamiento y múltiples abandonos de seguimiento. Como otros antecedentes de interés, el paciente ha sido consumidor de múltiples tóxicos (cocaína, alcohol, cannabis), en abstinencia en la actualidad.

A lo largo de su evolución, el paciente ha precisado varios ingresos en Unidad de Internamiento Breve de Psiquiatría del Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, siendo la última de ellas en junio de 2011, por sendas descompensaciones de su cuadro psicopatológico, que se presentan con alteraciones de conducta, autoaislamiento con abandono de autocuidados, irritabilidad, altos niveles de angustia, autorreferencialidad, ideación delirante de perjuicio y fenómenos de mentismo, a modo de representaciones mentales, en forma de imágenes con repercusión emocional.

Durante su seguimiento a nivel ambulatorio, el paciente ha presentado de forma larvada sintomatología productiva fundamentalmente negativa a modo de apato-abulia y aislamiento, así como sintomatología positiva en forma de autoreferencialidad, intensa angustia, ideación de perjuicio de tipo interpretativo, alteraciones en el curso del pensamiento y alteraciones sensoperceptivas continuas de difícil contención ambulatoria con escasa respuesta a varias líneas de tratamiento antipsicótico a dosis plenas.

Dada la tórpida evolución y la sintomatología productiva mantenida, se indicaron dos ingresos hospitalarios de larga estancia con fines rehabilitadores, en la Unidad de Media Estancia del Hospital Militar Juan Carlos I de Gran Canaria en marzo de 2013 y un último ingreso en la Unidad Clínica y de Rehabilitación del Hospital Militar Juan Carlos I de Gran Canaria, desde el año 2014 hasta el año 2017.

TESTS

Los resultados analíticos en cuanto a bioquímica, hemograma, serología y TAC craneal realizados a lo largo de su seguimiento han resultado dentro de los límites de la normalidad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

A lo largo de su evolución, el paciente ha requerido múltiples ajustes a nivel farmacológico por eficacia parcial del mismo, manteniendo pauta de amitriptilina-medazepam (1-1-1), levomepromazina 100 mg (1/2-0-1) y flufenazina decanoato (1 ampolla cada 21 días), tras su primer ingreso hospitalario hasta el año 1995, y hasta el año 1998 en el que se hizo cambio de antipsicótico por risperidona 3 mg durante un ingreso hospitalario con adecuada respuesta inicial.

Durante los subsiguientes años, el paciente presenta una evolución tórpida con agravamiento de la situación clínica concomitante con consumo abusivo de benzodiacepinas y alcohol, requiriendo escalada en la dosificación de antipsicótico hasta 9 mg de risperidona oral y risperidona en formulación depot 50 mg (1 ampolla cada 14 días) en el año 2008.

El paciente presenta quejas de bajo ánimo y angustia que asocia al tratamiento con risperidona en formulación depot y se niega a ser inyectado, por lo que se indica pauta de retirada del inyectable con aumento de pauta oral hasta 12 mg. La respuesta es escasa, habiendo de añadir al tratamiento pautado olanzapina 20 mg (0-0-1) con mejoría parcial, aunque presentando problemas en cuanto a tolerabilidad con importante sedación matutina, enlentecimiento psicomotriz e hipersomnia de hasta 14 horas. Dadas las dificultades en cuanto a tolerabilidad, se decide cambio de tratamiento con ziprasidona 80 mg (1-1/2-2) y zuclopentixol decanoato (1 ampolla cada 14 días), con eficacia parcial y presentando nuevamente una mala tolerabilidad al cambio con estado de inquietud, acatisia y angustia. Se retoma la pauta previa de 9 mg de risperidona oral y risperidona en formulación depot 50 mg (1 ampolla cada 14 días).

El paciente continúa con alteraciones sensoperceptivas comandatorias de carácter negativo con leve repercusión emocional y estado de angustia fluctuante, aunque permanece en un segundo plano. En el año 2012, se indica el cambio del inyectable a palmitato de paliperidona 150 mg (1 ampolla cada 28 días) en coadyuvancia con risperidona oral, tras probar la adecuada tolerabilidad en el paciente sin cambios significativos en el estado psicopatológico del mismo.

Hasta el momento se consideró que el tratamiento con clozapina no era adecuado para ser instaurado a nivel ambulatorio o en un corto periodo de tiempo durante un ingreso en Unidad de Internamiento Breve, así como por la negativa rotunda del paciente a realizarse controles analíticos periódicos y la sospecha de la toma irregular de tratamiento, a pesar de estrecho seguimiento y el control farmacológico semanal por parte de Enfermería.

Durante su último ingreso en la Unidad Clínica y de Rehabilitación del Hospital Militar Juan Carlos I de Gran Canaria, dadas las características de hospitalización de larga estancia, se inició el cambio de antipsicótico a clozapina tras un intenso trabajo psicoeducativo, con retirada progresiva del resto de tratamiento oral. El

paciente presentó excelente respuesta a dosis de 550 mg al día sin haber presentado dificultades en cuanto a tolerabilidad, aumento de peso o sialorrea.

Al iniciar la reducción de la pauta de palmitato de paliperidona, el paciente mostró reagudización de la clínica psicótica, por lo que se decidió mantener la coadyuvancia de clozapina con palmitato de paliperidona a dosis de 150 mg (1 ampolla cada 28 días).

En la actualidad, el paciente se mantiene estable a nivel psicopatológico, manteniendo una adecuada funcionalidad en el domicilio con mejoría de las relaciones interpersonales con su madre, con la que convive, así como realizando actividades de ocio y ejercicio físico de manera adecuada, manteniendo relaciones con terceros fuera del núcleo familiar de forma correcta.

CONCLUSIÓN

El uso de clozapina se mantiene por debajo de lo indicado según las guías clínicas, teniendo una tasa global de utilización de un 1-2% frente a tasas de esquizofrenia resistente de un 20-30%[1]. En general, los clínicos tienden a posponer la introducción de clozapina dada la necesidad de exhaustivos controles hemáticos y la gravedad de sus efectos secundarios, sin embargo, es clozapina el antipsicótico que ha demostrado mayor eficacia no solo en ensayos clínicos, sino en la práctica clínica habitual[2].

Por otro lado, la evidencia científica avala la importancia de la monoterapia[3,4], sin embargo, en la práctica clínica habitual, la gravedad de la sintomatología psicótica y las idiosincrasias propias de cada paciente exigen evaluar cada caso de forma individual.

En el caso de nuestro paciente, el objetivo terapéutico a nivel psicofarmacológico fue la monoterapia con clozapina, aunque las necesidades clínicas y la gravedad de la psicopatología del paciente requirió de la coadyuvancia de clozapina con palmitato de paliperidona, siendo esta una combinación ya utilizada en la práctica clínica[5], si bien aún no forma parte de las indicaciones en las guías clínicas.

Se podría justificar que palmitato de paliperidona potencia los efectos del antagonismo D2 de clozapina debido a su mayor afinidad por los receptores D2, disminuyendo así los síntomas psicóticos[6], pero se requieren más estudios que avalen y justifiquen esta opción de tratamiento de forma consolidada en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia con respuesta incompleta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Muñoz F, Sanz-Fuentenebro J, Rubio G, García-García P, Álamo C. Quo Vadis Clozapine? A Bibliometric Study of 45 Years of Research in International Context. Int J Mol Sci. 2015 Sep 23;16(9):23012–34.
2. Mortimer A, Singh P, Shepherd C, Puthiryackal J. Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) Guidance in the Real World. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2010 Apr;4(1):49–55.
3. Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, Nomura K, Takano H, Tanabe A, *et al.* Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2004 Jun;7(2):133–42.
4. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, *et al.* Effectiveness of Switching From Antipsychotic Polypharmacy to Monotherapy. Am J Psychiatry. 2011 Jul;168(7):702–8.
5. Kalenderoğlu A, Çelik M. [Augmentation of Clozapine With Paliperidone in Schizophrenia Patients With Partial Response to Treatment: A Case Series]. Turk Psikiyatri Derg. 2016;27(1):57–62.
6. Bishara D, Taylor D. Upcoming agents for the treatment of schizophrenia: mechanism of action, efficacy and tolerability. Drugs. 2008;68(16):2269–92.

Caso 4

López Velasco R, Beraza Gastesi MV

DESCRIPCIÓN

Paciente de 46 años con tratamiento antiobsesivo y con posterior ideación psicótica y episodios de violencia.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero y sin hijos. Es el menor de 4 hermanos. Natural de un pueblo de Navarra. Actualmente vive en un Centro residencial para trastornos mentales.

Antecedentes familiares: sin antecedentes.

Antecedentes psiquiátricos: desde la infancia tuvo retraimiento social, que se acentuó en la adolescencia con ideas obsesivas de limpieza, rituales. En varias ocasiones se enfadaba con los padres y se encerraba en su habitación en "huelga de hambre". En el colegio tenía comportamientos extraños, aislado y le llamaban "el loco". Tenía buen rendimiento escolar y posteriormente lograría acabar la carrera de Historia en la universidad de Zaragoza. A los 19 años comienza con tratamiento antiobsesivo. Posteriormente, aparece ideación psicótica y episodios de violencia.

A los 22 años es ingresado en Psiquiatría por primera vez. Posteriormente requirió varios ingresos en la Unidades de Agudos, de Rehabilitación Psicosocial y en Media Estancia. También ha estado en pisos tutelados y en trabajos protegidos, pero todos estos recursos fueron fracasando debido a la gravedad del caso. Por esta refractariedad al tratamiento, en 2009 se decide su incapacitación legal y el ingreso en una Unidad Residencial.

TESTS

Tranquilo, colaborador. Aspecto atlético, delgado, buen contacto visual.

Utiliza un lenguaje pseudofilosófico, cargado de tecnicismos, con latencia de respuesta y bloqueos ocasionales.

Comportamiento a veces ritualista, en esas ocasiones toca algunos objetos 2 o 3 veces, hasta calmarse. No tiene insomnio. Buen apetito. Dificultades de resolución de conflictos, no sabe negociar, no sabe escuchar.

Afecto aplanado, ánimo depresivo.

Pensamiento: ideas delirantes de perjuicio ("las chicas besan a sus novios para darme celos"), referencia y grandiosidad, con manifestaciones afectivas. Contenido bizarro, poco estructurado. Asociaciones ilógicas. Bloqueos ocasionales. Niega alucinaciones auditivas. No se aprecia empeoramiento cognitivo.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

F42-0: clúster obsesivo-compulsivo, F23.1: trastorno psicótico agudo, F20: esquizofrenia paranoide y trastorno esquizobsesivo.

TRATAMIENTO

A lo largo de su evolución, ha sido tratado con múltiples medicaciones: olanzapina, haloperidol, risperdal pastillas y risperdal consta, paliperidona oral e inyección de paliperidona. Ha tomado varias combinaciones de medicación, pero siempre con cierta cantidad de clozapina (actualmente 300 mg). En dos ocasiones (1995 y 2013) se ha intentado reducir y suspender clozapina, con una clara reagudización de la sintomatología delirante y se ha decidido reiniciar clozapina, con una mejoría de los síntomas.

CONCLUSIÓN

- Ha tenido varios diagnósticos: relación de TOC y esquizofrenia.
- Estrés del cuidador. Su madre desarrolló una depresión en la edad adulta.
- Utilidad de clozapina en la estabilización de la sintomatología delirante. Puede ser usada a la vez que otros antipsicóticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Leaks. Adult psychosis, common childhood in national birth control. British Journal of Psychiatry (2002).
- Tibbo P. Obsessive compulsive disorder in schizophrenia. Journal of Psychiatric Research 34 (2000) Canada 139-146.

Caso 5

Martínez Hinojosa C, Vela Sánchez B, Padilla Lucas I

DESCRIPCIÓN

Mujer de 40 años, remitida por su terapeuta ambulatoria, para ingreso involuntario ante la dificultad del manejo ambulatorio por cuadro catatónico de una semana de evolución.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: natural de Granada. Vive con su padre. Licenciada en filosofía. Jubilada por enfermedad mental desde hace 15 años.

Antecedentes médico-quirúrgicos: diabetes mellitus tipo 2 (en tratamiento con ADO), HTA, hipotiroidismo y obesidad (111 kg).

No tiene antecedentes familiares psiquiátricos.

Antecedentes psiquiátricos: diagnosticada de esquizofrenia paranoide desde 1992. Múltiples ingresos hospitalarios en nuestra USMH, en el último año hasta cuatro.

Ha estado compensada durante años con clozapina y con aceptable funcionalidad doméstica. En marzo de 2016 inicia una descompensación con síntomas catatoniformes, angustia, perplejidad, alteraciones formales del pensamiento, intensa actividad alucinatoria y presunta ideación delirante místico-religiosa.

Fracasan los esfuerzos de manejo de síntomas ambulatoriamente, ingresando en octubre de 2016. La clínica era grave, muy productiva y refractaria llegando a precisar 20 sesiones de TEC con respuesta parcial (mejoría de síntomas motores, afectivos y contacto), ensayándose posteriormente combinar clozapina con aripiprazol, amisulprida, paliperidona y en última instancia risperidona, con el que finalmente respondió. El ingreso duró 3 meses.

Vuelve a ingresar a primeros de marzo por clínica similar, precisando nuevamente TEC (5 sesiones) con respuesta. Sale con clozapina y haloperidol de este ingreso.

Vuelve a ingresar el 3 de mayo remitida desde su CSM. La mejoría se mantuvo poco tiempo y ya en abril están registrados síntomas de sobremedicación además de síntomas psicóticos. Sufre episodios de "volvérsele la cabeza y mirar hacia arriba" de dudosa filiación.

Se vuelve a remitir para ingreso en el momento actual por clínica alucinatoria, perplejidad y catatonía de una semana.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Perpleja, sialorreica (lleva todo el pecho húmedo por la saliva), facies que refleja un notable grado de angustia, mutista.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica:

- Hemograma: leucocitos 13,01 (9,65 neutrof); resto sin interés.
- Bioquímica: GOT 47; CPK 1840; PRL 130,8.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide (F 20.0).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se mantiene inicialmente en observación ante la sospecha de episodios de distonías acompañados de angustia y de sobresedación y por cierta tendencia a las fluctuaciones. No se produce mejoría sostenida, empeorando posteriormente y siendo visible la intensa actividad alucinatoria (soliloquios, fascies de alucinada). Respecto a las presuntas distonías cervicales y crisis oculógiras, solo presenciadas en la Unidad en una ocasión, siempre ha quedado la duda de si son realmente síntomas de SEP o son paroxismos alucinatorios (la paciente no responde y suelen acompañarse esos episodios, según ha relatado alguna vez, de alucinaciones). Es de destacar el hermetismo de la paciente respecto a los síntomas y la tendencia a negar síntomas y agradar.

Se decide instaurar TEC (10 sesiones), iniciando tratamiento con clozapina y zuclopentixol a partir de la 5ª sesión, presentando respuesta final, a la dosis de 400 mg/día de clozapina y 50 mg/día de zuclopentixol, aunque se tiene la impresión de que incide más sobre síntomas motores y de cognición psicóticos (inhibición, perplejidad, bloqueos...) y afectivos que sobre la actividad alucinatoria, no obstante, sí mejoró significativamente la funcionalidad y el humor.

Ha disfrutado de permisos terapéuticos los últimos días con buen desenvolvimiento.

TEC (10 sesiones) en condiciones estandarizadas de miorrelajación y anestesia. A destacar como eventos crisis hipertensivas que precisaron urapidil o esmolol y necesidad de dosis bajas de succinilcolina para miorrelajación.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg (0-0-2), zuclopentixol 25 mg (1-0-1) y trazodona 100 mg (0-0-1). Asimismo, tratamiento somático con levotiroxina 75 µg (1-0-0) y metformina 850 mg (1/2-0-0).

CONCLUSIÓN

Dada la demostrada incapacidad del TEC más clozapina para mantener la mejoría durante un tiempo prudencial, y tras el fracaso de otros fármacos ensayados (aripiprazol, amisulprida, risperidona) se decide ensayar la asociación de clozapina y zuclopentixol, respondiendo la paciente de forma gratamente satisfactoria.

El caso clínico descrito invita a la reflexión sobre la combinación clozapina y zuclopentixol como una de las más potentes para el abordaje de la esquizofrenia refractaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez E, Montero I. Tratamiento de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2002. Washington; 2002.
- García-Ribera Condor C, Rojas Aguilar A, Rodríguez Martínez A. Antipsicóticos. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C, (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- Kapur S, Zypursky R, Jones C. Relationship between dopamine D2 occupancy clinical response and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000; 157:514-20.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia; 1998.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español de expertos. Recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia; 2000.

Caso 6

Fernández-Torija Daza M, Belmonte García G, Domínguez Cutanda J, Soto Laguna M, Morlán Coarasa MJ

DESCRIPCIÓN

Varón de 40 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide, que actualmente se encuentra ingresado en la Unidad de Media Estancia (UME) del Complejo Hospitalario de Toledo (CHT).

ANTECEDENTES

Antecedentes médicos: no presenta reacciones alérgicas medicamentosa conocidas, como factor de riesgo cardiovascular solo presenta tabaquismo; tiene una fractura de tibia y peroné derechos a nivel del tercio distal de la pierna que requirió de intervención quirúrgica, pero sin presentar secuelas en la actualidad.

Antecedentes psiquiátricos: debuta a los 31 años con un cuadro clínico consistente en una ideación delirante de perjuicio con autorreferencialidad, alucinaciones auditivas egodistónicas y conductas bizarras acorde a la temática delirante presentada.

Este cuadro se presenta de manera reactiva a la fractura de su pierna y tras ser despedido de la empresa en la que trabajaba, por lo que recibe el diagnóstico al alta de: F23.32- trastorno psicótico agudo con predominio de ideas delirantes secundario a situación estresante.

Dos años más tarde, requiere de un segundo ingreso, por reactivación sintomática, tras abandono de la medicación, siendo dado de alta con diagnóstico de: F29.- psicosis no orgánica no especificada.

Tras estos dos primeros ingresos, el paciente no sigue un control ambulatorio adecuado, yendo únicamente a las dos primeras consultas de seguimiento tras los ingresos, no presenta buena adherencia al tratamiento pautado, persistiendo un escaso *insight* con nula conciencia de enfermedad.

A comienzos del año 2017 el paciente requiere de un nuevo ingreso por presentar alteraciones de conducta en contexto de síntomas psicóticos. Llega a nuestra Urgencia traído por la ambulancia por estar en la vía pública vociferando insultos, amenazas y maldiciendo a los viandantes, realizándose autolesiones superficiales en la cara externa del antebrazo y marcando con su sangre las paredes de una cabina de teléfono.

Al preguntarle por los motivos de dicha conducta, el paciente refiriere que por medio de las cabinas y teléfonos móviles la gente puede leer su pensamiento, siendo capaces de vigilarle y dice oír cómo hablan de él y se burlan de su situación. Comenta que no tiene dinero, porque a través de Internet las empresas de la zona le roban el dinero.

Refiere que marca con su sangre la cabina para que nadie se acerca a ella, ya que tiene la creencia de que el número de dicha cabina pertenece al dueño de todas las empresas de la zona y dice estar esperando una llamada para poder hablar con él y exigirle que le devuelva su dinero. Refiere que las personas que le vigilan son los subordinados de dicho empresario, al cual mantienen permanentemente informado de los movimientos y actos del paciente.

Además, durante el ingreso se aprecian marcados síntomas negativos y cognitivos. Finalmente, durante esta última hospitalización se le diagnostica de: F20.0.- esquizofrenia paranoide, y es derivado a la UME de nuestro hospital, debido a que mantiene durante el ingreso sintomatología psicótica refractaria, a pesar de los múltiples antipsicóticos introducidos (risperidona, olanzapina y aripiprazol), con nula conciencia de enfermedad y planes de futuro desajustados, poco realistas e inamovibles, consistentes en volver a la cabina de teléfono a esperar la llamada. Dada la refractariedad de la sintomatología se introduce tratamiento con clozapina hasta alcanzar

dosis de 300 mg al día. Pasadas dos semanas tras la introducción de clozapina, se produce una remisión de las alteraciones sensoperceptivas y una mejoría conductual.

Durante el primer mes de su estancia en la UME, la clínica predominante del paciente radicaba en la presencia de síntomas negativos en varias esferas psicopatológicas: facies hipomímica, embotamiento afectivo, apatía, anhedonia anticipatoria, escasa respuesta empática, hipoprosexia, enlentecimiento psicomotriz; discurso reactivo, no espontáneo, hipoprosódico, cualitativa y cuantitativamente empobrecido, ligeramente bradifémico; pensamiento con tendencia al concretismo, alógico y con empobrecimiento ideoafectivo. Además, el paciente persistía en su temática delirante de perjuicio y vigilancia, si bien desde que fue introducida clozapina, las alteraciones sensoperceptivas y las conductas bizarras habían cedido.

Toda esta sintomatología, estaba atravesada por una marcada conducta pasiva que daba poca oportunidad para emprender el trabajo recuperacional integral. Dada la psicopatología descrita presente al ingreso, se estableció un plan terapéutico consistente en la optimización de la dosis de clozapina. Siguiendo esta línea de trabajo, se fue aumentando de manera gradual la dosis diaria de este fármaco hasta alcanzar los 600 mg diarios repartidos en tres tomas.

Pasadas unas tres semanas tras comenzar a aumentar la dosis de clozapina, apreciamos una disminución de los síntomas negativos, mostrándose el paciente más comunicativo a nivel verbal y corporal, disminuyendo su embotamiento afectivo, aumentando su espontaneidad, mejorando su respuesta empática, disminuyendo su apatía, tendiendo a normalizarse sus alteraciones del lenguaje... Sin embargo, secundariamente al aumento de dosis de clozapina, el paciente experimentó efectos secundarios consistentes en aumento de peso, sedación e importante sialorrea. Por este motivo, se decidió introducir dosis bajas de amisulprida que nos permitieran disminuir las dosis de clozapina con la intención de mantener el control sintomático adecuado, disminuyendo los efectos secundarios. Esta marcada mejoría sintomática tras la optimización de los niveles de clozapina favoreció una mejor interacción social con el resto de pacientes ingresados y permitió que se pudiera beneficiar más positivamente de los tratamientos de terapia ocupacional y psicoterapéuticos de la UME.

TESTS

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A su llegada a nuestra Urgencia se descartó la posibilidad de un cuadro orgánico por medio de las siguientes pruebas complementarias: analítica sanguínea (con hemograma completo, coagulación, bioquímica general, serologías, hormonas tiroideas, perfil férrico y niveles de vitamina B12 y ácido fólico), TC craneal y drogas de abuso en orina. Todas las prueban se encontraban sin hallazgos patológicos y la exploración física por aparatos resultó rigurosamente normal.

Las pruebas requeridas para la monitorización tras la introducción de clozapina no mostraron alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En un primer momento, dado que el paciente se encontraba viviendo en la calle y sin seguimiento médico desde hace varios años, se buscó una posible causa orgánica de sus síntomas. También se planteó un diagnóstico diferencial con otros diagnósticos crónicos de orden psicótico, principalmente con el trastorno de ideas delirantes persistentes, el cual se descartó dada la evolución clínica arriba expuesta.

TRATAMIENTO

El paciente experimentó diversos cambios en su tratamiento desde que tuvo su primer episodio psicótico. Durante el primer ingreso, se fue al alta con haloperidol 30 gotas al día. Más tarde, al acudir a la primera consulta de seguimiento, le fue modificado el tratamiento por los síntomas secundarios extrapiramidales, y se le introdujo risperidona a dosis de 9 mg al día que más tarde dejó de tomar voluntariamente.

En el segundo ingreso, el paciente sale al alta con risperidona 75 mg inyectable de liberación prolongada que, pasados unos meses, nuevamente abandona.

Durante el último ingreso se reintroduce risperidona oral hasta alcanzar dosis de 12 mg/día con respuesta sintomática parcial y efectos extrapiramidales y negativos secundarios. Se decide cambiar a olanzapina hasta alcanzar dosis de 20 mg/día y pasadas unas semanas, por el escaso beneficio terapéutico obtenido, se decide cambiar a aripiprazol hasta alcanzar dosis de 30 mg/día.

Con estos dos últimos antipsicóticos se consigue una mejoría de los efectos secundarios referidos, pero un mal control de los síntomas psicóticos. En función de esta refractariedad sintomática, es cuando se decide retirar aripiprazol e introducir clozapina.

En el momento actual, el paciente está con tratamiento a base de 400 mg de clozapina repartidos en tres tomas diarias y 400 mg de amisulprida repartidos en dos tomas diarias.

CONCLUSIÓN

Actualmente, clozapina continúa siendo el patrón oro del tratamiento de la esquizofrenia resistente. Sin embargo, muchas veces su uso se encuentra limitado y restringido, dada la posibilidad de provocar efectos adversos graves como agranulocitosis o miocarditis. Estos efectos secundarios graves son muy poco frecuentes y, en caso de que aparezcan, son rápidamente detectados gracias a la estrecha monitorización analítica de constantes vitales y la vigilancia sintomática que sigue el paciente una vez que se decide instaurar el tratamiento con clozapina.

A pesar de demostrar en varios estudios su mayor efectividad para el control de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y de estar recomendado su uso en las guías de renombre y aceptación internacional para el manejo farmacológico de la esquizofrenia, su uso a día de hoy muchas veces está injustificadamente retrasado por el miedo a que aparezcan efectos adversos graves.

En nuestro caso, se nos plantea la cuestión de que si quizá se hubiera introducido antes clozapina, se podría haber evitado gran parte del deterioro actual del paciente y haber conseguido una adherencia terapéutica y un control sintomático más tempranos. Además, el haber retrasado en el tiempo las posibilidades de control de los síntomas de la esquizofrenia en nuestro paciente, no solo ha tenido repercusiones individuales directas (favorecidas por los numerosos abandonos de medicación y dejando amplios espacios de tiempo con la esquizofrenia sin tratar), sino que su entorno social y familiar también se han visto afectados, dejando al paciente en una situación de desamparo a estos niveles. También, se ha comprobado que una duración de la psicosis no tratada más larga (como sucede en nuestro caso, debido a los repetidos abandonos terapéuticos) se correlaciona con un mayor riesgo de no remisión de la esquizofrenia.

Varios estudios y metaanálisis han puesto de manifiesto la superioridad de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia: en el control de los síntomas positivos, síntomas negativos, riesgo de suicidio y mejoría conductual, con disminución de las alteraciones de conducta con agresividad. Recientemente también se ha puesto de manifiesto que clozapina tiene un efecto beneficioso en la función cognitiva y en los síntomas afectivos; en esta misma línea, los datos recogidos en un estudio alemán muestran que el uso de clozapina se asocia a un sentimiento de bienestar y de mejora en la calidad de vida entre los pacientes que reciben el tratamiento.

Nuestro paciente se encuentra en terapia antipsicótica combinada para disminuir los secundarismos de clozapina. De entre las parejas de antipsicóticos con los que mejor casa este fármaco se encuentra amisulprida. Esto es debido a que amisulprida ofrece un excelente perfil de complementación dopaminérgica (D2 y D3) con clozapina, por lo que incluso es de tener en cuenta como primera elección a combinar. Como ventaja, no altera las concentraciones plasmáticas de clozapina, presenta una rápida respuesta tras la combinación y puede disminuir la sialorrea. Un estudio de serie de casos informó de cómo el 86%

de los casos mejoraron con la combinación de clozapina y amisulprida, incluso habiendo mostrado más de la mitad de los casos estudiados resistencia previa a la terapia electroconvulsiva. Un estudio naturalístico informó de la mejoría del 61% de los pacientes del estudio ante la combinación clozapina-amisulprida, manteniéndose dicha mejoría tras 6 meses de seguimiento y siendo especialmente notable en la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS).

Además, en nuestro caso, la mejoría sintomática experimentada desde la introducción de clozapina nos ha permitido emplear el uso combinado de otras estrategias terapéuticas como intervenciones psicosociales, psicoeducación, psicoterapia cognitivo-conductual y terapias ocupacionales; que al final forman parte del abordaje integral de la esquizofrenia y que probablemente permitirán mejorar la calidad de vida del paciente y su funcionalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. Updated Edition; 2014. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565.
2. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th Edition. UK: Wiley-Blackwell; 2015.
3. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. Quality standard. Published: 12 February 2015. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/qs80.
4. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2016 Nov 2;209(5):385–92.
5. Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, *et al.* Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2016 Mar 1;73(3):199.
6. Molins C, Roldán A, Corripio I, Isohanni M, Miettunen J, Seppälä J, *et al.* Response to antipsychotic drugs in treatment-resistant schizophrenia: Conclusions based on systematic review. Schizophr Res. 2016 Dec;178(1–3):64–7.
7. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine *vs.* typical neuroleptic medication for schizophrenia. In: Essali A, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009; p. CD000059.
8. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2013 Sep 14;382(9896):951–62.
9. Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, *et al.* Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine *vs.* other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull. Oxford University Press; 2006 Oct;32(4):715–23.
10. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. Int J Neuropsychopharmacol. 2012 Oct 20;15(9):1351–71.
11. Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Psiquiatr Biológica. Elsevier; 2016 Sep;23(3):87–92.
12. De la Concha Delgado JAG, Muñoz SS, Del Rincón EG-L. Abordaje farmacológico de las esquizofrenias resistentes a clozapina. A propósito de un caso. Psiquiatr Biológica. 2007 Feb 1;14(1):1–6.
13. Ortiz A, De la Mata I. Nuevos antipsicóticos. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2001;25:12.

14. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry. 1988 Sep;45(9):789–96.

15. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep 1;62(9):975.

16. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of Second-Generation Antipsychotics in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. Am J Psychiatry. 2001 Apr: 518–26.

17. Lindenmayer JP, Grochowski S, Mabugat L. Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six-month trial in treatment-refractory schizophrenics. J Clin Psychopharmacol. 1994 Jun;14(3):201–4.

18. McEvoy J, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, *et al.* Effectiveness of Clozapine *Vs.* Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. Am J Psychiatry. 2006 Apr 1;163(4):600.

19. Agelink MW, Kavuk I, Ak I. Clozapine with amisulpride for refractory schizophrenia. Am J Psychiatry. 2004 May;161(5):924–5.

20. Munro J, Matthiasson P, Osborne S, Travis M, Purcell S, Cobb AM, *et al.* Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. Acta Psychiatr Scand. 2004 Oct;110(4):292–8.

21. Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. Int Clin Psychopharmacol. 2006 Mar;21(2):99–103.

22. Sensky T, Turkington D, Kingdon D, Scott JL, Scott J, Siddle R, *et al.* A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for persistent symptoms in schizophrenia resistant to medication. Arch Gen Psychiatry. 2000 Feb;57(2):165–72.

Caso 7

Vela Sánchez B, Martínez Hinojosa C, Padilla Lucas I

DESCRIPCIÓN

Mujer de 52 años con diagnóstico de esquizofrenia desde 1997.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: convive con su madre, su hermana y la familia de esta, en domicilio familiar. Es la mayor de una fratría de tres hermanos. Padre fallecido hace 15 años por enfermedad neoplásica. Sin hábitos tóxicos.

Antecedentes psiquiátricos: actualmente, se encuentra en seguimiento, en régimen de día en Comunidad Terapéutica. El tratamiento psicofarmacológico actual consiste en clozapina 200 mg (1-0-2) y lormetazepam 2 mg. Múltiples ingresos en UHSM, siendo el último de ellos en septiembre de 2016, por sendas descompensaciones psicóticas. En dos ocasiones llegó a requerir terapia electroconvulsiva para llegar a la estabilidad psicopatológica.

La paciente refiere que su hermana no es su hermana, que es el demonio, que la ha matado y se hace pasar por ella. Se intenta realizar anamnesis reglada pero la paciente no colabora “no le puedo contar nada porque no le conozco y el demonio está en todas partes”. Refiere que lleva unos días viendo sombras, humos y al demonio, aparentemente sin desencadenante.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente, orientada en las 3 esferas, con inquietud psicomotriz e importante angustia psicótica. Actitud suspicaz y desconfiada, parcialmente colaboradora. El discurso estaba centrado únicamente en temática delirante de tipo religioso, con pararrespuestas. Alucinaciones auditivas de contenido amenazante y visuales “sombras del demonio”. Distimia de miedo congruente con semiología psicótica, con juicio de realidad alterado. No parecían existir alteraciones de biorritmos en días previos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Durante su ingreso en Unidad de Agudos, se confirma ideación delirante de tipo místico-religiosa y actividad alucinatoria auditiva y visual muy florida, con intensa repercusión emocional, con angustia, distimia de miedo, aislamiento. También alteraciones de los límites del yo, tanto imposición como robo del pensamiento.

TRATAMIENTO

Durante el ingreso, se añade amisulprida al tratamiento con clozapina que logra disminuir la intensidad de los síntomas positivos, ocasionándole leve repercusión emocional y logrando una reincorporación y un funcionamiento similar al previo al ingreso hospitalario.

CONCLUSIÓN

Un 20% del total de esquizofrénicos no responden a los tratamientos y se los considera resistentes.

La alternativa farmacológica es clozapina, pero un 30% de ellos tampoco responde a este fármaco. En este grupo tendríamos que contemplar diferentes estrategias para la potenciación del efecto terapéutico de clozapina. Amisulprida es un fármaco que ofrece un excelente perfil de complementación dopaminérgica (D2 y D3) con clozapina, por lo que es de tener en cuenta como la primera elección.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan H, Sadock V, Ruiz P. Synopsis of Psychiatry. Barcelona. Wolters Cluwers; 2015.

Caso 8

Boix-Quintana E, Astigarraga Iriondo I, García Alonso G, Sánchez Gómez P

En los últimos años el neurotransmisor glutamato ha alcanzado un importante papel a nivel teórico en la fisiopatología de la esquizofrenia[1]. Una de las hipótesis actuales más importantes sobre la causa de la esquizofrenia propone que la actividad del glutamato en el receptor NMDA es hipofuncional debido a anomalías en la formación de las sinapsis glutamatérgicas en una zona específica (ciertas interneuronas GABA del cortex cerebral) durante el neurodesarrollo[1]. Cuando las interneuronas GABA dejan de funcionar adecuadamente, no inhiben correctamente las principales neuronas piramidales glutamatérgicas en el córtex prefrontal, haciendo que ésas se vuelvan hiperactivas. Esto interrumpe hipotéticamente el funcionamiento de las neuronas posteriores, especialmente las neuronas dopaminérgicas[1].

En relación a esta hipótesis, las líneas de investigación se han centrado en la creación de nuevos agentes moduladores glutamatérgicos para el tratamiento de la esquizofrenia. Se ha visto que solo una fuerte estimulación glutamatérgica produce una activación del receptor NMDA disfuncional dando como resultado un tono glutamatérgico mejorado[2].

Sin embargo, un derrame excesivo de glutamato a la sinapsis conduce a la neurotoxicidad[2], siendo el hándicap en dichas investigaciones.

Clozapina (CLZ) es un agonista del glutamato motivo por el que, probablemente, tiene una eficacia antipsicótica superior a los antipsicóticos antagonistas de la dopamina en la esquizofrenia refractaria al tratamiento[2].

CLZ mejora la neurotransmisión glutamatérgica mediante varios mecanismos[2]:

- Tiene actividad antagonista dopaminérgica, preferentemente sobre los receptores de dopamina 4, lo que resulta en una regulación positiva de los receptores glutamatérgicos AMPA y, consecuentemente, mejora la neurotransmisión glutamatérgica
- Mejora la activación del receptor NMDA a través de la inducción de la liberación de D-serina (cotransmisor del glutamato en el receptor de NMDA) por las células gliales
- Estimula las células gliales a liberar glutamato, resultando en la activación de receptores de glutamato metabotrópicos postsinápticos (mGlu) y en la regulación positiva de los receptores NMDA.

Esto conduce en una mejoría del tono glutamatérgico en las áreas cerebrales como el córtex prefrontal, el tálamo y el cerebro-cerebelo, lo cual puede explicar el efecto terapéutico único de la CLZ[2].

A pesar de la eficacia superior de CLZ, el 4% de todos los pacientes con esquizofrenia no responden a CLZ y, entre un tercio y la mitad de los pacientes, presentan síntomas positivos residuales significativos y síntomas negativos[2], hecho que ha llevado a investigar estrategias de combinación.

Cuando CLZ se combina con un agente agonista selectivo del receptor NMDA con acción simultánea sobre los receptores NDMA y mGlu, se produce una regulación negativa de los receptores NMDA; (corroborado en seis ensayos clínicos aleatorios doble ciego y controlados por placebo[2]).

Solo ha resultado efectiva la combinación de CLZ con el agonista ampakine CX516 dado que este agente es un modulador positivo del receptor AMPA y no activa directamente el receptor NMDA[2].

En estudios previos, se ha visto que la combinación de CLZ con antagonistas del glutamato es prometedora[2]. Entre estos agentes se encuentran algunos anticonvulsivantes como la lamotrigina (LAM). LAM es un antagonista de los canales postsinápticos de sodio voltaje-dependientes que disminuye la liberación presináptica de glutamato evitando así su excitotoxicidad[2,3]. Por lo tanto, la LAM y la CLZ pueden tener un efecto sinérgico[3].

Se presenta un caso en el que se ensaya LAM como estrategia de potenciación de CLZ.

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 36 años es derivado desde programa de Primeros Episodios Psicóticos a la Unidad de Psicosis Refractaria (UPR) para estabilización psicopatológica, en contexto de baja respuesta clínica a los tratamientos psicofarmacológicos ensayados.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: se trata de un paciente sin antecedentes somáticos de interés, con historia psiquiátrica compatible con esquizofrenia de, aproximadamente, 4 años de evolución. Destaca un funcionamiento razonablemente adecuado a nivel premórbido.

Había mantenido su trabajo desde hacía años. Tenía buena relación con sus padres y sus dos hermanos y vivía de forma autónoma junto a su pareja.

Antecedentes familiares: destaca el antecedente de depresión en la madre y abuela materna.

ENFERMEDAD ACTUAL

Se describe eclosión psicótica, en 2013, a raíz de una vivencia en el entorno laboral. Tras un comentario que realiza en una reunión sindical, un compañero le dice "ya verás ahora van a ir a por ti". Desde ese momento, se observan diferentes visitas a Atención Primaria donde es tratado por ansiedad.

Progresivamente, empieza a presentar ideas delirantes de perjuicio con los compañeros de trabajo y pronto se extienden al ámbito familiar. Todo esto se acompaña de alucinaciones auditivas y gran retraimiento social.

Termina su relación con la pareja y poco después viaja a Londres donde ya la descompensación psicótica es muy grave y tiene como resultado la defenestración del paciente desde la segunda planta de un edificio en contexto de alucinaciones auditivas- perseguía a una paloma que le hablaba y le decía "sígueme" - sufriendo daños físicos y múltiples fracturas óseas que precisan de intervención quirúrgica. Requiere de un primer ingreso en Unidad de Agudos de Psiquiatría en 2014 y, posteriormente, dos ingresos más en mayo y agosto 2015 por nuevas descompensaciones, siendo derivado a seguimiento ambulatorio al alta de todos ellos.

Durante este período, se logra eliminar la actividad alucinatoria persistiendo, sin embargo, numerosos delirios de perjuicio e interpretaciones autorreferenciales, de lo cual no elabora una trama delirante estructurada. Asimismo, se evidencia la presencia de sintomatología negativa a través de un marcado retraimiento social y síntomas de abulia y anhedonia.

Debido a esto, se deriva a la Unidad de Tratamiento Intensivo para la Psicosis (UTIP) a fin de proporcionarle un marco estructurado de contención y seguimiento psiquiátrico y psicológico intensivo.

Seguimiento en UTIP: durante el seguimiento en UTIP (2015-junio 2016), el paciente muestra fluctuaciones irregulares tanto en su estado psicopatológico como en el componente afectivo, sin cesar nunca el delirio de perjuicio ni llegar a adquirir un mayor nivel de autonomía y funcionalidad.

En los últimos meses en la UTIP, la contención en el marco de este dispositivo había favorecido una menor repercusión emocional y afectiva del delirio y la volición e iniciativa comenzaban a manifestarse de forma muy sutil. Comienza a interesarse por actividades como la lectura o la conducción que habían sido aficiones a nivel premórbido.

Atención ambulatoria y reingreso en UHA: se decide la derivación del paciente a atención ambulatoria de nuevo, periodo en el que empeora psicopatológicamente y precisa de nuevo ingreso en UHA, el mes de septiembre 2016.

Al salir del ingreso, no se evidencia una mejoría clínica ni afectiva. Destaca interferencia en el curso evolutivo del trastorno el consumo de sustancias:

- Consumo activo de tabaco (7 unidades/día).
- Consumo regular de cannabis con incremento de consumo en el año 2013, justo antes del comienzo de la enfermedad.

- Bebedor social de alcohol.
- Antecedentes de consumo puntual de cocaína y anfetaminas – abstinente desde 2013.

Previo al ingreso a UPR, el paciente ha dispuesto de tratamientos psicológicos y psicoterapéuticos así como tratamientos psicofarmacológicos que se exponen a continuación:

- Tratamientos farmacológicos.

  Antipsicóticos típicos: haloperidol (dosis máxima 20mg/d); antipsicóticos atípicos: olanzapina (dosis máxima 20 mg/d), paliperidona (dosis máxima 18 mg/d), clozapina (dosis máxima 400 mg/d), risperidona (dosis máxima 9 mg/d); combinaciones de antipsicóticos: paliperidona + olanzapina (dosis máxima 10 mg/d), paliperidona + perfenazina (dosis máxima 8 mg/d), clozapina + amisulprida (dosis máxima 800 mg/d), clozapina + haloperidol, clozapina + aripiprazol (dosis máxima 5 mg); antidepresivos (utilizados en combinación): venlafaxina, escitalopram.

- Terapia electroconvulsiva (TEC).

El factor común de todos los tratamientos ha sido una respuesta parcial inicial que no se mantiene en el tiempo, precipitando nuevas descompensaciones.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA AL INGRESO

Abordable y colaborador, orientado y con aspecto adecuado.

Lenguaje correcto. Aspecto enlentecido, impresiona de sintomatología extrapiramidal y semiología negativa importante. Embotamiento afectivo contacto pobre y defectual. El delirio de perjuicio constituye el elemento principal de la psicopatología positiva del paciente. Interpreta en los desconocidos el toser o rascarse la cabeza como señales para que deje de fumar o se suicide. También interpreta las campanadas como señales que anuncian su muerte.

Asimismo, relató durante su periodo en la UTIP, cualquier objeto que tuviera relación con el mundo anglosajón era en sí mismo un mensaje para él.

No ideación autolítica. Niega alucinaciones auditivas. Parcial conciencia de enfermedad. Buena adherencia al tratamiento, dispone de un gran soporte familiar. Afectivamente, se evidencia una hipotimia coherente con su estado social y psicopatológico.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS DURANTE EL INGRESO

Se realizó una RMN craneal sin hallazgos significativos y una analítica completa de sangre, al ingreso, que incluía hemograma, bioquímica y función hormonal dentro de la normalidad y serologías negativas. Los niveles plasmáticos de clozapina y norclozapina se encontraban dentro de los límites altos de normalidad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El paciente ingresa en la UPR de 1 de diciembre de 2016 a 16 de febrero de 2017.

A su llegada, se revisa su evolución desde el inicio del diagnóstico hasta el momento actual. En ningún momento se objetivan episodios con predominio de clínica afectiva que sugieran otros posibles diagnósticos como trastorno esquizoafectivo o trastorno bipolar, por lo que se mantiene el diagnóstico de esquizofrenia aparentemente inducida por tóxicos.

TRATAMIENTO

A nivel farmacológico se reajusta a la baja dosis de CLZ por aumento sostenido de las cifras de transaminasas. Se añade LAM con el objetivo de potenciación.

EVOLUCIÓN EN UPR

Progresivamente se evidencia clara mejoría clínica, hasta el punto que el paciente niega la presencia de interpretaciones delirantes. Se muestra muy satisfecho con los logros alcanzados (es capaz de pasear solo por el pueblo, entrar en bares, acudir a centros comerciales y al cine) algo que antes era incapaz de hacer.

La familia confirma la buena evolución.

Se amplía progresivamente el tiempo de estancia fuera de Unidad para valorar la evolución y la posible reaparición de interpretaciones delirantes con buena adaptación. A pesar de la buena evolución, durante el mes y medio de ingreso, se observa una tendencia a la inactividad, escaso interés y muy escasa red social (salvo familia).

Se hace evidente la necesidad de supervisión del paciente para algunas de las actividades de la vida diaria y de mantener una actividad sostenida en el tiempo que le permita la buena organización de horarios, aumentando la integración social.

Por ese motivo, se decide, junto con su psiquiatra de referencia, combinar seguimiento seguimiento psiquiátrico en consultas con programa psicoeducativo en Centro Psicosocial al alta.

EVOLUCIÓN AL ALTA DE UPR

Desde el alta de UPR, el paciente ha asistido regularmente al Centro Psicosocial y a consulta con su psiquiatra referente. Se describe estabilidad clínica en relación a la clínica psicótica y, progresivamente, ha ido mejorando la clínica psicótica negativa, dado que se encuentra más activo, ha ido de vacaciones con su familia y ha empezado a retomar contacto con sus antiguas amistades.

CONCLUSIÓN

En el caso revisado, se obtiene una evidente mejoría sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia mediante la combinación de CLZ y LAM, hecho que sugiere que dicha combinación sí podría ser sinérgica y efectiva.

Sin embargo, el metaanálisis más reciente obtenido en la literatura revisada de Veerman *et al.* (2014)[2], que incluye 6 ensayos clínicos (185 pacientes en total), no encuentra cambios significativos en las puntuaciones de síntomas positivos (PANSS-P) comparados con el placebo pero sí se objetiva cierta tendencia a la reducción de los mismos y homogeneidad entre los estudios. Respeto las puntuaciones de los síntomas negativos (PANSS-N y totales (PANSS-Total) tampoco se obtienen diferencias significativas entre lamotrigina y placebo, no obstante, la heterogeneidad es alta.

Al excluir dos de los estudios, de nuevo se objetiva cierta tendencia a la reducción de dichos síntomas. En relación a los síntomas afectivos, no se obtienen diferencias significativas con el placebo con una heterogeneidad moderada entre los estudios. Para conseguir un mejor balance glutamatérgico en el cerebro al combinar CLZ con un antagonista del glutamato, los estudios indican que es necesaria una dosis mínima del antagonista y mantener la combinación el tiempo suficiente para que haga efecto[2].

En nuestro caso, se ha utilizado una dosis de LAM de 300 mg/d similar a la utilizada en los ensayos clínicos realizados hasta el momento.

No existe un consenso general pero la dosis mínima utilizada en los estudios previos ha sido de 200 mg/d, (400 mg/d es la dosis máxima ensayada por Kremer *et al.* 2004) y la gran mayoría de ellos

mantienen la combinación mínimo 12 semanas (máximo seguimiento de 24 semanas, Zoccali *et al.* 2007) (Research).

La combinación de CLZ con LAM parece una estrategia teórica eficaz para mejorar la hipotética disfunción glutamatérgica en pacientes esquizofrénicos con parcial o nula respuesta a CLZ. Los estudios recientes solo objetivan una cierta tendencia a la mejoría de síntomas positivos negativos y globales cuando se ensaya dicha combinación sin obtenerse datos estadísticamente significativos. Sin embargo, en la práctica clínica habitual sigue siendo una estrategia de potenciación frecuente y, en algunos casos como el presentado, efectiva. Posiblemente sea necesario un mayor conocimiento de la fisiopatología de la esquizofrenia para entender los mecanismos que subyacen la resistencia farmacológica y las dianas farmacológicas para vencerla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stahl SM. Psicofarmacología Esencial de Stahl. Cuarta edición. 2013.
2. Veerman SRT, Schulte PFJ, Begemann MJH, Engelsbel F, de Haan L. Clozapine Augmented with Glutamate Modulators in Refractory Schizophrenia: A Review and Metaanalysis. Pharmacopsychiatry. 2014;47:185–94.
3. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophrenia Research. Elsevier B.V.; 2009;109(1-3):10–4.

Caso 9

García Moreno C, Sánchez García MD, Cano Ruiz P, Gómez Peinado A, Cañas Fraile S, Martínez Carrascosa A

DESCRIPCIÓN

Mujer de 62 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés, que actualmente se encuentra en seguimiento en Consultas Externas de Psiquiatría.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: casada, tiene cuatro hijos, trabajaba como auxiliar de enfermería hasta 2007 que le dan invalidez absoluta.

Antecedentes psiquiátricos: el primer contacto con Salud Mental ocurre en 1991 (cuando la paciente tiene 36 años) por sintomatología depresiva. Después es vista vía Urgencias en 2012 (58 años). En esta ocasión la paciente, que acude acompañada por familiares, refiere antecedentes de seguimiento por Psiquiatría a nivel privado desde hace unos 20 años con diagnóstico de trastorno por ideas delirantes persistente.

Su tratamiento habitual consiste en risperidona 4 mg 1-0-2, clorazepato 10 mg/8 h y biperideno 2 mg/24 h. La paciente refería que desde hace muchos años tiene una doble cuya intención es suplantar su identidad. Verbalizaba que últimamente la estaba amenazando con más frecuencia y comentaba sintomatología agorafóbica en relación. Refería que podía escuchar cómo hablaba mal de ella y de su familia. Desde hacía años apenas salía del domicilio y nunca quería ir sola a ningún sitio por miedo a que "su doble" pudiera cometer algún delito y la inculparan a ella. Sus familiares referían un inicio abrupto de la clínica cuando la paciente tenía 38 años, con una personalidad previa intacta (fue capaz de criar a sus hijos) y un curso crónico con fluctuaciones sintomáticas. En este momento la encuentran peor, si oye la puerta cree que puede ser su doble, piensa que entra en casa y cambia objetos de posición, etc.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA (2012)

Consciente y orientada. Buen contacto, poca expresividad facial. Rigidez moderada y síntomas extrapiramidales de posible origen farmacológico (discinesias oro-linguales). Abordable y colaboradora. Tranquila. Lenguaje fluido plagado de interpretaciones delirantes. Ideación delirante crónica de perjuicio (existencia de una doble) con crítica parcial, ya que es consciente de que esta sintomatología disminuye con la medicación. Alucinaciones auditivas complejas (escucha conversaciones de su doble con otras personas). Hipotimia reactiva a aumento sintomático en las últimas semanas. Apatía y aplanamiento afectivo. Biorritmos conservados. Aislamiento social. No alteraciones conductuales. No ideas de muerte ni ideación autolítica. No auto ni heteroagresividad. Conciencia parcial de enfermedad con buena adherencia terapéutica y cumplimentación de tratamiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analíticas: sin alteraciones significativas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En función de la evolución del caso expuesto, la paciente actualmente está diagnosticada de esquizofrenia paranoide. A nivel de criterios diagnósticos según DSM-V para diagnosticar trastorno delirante se ha debido excluir el criterio A de esquizofrenia. En este caso la paciente presentaba delirios y alucinaciones asociados a síntomas negativos, clínica más compatible con esquizofrenia. Por otro lado, el contenido del delirio también apoya el diagnóstico de esquizofrenia ya que en el trastorno delirante, el delirio suele tener cierta compresión lógica, cosa que tampoco ocurre en el caso expuesto. Pero lo más característico sería que hay una clara ruptura biográfica y un nivel de funcionamiento muy por debajo del alcanzado previamente que apoyan el diagnóstico de esquizofrenia paranoide, ya que en el trastorno delirante la funcionalidad no está muy alterada.

TRATAMIENTO

Desde la valoración en 2012 la paciente ha llevado múltiples tratamientos. La dosis de risperidona iba siendo ajustada con variaciones de entre 12 a 16 mg. En 2013 se decide intentar sustituir por aripiprazol para intentar mejorar la sintomatología extrapiramidal. La paciente sufre una descompensación sintomática a pesar de estar tomando hasta 20 mg de aripiprazol combinado con risperidona de 8-12 mg. Finalmente, en 2014 se opta por pautar clozapina e ir sustituyendo el resto de antipsicóticos. Ha habido una muy buena respuesta y con 200 mg desaparece por completo la clínica psicótica y ha sido posible retirar todas las benzodiacepinas así como disminuir risperidona.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg y risperidona 4 mg, que se está retirando lentamente. Como efectos secundarios, al comienzo del tratamiento destacaban leve disartria e hipersomnolencia que en la actualidad han remitido.

EVOLUCIÓN

La sintomatología extrapiramidal ha disminuido marcadamente y tras pasar 20 años prácticamente aislada en domicilio, la paciente ha recuperado su vida. En la actualidad es la responsable del cuidado de su nieto de 6 años, ha retomado su vida social y familiar y lleva una vida normalizada. No hay ideación delirante y hace crítica completa de la presentada en el pasado. Desde abril de 2014, que se inicia la medicación, la paciente solo ha acudido en una ocasión a la Urgencia Psiquiátrica cuando previamente constan 12 atenciones en un periodo de 2 años.

CONCLUSIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad clínicamente heterogénea cuya evolución depende de un alto grado de factores. Por este motivo, el psiquiatra debe respaldar sus decisiones en el conocimiento empírico, en las guías de expertos y desconfiar de la propia experiencia farmacológica cuando trata a pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, los estudios revelan que el seguimiento de las recomendaciones científicas es bajo y que persisten hábitos de prescripción de dudosa utilidad.

Actualmente, el uso de clozapina es inferior al recomendado en las guías clínicas. En la mayoría de los estudios, menos de un 25% de los pacientes con esquizofrenia resistente recibe tratamiento con clozapina que representa el único fármaco que ha demostrado efectividad en esta indicación. Múltiples publicaciones sugieren no solo una importante mejora en calidad de vida sino una disminución directa de los costes sanitarios si se incrementara su uso en dicha indicación.

Sobre los casos de resistencia al tratamiento, la guía NICE afirma que no hay pruebas de la utilidad de dosis mayores o la combinación de varios antipsicóticos, como tampoco de cambiar a otro antipsicótico

que no sea clozapina. Describe que es más eficaz que los otros antipsicóticos, tanto para lograr la remisión de la fase aguda como para prevenir recaídas y que el 30-60% de los casos resistentes tienen respuesta satisfactoria.

En 2011 la British Association for Psychopharmacology (BAP) publicó una guía basada también en pruebas. No había evidencia de eficacia de cambio a otro antipsicótico si fallaba el primero, salvo si el segundo era clozapina, y tampoco de la eficacia de dosis altas ni de la combinación de antipsicóticos. El bajo riesgo de agranulocitosis y muerte que conlleva el uso de clozapina, siempre que se realice dentro de un programa de vigilancia, es compensado por los beneficios clínicos del fármaco en el tratamiento de la esquizofrenia y de otros desórdenes neurológicos.

El caso expuesto constituye una evidencia adicional a lo previamente comentado. Resulta muy desconcertante que la paciente haya permanecido con sintomatología psicótica activa y una importante repercusión a nivel vital durante 20 años. A fin de cuentas, el principal interés del clínico es la mejoría de los pacientes, para lo cual debería considerarse clozapina como primera elección en aquellos pacientes refractarios o con escasa respuesta a la medicación.

Clozapina ha mostrado superioridad para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria con un 30-60% de respuesta satisfactoria. A pesar de esto, su prescripción es inferior a lo recomendado. Los clínicos deberían acogerse a las guías clínicas y tener como principal objetivo el mejorar la vida de sus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Cervera S, Seva A. Esquizofrenia resistente al tratamiento farmacológico. Actas Españolas de Psiquiatria 2006; 34 (1): 48-54.
- Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C Kane, JM Leucht S. Antipsychotic Combination vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Schizophr Bull 2009; 35(2):443-57.
- Farooq S, Taylor M. Clozapine: dangerous orphan or neglected friend? Br J Psychiatry. 2011;198(4):247-9.
- Guideline for the use of clozapine by the Netherlands Clozapine Collaboration Group 2013. Available at: http://www.clozapinepluswerkgroep.nl/wp-content/uploads/2012/03/Dutch-guideline-for-the-use-of-clozapine-2009.pdf (accedido abril 2018).
- Lieberman JA, Scott Stroup T, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, *et al.* Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353 (12):1209-1223.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). Leicester (UK): British Psychological Society; 2009.
- Vallejo Ruiloba J, Leal Cercos C. Tratado de psiquiatría. Barcelona: Ars Médica. 2010.

Caso 10

Fernández Miranda JJ

Varios estudios, tanto ECAs como naturalísticos, han mostrado los efectos positivos de la combinación de clozapina con aripiprazol, tanto en la efectividad como en la disminución de los efectos adversos de clozapina (a los que muchos pacientes son intolerantes y que provocan el incumplimiento), además de mejorar las alteraciones metabólicas y el sobrepeso y, ello, al poder disminuir las dosis de clozapina sin que las necesarias de aripiprazol provoquen efectos secundarios.

DESCRIPCIÓN

Varón de 43 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide a los 24.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: no tiene antecedentes familiares psiquiátricos.

Antecedentes médicos-personales: soltero. Padre fallecido. Estudios de BUP. Cobra una pensión no contributiva. Incapacitado para el manejo de sus bienes, es tutelado por la Fundación que se encarga de ello. Actualmente vive en un piso alquilado junto con otro paciente. Previamente lo hacía con su madre.

Conocido en el CSM desde 2011, tras tratamientos previos con psiquiatras privados. Dos ingresos en UHP. Un intento autolítico en 2007.

Estos años está en tratamiento con diversos antipsicóticos (haloperidol, flufenazina, risperidona y olanzapina), manteniendo una productividad importante con alucinaciones auditivas, automatismos mentales y delirios de perjuicio, así como una pérdida progresiva y cada vez mas notoria de funcionalidad.

No remiten las temáticas delirantes (de perjuicio y megalomaniaca).

Progresivamente experimenta más síntomas negativos, con aislamiento social. Ganancia ponderal, clara obesidad y dislipemia.

Nula conciencia de enfermedad.

Tras las recaídas, muy limitada adaptación funcional en el ámbito ocupacional. Nula en el laboral.

TESTS

EXPLORACIÓN Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

NAMC. Dislipemia a tratamiento. Obesidad.

Limitación movimientos del pie izquierdo.

No hábitos tóxicos.

Hemograma y electrocardiograma normales.

A finales de 2014, es remitido al Centro de Tratamiento Integral (programa de trastornos mentales graves del área).

En ese momento está a tratamiento con flufenazina 75 mg im/14 d + olanzapina 40 mg/d.

La valoración es: WHO/DAS: Funcionamiento personal (autocuidados): 3. Funcionamiento familiar: 3. Funcionamiento ocupacional: 4. Funcionamiento contexto social amplio: 4. ICG-G: 6.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Se mantiene el diagnóstico de esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Se incorpora al hospital de día del CTI. Se instaura progresivamente tratamiento con clozapina a la vez que se disminuye olanzapina hasta retirarla.

Se llega a una dosis de 800 mg de clozapina y mejoran los síntomas positivos: remiten las alucinaciones y los automatismos mentales aunque continúa la ideación delirante encapsulada y atenuada.

No obstante, continúa la ganancia ponderal y se queja de sedación importante verbalizando, en ocasiones, su intolerancia a la misma y su deseo de abandonar el fármaco.

Por ambos motivos, en 2016, se instaura tratamiento con aripiprazol oral y posteriormente inyectable hasta 600 mg (2x300 mg im)/28 días, retirándose flufenazina.

En un segundo paso, se comienza progresiva disminución de clozapina que se detiene en 350 mg/ía, ya que comienzan a surgir automatismos mentales y rotulación paranoide del entorno, remitiendo con la dosis de 400 mg/día.

Se constata una moderada disminución de peso y, especialmente, una desaparición de la sedación que objetivamente mejora su funcionamiento general y su rendimiento cognitivo y que, el propio paciente, valora positivamente verbalizando mejoría “anímica” y su satisfacción con el ajuste/cambio de tratamiento.

Tratamiento actual: aripiprazol 600 mg/28 días im + clozapina 400 mg/d.

Sin efectos adversos.

CONCLUSIÓN

La introducción de aripiprazol permitió reducir dosis de clozapina de forma importante y con ello sus efectos adversos (sedación, ganancia ponderal, peor rendimiento cognitivo), mejorando el funcionamiento psicosocial y favoreciendo la adherencia a clozapina, que estaba en riesgo.

PUNTOS CLAVE

- La combinación de clozapina y aripiprazol permite disminuir los efectos secundarios de la primera sin perder efectividad, favoreciendo la adherencia al tratamiento y permitiendo una estabilización clínica y un mejor rendimiento cognitivo y social.

BIBLIOGRAFÍA

- Englisch S, Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32(6):1386–1392.
- Chang JS, Ahn YM, Park HJ, *et al.* Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2008;69(5):720–731.
- Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Olie JP, *et al.* Effects of adjunctive treatment with aripirazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Int J neuropsychopharmacol. 2010; 13(8):1115–1125.
- Barbui C, Accordini S, Nose M, *et al.* Aripiprazole *vs.* haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care. J Clin Psychopharmacol 2011;31(3): 266–273.
- Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, *et al.* Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind placebocontrolled study. Schizophr Res. 2011;127(1–3):93–99.
- Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: Augmentation strategies. Eur Neuropsychopharmacol 2012; 22: 165-82.
- Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen I. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic. A meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2012;125(1):15–24.

Caso 11

Mora Mínguez F, Fernández Rojo S

La esquizofrenia es una enfermedad crónica que afecta significativamente al funcionamiento de las personas que la padecen, estando considerada una de las diez principales causas de discapacidad ajustada a años de vida.

Si bien los tratamientos actualmente disponibles son eficaces en el control de síntomas, se calcula que hasta un 60% de los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento y se clasifican como refractarios. En este tipo de pacientes, una de las estrategias comúnmente utilizadas es la adición de un segundo antipsicótico para conseguir una mayor eficacia. Por otra parte, clozapina ha sido considerada como la mejor opción para tratar a estos pacientes, sin embargo, en una porción significativa de pacientes (40-70%) el tratamiento con clozapina produce una respuesta inadecuada o parcial. En relación con esto, en muchas ocasiones, cuando un paciente responde de forma parcial a un antipsicótico, en lugar de sustituirlo por clozapina, se combinan ambos fármacos para conseguir un efecto sinérgico de potenciación entre ambos.

A día de hoy, tenemos una amplia experiencia respecto a la potenciación de risperidona inyectable de larga duración (RILD) con clozapina; así como una creciente literatura con respecto a la combinación de este último antipsicótico con paliperidona oral y con palmitato de paliperidona inyectable mensual de larga duración (PP1M), con buenos resultados en cuanto a la mejoría de síntomas positivos y negativos, así como con un buen perfil de tolerabilidad.

DESCRIPCIÓN

Paciente en el que utilizamos la combinación de clozapina con palmitato de paliperidona –inicialmente PP1M y posteriormente trimestral (PP3M)– para el tratamiento de su esquizofrenia paranoide, lo que nos permitió aumentar la eficacia del tratamiento y utilizar dosis menores, mejorando así la tolerabilidad y la percepción subjetiva del paciente.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: varón, actualmente tiene 37 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide a los 21 años. Tras un primer episodio psicótico requirió una hospitalización psiquiátrica.

Es el menor de una fratría de 5 hermanos, el mayor de ellos también con esquizofrenia paranoide (actualmente institucionalizado en la Unidad de Larga Estancia). Convive con su madre de 81 años y una hermana soltera que es la principal cuidadora; el resto de hermanos están independizados. Su padre falleció en 1997 por un infarto. Está divorciado, no tiene hijos. Tituló la educación secundaria, sin estudios superiores; estuvo trabajando en negocio familiar (frutería) hasta el debut de la enfermedad, desde entonces se encuentra desempleado. Es independiente para las actividades básicas de la vida diaria (IABVD).

Antecedentes psiquiátricos: a lo largo de los años, el paciente ha tenido una serie de recaídas y circunstancias que han marcado la evolución de su enfermedad:

- A los 21 años sufrió episodio psicótico que requirió hospitalización. El paciente comenzó tratamiento con haloperidol que mantuvo ambulatoriamente. Necesitó de varios ajustes de dosis ante las dificultades para el control de síntomas (dosis de hasta 15 mg/día) y precisó de tratamiento con benzodiacepinas para el control de ansiedad y sueño, así como con biperideno para los efectos adversos extrapiramidales.
- A los 23 años se le sustituyó de forma ambulatoria haloperidol por olanzapina (hasta 30 mg). Los síntomas extrapiramidales se redujeron significativamente y pudo retirarse biperideno, así como la dosis

de benzodiacepinas. El paciente refiere en esta época un aumento de peso y encontrarse "más dormido de lo normal", si bien no hay episodios psicóticos francos, persiste cierta clínica positiva (alucinaciones y desorganización del pensamiento) aunque con escasa repercusión conductual.

- Ante la evolución desfavorable del aumento de peso y la sedación que experimentaba con olanzapina, a los 25 años se sustituye por risperidona oral, llegando hasta 15 mg/día. El paciente baja de peso y mejora de la sedación. No obstante, comienza a cumplir de forma irregular el tratamiento, llegando a abandonarlo.
- A los 27 años, el paciente presenta una recaída psicótica tras abandono de tratamiento con risperidona oral. Se decide iniciar tratamiento con risperidona RILD. Ambulatoriamente es necesario llegar hasta los 100 mg/día, consiguiéndose una aceptable respuesta, aunque no una remisión completa. El paciente mantiene este tratamiento durante varios años. Su queja principal –confirmada por su familia– es la persistencia de síntomas negativos con una marcada evitación social, una escasa relación, así como una falta de espontaneidad.
- A los 32 años, se decide sustituir RILD por palmitato de paliperidona mensual inyectable. Se objetiva una mejoría de los síntomas negativos, aunque no se consigue una remisión total de los síntomas positivos. En enero de 2014, presenta además un cuadro adaptivo en relación con una circunstancia familiar desfavorable, por lo que se inicia tratamiento con desvenlafaxina.

ENFERMEDAD ACTUAL

A finales de 2014, cuando el paciente tiene 34 años, se decide añadir clozapina al tratamiento. El motivo para ello es la ausencia de una remisión completa dado que el paciente presenta fenómenos alucinatorios e ideas delirantes –fundamentalmente de contenido cenestopático– de intensidad leve-moderada; estos síntomas, junto con los síntomas negativos, no tienen una repercusión conductual ni provocan comportamientos disruptivos en el medio sociofamiliar, pero sí generan un sufrimiento y una limitación funcional en el paciente. Por ello, nos pareció adecuado potenciar el tratamiento antipsicótico actual (PP1M) con clozapina.

La dosis de a la que hemos llegado ha sido de 250 mg/día, objetivando una mejoría de los síntomas positivos que presentaba, así como del funcionamiento social y las relaciones familiares. El paciente inició tratamiento en un Centro de Rehabilitación Psicosocial, algo a lo que hasta ahora se había negado. Progresivamente fuimos reduciendo la dosis de PP1M hasta llegar a la dosis de 150 mg, pudiendo retirar, además, el tratamiento con desvenlafaxina.

En noviembre de 2016 se cambia el PP1M por PP3M (525 mg) de cara a simplificar y facilitar la administración de paliperidona con una formulación que consigue niveles plasmáticos estables de paliperidona durante 3 meses. La dosis de clozapina se ha mantenido igual. En ese periodo, el paciente ha comenzado un trabajo supervisado, pudiendo espaciar las visitas ambulatorias –reduciendo así el impacto en su jornada laboral– y manteniendo la estabilidad clínica.

TESTS

En el momento en el que decidimos la combinación con clozapina la exploración del paciente era la siguiente:

1. Exploración física: talla 1,84, peso 101 kg. Tensión arterial >140/90.
2. Pruebas complementarias: ECG normal. En la analítica la serie blanca era normal previo al inicio del tratamiento, así como durante los controles realizados según el protocolo de clozapina. Sin alteraciones analíticas significativas a excepción de unos niveles de prolactina de 37 ng/ml.
3. Pruebas psicométricas: en noviembre de 2014 se realiza escala PANSS con la idea de poder cuantificar la evolución psicopatológica del paciente, con los siguientes resultados: P=15; N=33; PG=47; PANSS total= 95.

A nivel psicopatológico, hemos realizado una serie de evaluaciones periódicas de la PANSS objetivando la siguiente evaluación favorable:

	Noviembre 2014 (pre-Clozapina)	Junio 2015	Junio 2016	Junio 2017
Síntomas positivos	15	12	12	11
Síntomas negativos	33	25	24	22
Patología general	47	39	35	32
PANSS total	95	76	71	65

A nivel físico, no ha habido cambios significativos en el peso o la tensión arterial. En la analítica tampoco hemos encontrado alteraciones a destacar, con una mejoría de los niveles de prolactina (23 ng/ml en marzo de 2017).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Respecto al diagnóstico, no hemos tenido dudas sobre el mismo, el debut clínico y la evolución temporal fueron compatibles desde los primeros momentos con una esquizofrenia paranoide (CIE-10; F20.0).

TRATAMIENTO

Si bien ya se han explicado los tratamientos prescritos, en la siguiente tabla se resume la evolución general.

Año	Edad (años)	Ámbito	Motivo para el cambio	Antipsicótico	Tratamiento concomitante	Observaciones
2001	21	Hospital	1er episodio	Haloperidol (hasta 15 mg/d)	Benzodiazepinas Biperideno	Diagnóstico de esquizofrenia paranoide
2003	23	Ambulatorio	Persistencia de síntomas extrapiramidales	Olanzapina (hasta 30 mg)	↓Benzodiazepinas	Aumento de peso "más dormido"
2005	25	Ambulatorio	Aumento de peso y sedación	Risperidona V.O. (15 mg/d)	↑Benzodiazepinas	Parcial cumplimiento
2007	27	Hospital	Recaída por abandono	Risperidona I.L.D. (hasta 100 mg/mes)	Benzodiazepinas	Mejoría sin remisión
2012	32	Ambulatorio	Síntomas negativos y cognitivos	Paliperidona PP 1M (hasta 225 mg/mes)	Benzodiazepinas (ene 2014) Desvenlafaxina	(Cuadro adaptativo)
2014	34	Ambulatorio	Persistencia de síntomas positivos	Paliperidona PP 1M (150 mg/mes) + Clozapina (250 mg/d)	↓Benzodiazepinas (~~Desvenlafaxina~~)	Estabilidad (s. positivos y negativos), mejor afecto
2016	36	Ambulatorio	-	Paliperidona PP 3M (525 mg/ 3 meses) + Clozapina (250 mg/d)	Benzodiazepinas	Estabilidad y mejoría funcional (trabajo supervisado)

CONCLUSIÓN

Este caso clínico resume el manejo de un paciente con esquizofrenia paranoide resistente al tratamiento en el que se propone la opción terapéutica de combinar clozapina con paliperidona, en concreto en su formulación de palmitato de paliperidona trimestral. Con esta estrategia hemos conseguido mejorar los síntomas positivos y negativos del paciente, así como su funcionamiento sociolaboral y su funcionalidad global.

La eficacia de combinación de paliperidona y clozapina en este paciente podría tener que ver con la sinergia a nivel farmacodinámico entre ambas moléculas. Clozapina tiene múltiples sitios de acción tales como receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e histaminérgicos, con alta afinidad para los receptores D4 y 5HT2A y baja afinidad para D1, D2 y D3; además, la baja afinidad de los receptores D2 estriado y la alta afinidad de los receptores 5HT2A podría explicar la baja incidencia de síntomas extrapiramidales. Paliperidona es un bloqueante selectivo de los efectos de las monoaminas, cuyas propiedades farmacológicas son diferentes de las de los neurolépticos tradicionales. Paliperidona se une firmemente a los receptores serotoninérgicos 5-HT2 y dopaminérgicos D2; también bloquea los receptores adrenérgicos alfa1 y bloquea, en menor medida, los receptores histaminérgicos H1 y los adrenérgicos alfa2, sin unión a los receptores colinérgicos. Además, la nanotecnología aplicada al palmitato de paliperidona trimestral permite reducir las fluctuaciones en los niveles plasmáticos de paliperidona, manteniendo niveles estables. Por todo esto, la combinación de ambas moléculas puede mejorar los síntomas positivos y negativos con una respuesta parcial a la monoterapia antipsicótica. La eficacia de la combinación de clozapina con paliperidona oral y mensual ya ha sido descrita en la literatura, pero, por el momento, no con PP3M.

Cabe destacar además que, al combinar ambos fármacos ha sido posible reducir la dosis previa de paliperidona, así como utilizar dosis de clozapina menores de habituales en monoterapia, con la consiguiente disminución del riesgo de efectos adversos; en este caso, incluso, objetivándose una reducción de los niveles de prolactina.

Si bien en muchas ocasiones los síntomas positivos son los principales determinantes de la evolución de un paciente y, por lo tanto, de considerar que no hay una adecuada respuesta al tratamiento, la presencia de síntomas negativos y la limitación de la funcionalidad, son también indicadores de una evolución desfavorable. En estos casos debemos plantearnos también el cambio o la optimización del tratamiento para conseguir la mayor eficacia posible en el más amplio sentido de este término.

BIBLIOGRAFÍA

- (EMEA). Committee for Propietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assesment Report (EPAR): Trevicta®. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004066/WC500180640.pdf
- Kalenderoğlu A, Çelik M. Can Augmentation of Clozapine with Paliperidone Improve Negative Symptoms in Schizophrenia Patients with Partial Response to Treatment: A Case Series. Turk Psikiyatri Derg. 2016 Spring;27(1):57-62.
- Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Paplos KG, Pappa DA, Christodoulou GN. Risperidone augmentation of clozapine: a critical review. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2006 Sep;256(6):350-5.
- Maia-de-Oliveira JP, Nunes EA, Ushirohira JM, Machado-de-Sousa JP, Bressan RA, Hallak JEC. Paliperidone Palmitate for Refractory and Clozapine-Resistant Schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2015 Jan;27(1):e14–6.
- Nemea®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71566/71566_ft.pdf
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2016 Nov 2;209(5):385–92.
- Trevicta®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products.

Caso 12

Gómez Peinado A, Cañas Fraile S, Martínez Carrascosa A, García Moreno C, Sánchez García MD, Cano Ruiz P

DESCRIPCIÓN

Mujer de 22 años de edad, actualmente ingresada en Unidad de Media Estancia (UME) por clínica psicótica de difícil control.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: mayor de dos hermanas (la pequeña tiene 13 años), actualmente vive en UME. Soltera, sin pareja ni hijos. Reconocido 66% de minusvalía. No incapacitación legal. Estudió hasta 4º de ESO, inacabado. Entre los antecedentes familiares destacan el padre con esquizofrenia paranoide, y un abuelo fallecido por ahorcamiento.

Antecedentes médico-quirúrgicos: seguimiento por Endocrinología en la infancia por sobrepeso, con obesidad en la actualidad. En tratamiento con implante subcutáneo de etonogestrel trianual.

Antecedentes psiquiátricos: primer contacto con Salud Mental (Psiquiatría y Psicología Clínica) a los 10 años siendo diagnosticada de trastorno adaptativo ansioso con alta un año después. Con 14 años, retomó tratamiento por aparición de ideas delirantes de tipo autorreferencial y tendencia al aislamiento. Ingresó en Unidad de Hospitalización Breve Infanto-Juvenil con diagnóstico al alta de trastorno psicótico agudo y transitorio sin especificar. Posteriormente, ingresó en Hospital de Día Infanto-Juvenil durante dos años, recogiéndose al alta los diagnósticos de trastorno psicótico/esquizofrenia indiferenciada y retraso mental leve (CI: 64).

Con la mayoría de edad, fue derivada al Hospital de Día de Adultos (se realizó nuevo CI, con puntuación total de 59) y al Centro de Rehabilitación Psicosocial y Laboral de su localidad, con poca adherencia a ambos. Durante este periodo, se asociaba clínica depresiva y se observó toma errática del tratamiento antipsicótico fomentada por disfuncionalidad familiar. Tras trabajar adherencia y conciencia de enfermedad, se constató ineficacia de fármacos como risperidona, paliperidona, quetiapina y haloperidol; y síndrome extrapiramidal con olanzapina. Se decidió realizar ingreso en UHB para introducir clozapina con alta a la UME para alcanzar la estabilidad psicopatológica, realizar rehabilitación cognitiva, mejorar las relaciones sociales y fomentar la autonomía.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y alerta, orientada en las tres esferas. Abordable, adecuada y colaboradora. Discurso fluido y coherente, progresivamente menos reiterativo y con menor angustia en relación a disminución de fobias de impulsión y clínica obsesiva, con mejoría anímica en base a la mejoría de las anteriores. Leve ansiedad reactiva. No se observa clínica psicótica productiva en primer plano vivencial. No ideas de muerte ni autolíticas. Sueño conservado con medicación. Apetito conservado. No se observan signos ni síntomas de intoxicación ni abstinencia a tóxicos en el momento de la valoración.

Exploración física: Temperatura: 36,6 ºC; Tensión arterial: 128/85 mmHg; Frecuencia cardiaca: 75 latidos por minuto; Peso: 78 kg; Altura: 161 cm; IMC: 30,0914 kg/m^2; TC cerebral sin contraste: sin hallazgos clínicos significativos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Al inicio, en la infancia, se realizó diagnóstico de trastorno adaptativo en base a la clínica que presentaba inicialmente la paciente. *A posteriori*, y con la aparición de la clínica psicótica, se comenzaron a contemplar diagnósticos relacionados con el espectro de la esquizofrenia. De hecho, se llegó a realizar el diagnóstico de trastorno psicótico agudo y transitorio sin especificar. Fue más tarde cuando, por la evolución de los síntomas y el cumplimiento de criterios de temporalidad, se empezó a barajar el diagnóstico de esquizofrenia indiferenciada, al que se asoció el de retraso mental leve en base a las pruebas psicométricas realizadas.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tras el ingreso en UME, además de la sintomatología delirante de tinte autorreferencial ya conocida, aparecieron fobias de impulsión, pensamiento obsesivo y compulsiones cognitivas ante las que la paciente presenta elevada angustia. Se decidió iniciar tratamiento con clozapina ante el fracaso de los antipsicóticos previos (para los que había presentado mala tolerancia y respuesta). Al inicio de la estancia en UME y tras introducir clozapina se decidió, dado que la evolución se mantenía en una mejoría parcial, asociar aripiprazol depot.

En el momento actual, y habiéndose estabilizado las dosis de clozapina y aripiprazol depot, la clínica psicótica se encuentra en un segundo plano, habiendo cobrado una mayor relevancia clínica la de corte obsesivo anteriormente referida que está recibiendo, además de un abordaje farmacológico, un apoyo psicológico específico.

En base al diagnóstico de esquizofrenia indiferenciada de la paciente, el tratamiento se realiza con los siguientes fármacos: aripiprazol intramuscular de liberación prolongada: 400 mg/30 días; clozapina: 100 mg en desayuno, 100 mg en comida y 250 mg en cena; sertralina 100 mg: en desayuno y comida; lorazepam 1 mg: medio comprimido en desayuno, comida y cena + 1 comprimido si ansiedad elevada; flurazepam 30 mg: antes de dormir.

CONCLUSIÓN

No deja de llamar la atención que la introducción de clozapina se ha realizado, en el caso de esta paciente, de una forma muy tardía. Habitualmente se inicia tras haberse probado la eficacia de dos antipsicóticos, al menos uno de ellos atípico, a la dosis y durante el tiempo adecuado, sin resultados, existiendo en la actualidad incluso una corriente de estudio que defiende el uso de clozapina no solo en casos de esquizofrenia resistente, sino de forma "empírica" tras el fracaso de un solo antipsicótico. En este caso, no se introdujo clozapina hasta bien avanzada la enfermedad y después de probar la eficacia no solo de dos sino de más antipsicóticos. Quizá haberla introducido antes podría haber modificado al menos en parte el curso de la clínica.

Como segundo aspecto, me parece interesante reflexionar sobre la combinación de clozapina con antipsicóticos inyectables de larga duración. En este caso, en el que además el inyectable es aripiprazol depot, he de destacar la buena complementariedad entre ambos fármacos a nivel farmacocinético y farmacodinámico, de manera que las interacciones son mínimas a la vez que la combinación propicia la posibilidad de disminuir la dosis de clozapina y evitar así algunos secundarismos como los pseudosíntomas negativos y la sedación que esta puede provocar. Ha sido, de hecho, la combinación mejor tolerada y con mejor control sobre la clínica de la paciente hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruiz-Doblado S, *et al.* Estrategias farmacológicas de potenciación en esquizofrenia refractaria a clozapina: más allá de la resistencia. [Internet] Psiquiatría Biológica. Elsevier, 2010 [Consulta: 2017-06-11] [Disponibilidad: http://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo-estrategias-farmacologicas-potenciacio n-esquizofrenia-refractaria-S11345934100004].
- Souaiby L, *et al.* Clozapine and long-acting injectable antipsychotic combination: A retrospective one-year mirror-image study. [Internet] Schizophrenia Research. Elsevier, 2017 [Consulta: 2017-06-11] [Disponibilidad: http://ac.els-cdn.com/S092099641730049X/1-s2.0-S092099641730049X-main.pdf?_tid=4f916d7c-3571- 11e7-a6e2-00000aacb35d&acdnat=1494414824_71f53e3529bb9bc].
- Sánchez-Araña T, *et al.* Potenciación de clozapina con aripiprazol en esquizofrenia resistente: informe de casos. [Internet] Psiquiatría Biológica. Elsevier, 2007 [Consulta: 2017-06-11] [Disponibilidad: http://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo-potenciacion-clozapina-con-aripiprazol-esquizofrenia-13107063].

4. CLOZAPINA Y TEC

Caso 1

Rodríguez Gómez-Carreño C

El uso de Terapia Electroconvulsiva (TEC) en esquizofrenia se plantea como una segunda línea terapéutica indicada en casos resistentes.

Las indicaciones más frecuentes son: esquizofrenia catatónica, casos graves que cursan con intensa agitación y/o desorientación, contraindicación de antipsicóticos (por la posibilidad de causar síndrome neuroléptico maligno), depresión secundaria y trastornos esquizoafectivos resistentes.

La experiencia clínica actual recomienda su uso asociado a antipsicóticos, planteando la opción de terapia de mantenimiento en los casos de buena respuesta.

Exponemos un caso clínico de tratamiento mediante TEC de mantenimiento y clozapina.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 47 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide desde hace 30 años.

Durante la evolución de su enfermedad, sufre numerosos ingresos en Unidad de Hospitalización Breve por reagudiazaciones psicóticas. Posterior al último ingreso, reside en Unidad de Media Estancia durante 3 años.

En ella se han ensayado diferentes métodos psicofarmacológicos con combinaciones de antipsicóticos.

No ha habido remisión de la sintomatología delirante grave con la combinación de clozapina a dosis altas asociada con otros neurolépticos.

En un episodio de reagudización, se remite a la Unidad de Hospitalización Breve con el objetivo de instaurar TEC.

TEST

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En la exploración del ingreso se observa un importante nivel de angustia psicótica.

Actividad alucinatoria auditiva en forma de voces que la insultan.

Interpretaciones delirantes de perjuicio y culpa dentro de un discurso gravemente desorganizado. Juicio de realidad alterado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

RM cerebral, EEG y analítica completa, sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Durante la TEC con el uso de Thymatron DGX a dosis inicial de 30% y la colocación de electrodos bilateral, se han obteniendo buenos parámetros convulsivos.

Sin incidencias durante la anestesia ni recuperación.

Mejora progresiva desde la 3ª-4ª sesión, con remisión de la sintomatología psicótica y realizando crítica de los elementos delirantes cronificados presentes previos al ingreso. 8 sesiones en fase aguda.

Debido a la gravedad del cuadro y para evitar recaídas, se incluye a la paciente en programa de TEC de mantenimiento, prolongando el intervalo de sesiones en función de evolución.

Tres meses posteriores al ingreso, se mantiene la dosis de 300 mg de clozapina y TEC cada 2 semanas (empeorando su psicopatología al intentar ampliar el periodo entre sesiones).

CONCLUSIÓN

El uso de clozapina y TEC se posiciona como alternativa en casos graves y resistentes de pacientes esquizofrénicos.

La TEC de mantenimiento puede ser un tratamiento efectivo para los pacientes que responden a la fase aguda y encuentran empeoramiento al realizar tratamiento farmacológico exclusivo.

Establecer pautas protocolizadas de frecuencia de la terapia de mantenimiento es una cuestión a la que aún no se ha dado respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- APA (2013): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-V . Washington D.C. American Psychiatric Associaton.
- Rojo Rodés JE, Vallejo Ruiloba J. Terapia electroconvulsiva. Barcelona: Masson-Salvat; 1994.

Caso 2

Fernández Osuna FJ, Piña Baena A

DESCRIPCIÓN

Varón de 19 años, ingresa en la Unidad de Hospitalización con carácter involuntario urgente tras acudir traído por los Servicios de Emergencias, con la intervención de policía y bomberos, por alteraciones de conducta y agitación psicomotriz en su domicilio.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: varios familiares por línea paterna diagnosticados de cuadros psicóticos (bisabuela, tía abuela y dos primos del padre). Padres sanos, divorciados cuando el paciente tenía 6 años.

Éste convive desde entonces con la madre y una hermana un año menor, si bien ha mantenido relación continua con el padre. Ambos progenitores son funcionarios y el nivel socioeconómico es medio-alto.

Se refiere buen clima familiar.

Antecedentes personales: sin antecedentes somáticos de interés salvo asma bronquial.

Consumo diario de cannabis y puntual de alucinógenos (LSD) en los dos últimos años.

En marzo de 2015, ya iniciado el consumo de cannabis, comienza seguimiento en consulta privada de Psiquiatría. Se establece una orientación diagnóstica de episodio psicótico agudo en fase inicial de trema y se indica tratamiento con olanzapina 5 mg/d y lorazepam 3 mg/d.

En abril de 2015, ante la progresión del cuadro, su psiquiatra referente recomienda ingreso en la Unidad de Hospitalización. El paciente presentaba gran inquietud y angustia psicótica, bloqueos del pensamiento, discurso lento e inhibido y sensación de extrañeza.

Tras un ingreso breve, de sólo tres días, se deriva al alta con juicio clínico de trastorno de ansiedad generalizada y tratamiento farmacológico con fluoxetina 20 mg/d y clorazepato dipotásico.

Es revisado en la Unidad de Salud Mental Infanto-juvenil hasta septiembre del mismo año, cuando, por mejoría clínica y tras cumplir los 18 años, se le da el alta con la indicación de retirar progresivamente la fluoxetina y ser atendido en Atención Primaria. Desde entonces hasta la actualidad, sin seguimiento por Salud Mental ni tratamiento farmacológico.

Antecedentes psiquiátricos: refieren sus padres un embarazo, parto y desarrollo psicomotor normal.

En la infancia era un chico reservado, introvertido pero sociable y con muchos amigos. Completa la Educación Secundaria y no llega a terminar 2º de Bachillerato.

En este año 2015, comienza a consumir cannabis y sucede el episodio descrito con anterioridad.

A mediados de 2016, se traslada a una ciudad cercana por motivos académicos y comienza a vivir en un piso de estudiantes durante 3-4 meses reconociendo aumento del consumo de cannabis y probando LSD de forma puntual durante dicho período. Ante la mala evolución de los estudios y el aumento del consumo de tóxicos, vuelve a trasladarse al domicilio familiar.

A finales de 2016, muestra interés por obtener el carnet de conducir pero, mientras preparaba el examen teórico, refiere dificultad para poder concentrarse y lo abandona.

Dos meses más tarde, en febrero de 2017, vuelve a apuntarse a la autoescuela donde comienza a presentar ideación delirante autorreferencial y de perjuicio comentando que en su autoescuela hay "gitanos que le hacen señales y quieren hacerle daño, tanto a él como a su familia".

Desde el punto de vista laboral, no ha trabajado nunca.

Ha tenido varias parejas de forma esporádica sin mayor relevancia al respecto.

En cuanto a las aficiones, le gusta hacer deporte (remo, siendo campeón hace 4 años, boxeo y fútbol). Le gusta la naturaleza, haciendo numerosas excursiones al campo y a la playa, sobre todo con su padre.

Refiere querer reanudar sus estudios tras su recuperación.

ENFERMEDAD ACTUAL

A finales de abril de 2017, el paciente acude a Urgencias por clínica de agitación psicomotriz y alteraciones de conducta, en probable contexto de abuso de sustancias, administrándose en Urgencias haloperidol, biperideno y diazepam intramuscular, con mejoría clínica que permite el alta.

Se le pauta olanzapina 5 mg/d.

Dos días más tarde, se produce un nuevo episodio de agitación en el domicilio con gran heteroagresividad y ansiedad. Es traído de nuevo a Urgencias precisando la intervención de las fuerzas de orden público.

A su llegada al hospital, verbaliza tener paranoias desde hace 2 meses, "es como un sueño, los gitanos me persiguen... tengo miedo".

En estos dos días, el paciente ha estado muy inquieto y desconfiado, manifestando temor porque "la televisión tiene dobles mensajes", llegando a mostrarse heteroagresivo.

El día anterior a esta consulta, permaneció durante 4 horas seguidas de pie en su domicilio, alerta ante cualquier estímulo procedente del exterior, preguntaba si tenía que sentarse o levantarse, pedía que "cerraran puertas y ventanas" sin querer comer ni beber.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente, orientado, auto y alopsíquicamente abordable parcialmente durante la entrevista y escasa colaboración.

Contacto psicótico. Angustia intensa. Impresiona la presencia de posibles alucinaciones auditivas y no se descartan las visuales, sin poder explorarlo por la poca colaboración del paciente. Alude a ideación delirante autorreferencial y de perjuicio. Niega ideación autolítica.

Negativa a la ingesta de sólidos o líquidos de 24 horas de evolución. Insomnio global en las últimas 24 horas.

Conciencia parcial de enfermedad.

Exploración neurológica normal.

Tras iniciar tratamiento con haloperidol y diazepam, aparece clínica compatible con síndrome catatónico el día posterior al ingreso. Así, el paciente va presentando un lenguaje cada vez más empobrecido con ecolalias que evoluciona, finalmente, a mutismo.

Importante rigidez muscular generalizada con oposicionismo que alterna con episodios de agitación.

Muestra asimismo perplejidad, flexibilidad cérea, ecopraxias y negativismo. Signo de la almohada positivo. Rechazo activo de la ingesta por lo que se indica sueroterapia.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En la exploración general aparece febrícula de 37, 7ºC.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ante esta evolución, se cursa interconsulta con Neurología, solicitando éstos diversas pruebas complementarias para descartar organicidad:

TAC y RM de cráneo, EEG, analítica completa, hormonas tiroideas, anticuerpos antineuronales, marcadores tumorales y serología de VIH, VHC y sífilis, estudio de autoinmunidad y ceruloplasmina.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia catatónica (F20.2 CIE 10). La duración del episodio e intensidad de los síntomas cumple criterios CIE 10 para diagnóstico de esta entidad nosológica. Consumo perjudicial de cannabis (F12.1 CIE-10).

TRATAMIENTO

Se retira el antipsicótico y se mantienen únicamente benzodiacepinas y heparina profiláctica ante inmovilidad y encamamiento.

A la semana de su ingreso, la evolución sigue siendo desfavorable. Continúa perplejo, con mirada fija e hipomimia facial, bradicinesia, negativismo y ecopraxia (en las comidas, su padre se sitúa delante de él realizando los movimientos necesarios para efectuar la ingesta, imitándolo éste y posibilitando así su alimentación).

Se reciben los resultados de las pruebas complementarias realizadas que son negativos, descartándose, con un alto grado de certeza, la posibilidad de un cuadro orgánico cerebral o sistémico.

Dada la escasa mejoría de la clínica, se decide inicio de TEC.

Tras la segunda sesión de TEC, la mejoría ya es notoria, desaparece el cuadro motor y el paciente se muestra más comunicativo, haciéndose más manifiesta entonces la temática delirante de perjuicio, con interpretaciones delirantes de cualquier ruido procedente de las habitaciones contiguas.

Describe, asimismo, fenómenos de influencia sobre otros pacientes, expresando que “a través de los gestos puede ayudar a otros pacientes”.

Tras un primer permiso de fin de semana, comenta que “también ha visto a terroristas” tanto en la calle como en el hospital.

En sesiones sucesivas, se constata la mejoría en la psicomotricidad con desaparición de los síntomas catatónicos pero se mantiene el resto de clínica productiva, mostrándose el paciente con intensa actividad delirante que sigue actualizando y moderada repercusión afectiva y conductual.

Se decide entonces asociar clozapina a la TEC a partir de la quinta sesión en escalada de dosis hasta 150 mg/d. Asistimos, a partir de entonces, a una mejoría progresiva en la clínica delusiva. Esto permite interrumpir la TEC en la sexta sesión y continuar en monoterapia con clozapina.

Se van sucediendo los permisos a su domicilio y, finalmente, se procede al alta 57 días después de su ingreso.

En este momento el paciente critica la práctica totalidad de los fenómenos psicóticos y manifiesta una muy buena conciencia de enfermedad.

Hasta la fecha, ha sido revisado en dos ocasiones en su Unidad de Salud Mental Comunitaria. Se ha decidido mantener la misma dosis al alta de clozapina, 150 mg/d, en única toma nocturna. La tolerancia es muy buena, sin referir secundarismos de forma espontánea, ni al explorarlos específicamente con la escala UKU.

Sigue abstinente de cannabis y muy concienciado de ello y su discurso es espontáneo y fluido sin evidencia de afectación cognitiva.

A nivel afectivo, se muestra preocupado por el alcance del diagnóstico subdepresivo, si bien pocos días después de la última cita, se marcha con su padre a Centroamérica por tareas de cooperación internacional, actividad que tenían programada con antelación.

CONCLUSIÓN

Desde las primeras descripciones del síndrome catatónico (Kahlbaum 1874) como “una enfermedad cerebral con evolución alternante y cíclica en la cual los síntomas psíquicos presentan sucesivamente los cuadros de la melancolía, de la manía, del estupor, de la confusión y, por fin, de la estupidez” el concepto de “catatonia” ha sufrido una gran evolución.

Históricamente, la catatonia ha sido asociada a la esquizofrenia pero hoy sabemos que también aparece junto a otros trastornos psíquicos (depresión unipolar, trastorno bipolar) y enfermedades somáticas (encefalitis viral, tumores del lóbulo frontal, trastorno metabólico)[1,2].

A lo largo del siglo XX, el diagnóstico de catatonia disminuyó notablemente, hecho que se atribuyó al uso de antipsicóticos y a la desinstitucionalización. Presentamos el caso clínico por la escasa frecuencia actual de presentación de un síndrome catatónico como debut esquizofrénico y por la clínica tan florida que exhibía nuestro paciente así como por la complejidad del abordaje terapéutico y diagnóstico diferencial.

En cuanto al tratamiento, ocurre en nuestro paciente lo que ya sabemos respecto a las esquizofrenias catatónicas, cómo el uso de antipsicóticos con alta potencia de bloqueo dopaminérgico no sólo no mejora sino que puede precipitar o empeorar el cuadro del paciente y cómo presenta una buena respuesta a la terapia electroconvulsiva- el tratamiento de elección- junto con lorazepam intravenoso, no disponible en España.

De esta forma, el uso de los antipsicóticos más comunes, los de segunda generación, queda relegado a los casos de catatonia una vez se disponga resuelto el cuadro y persistan aún los síntomas psicóticos.

Los más estudiados hasta el momento han sido olanzapina, risperidona aripiprazol y clozapina[3].

En nuestro paciente se optó por iniciar el tratamiento farmacológico con clozapina una vez remitido el cuadro catatónico, ya que por su perfil farmacológico presenta ciertos beneficios que no comparte con otros antipsicóticos.

Asimismo, clozapina ha demostrado ser efectiva en combinación con la terapia electroconvulsiva, mejorando el pronóstico de los pacientes con esquizofrenia[4].

La clozapina ha evidenciado ser más efectiva en síntomas positivos resistentes a otros antipsicóticos, disminuyendo la tasa de suicidio, aunque actualmente, según las guías de práctica clínica, sólo se

recomienda su uso en pacientes con primeros episodios que no responden a otros antipsicóticos o en los que la ideación suicida permanece como un síntoma residual prominente.

A pesar de ello, algunos estudios lanzan la hipótesis acerca del posible uso y elección de clozapina en los primeros episodios como tratamiento inicial pero sin existir evidencias suficientes al respecto[5-7].

Otra peculiaridad a resaltar en nuestro paciente es el episodio breve de hace dos años catalogado entonces, al alta hospitalaria, como trastorno de ansiedad generalizada, a pesar de la orientación diagnóstica del primer psiquiatra que lo trataba (Trema).

La evolución actual debe hacernos considerar, este episodio breve de 2015, como un primer episodio psicótico abortado, posiblemente, por la contención del ingreso y el uso de tratamiento ansiolítico y antidepresivo, así como por el seguimiento clínico.

La pregunta que surge inevitablemente es si un seguimiento más prolongado en el tiempo, el uso de antipsicóticos y la supervisión y consejo sobre el consumo de cannabis, habrían sido capaces de evitar el desarrollo de este nuevo episodio de mucha mayor gravedad que el previo[8].

En cualquier caso, la gravedad del episodio actual así como su consideración como segundo episodio psicótico debe hacernos plantear un seguimiento clínico y una continuidad del tratamiento farmacológico de manera más conservadora.

Así, si bien existen discrepancias respecto al tiempo necesario establecido para mantener el tratamiento farmacológico, muchas guías indican una duración de doce meses tras alcanzar la remisión completa para un primer episodio, mientras que otras hacen referencia a un período de cinco años si existe una recaída próxima en el tiempo al primer episodio psicótico[9].

La importancia, por tanto, de saber identificar los síntomas prodrómicos en el contexto de psicosis podría radicar en una mejor evolución de la enfermedad, con una disminución de las complicaciones y un mejor pronóstico para el sujeto. Evitando nuevas recaídas, podemos estar cambiando con seguridad el curso evolutivo de la enfermedad y protegiendo al paciente del deterioro funcional que inevitablemente llevan aparejados estos nuevos episodios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burrow J, Dulebohn S. Catatonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017 [cited 2017 Jul 8]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430842/
2. Wilcox JA, Reid Duffy P. The Syndrome of Catatonia. Behav Sci (Basel). 2015 Dec 9;5(4):576–88.
3. Swain SP, Behura SS, Dash MK. The Phenomenology and Treatment Response in Catatonia: A Hospital Based Descriptive Study. Indian J Psychol Med. 2017 Jun;39(3):323–9.
4. England ML, Ongür D, Konopaske GT, Karmacharya R. Catatonia in psychotic patients: clinical features and treatment response. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011;23(2):223–6.
5. Girgis RR, Phillips MR, Li X, Li K, Jiang H, Wu C, *et al.* Clozapine v. chlorpromazine in treatment-naive first-episode schizophrenia: 9-year outcomes of a randomised clinical trial. Br J Psychiatry. 2011 Oct;199(4):281–8.
6. Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. J Clin Psychopharmacol. 2007 Aug;27(4):369–73.
7. Sanz-Fuentenebro J, Taboada D, Palomo T, Aragües M, Ovejero S, Del Alamo C, *et al.* Randomized trial of clozapine vs. risperidone in treatment-naïve first-episode schizophrenia: results after one year. Schizophr Res. 2013 Sep;149(1–3):156–61.

8. McHugh MJ, McGorry PD, Yung AR, Lin A, Wood SJ, Hartmann JA, *et al.* Cannabis-induced attenuated psychotic symptoms: implications for prognosis in young people at ultra-high risk for psychosis. Psychological Medicine. 2017 Mar;47(04):616–26.

9. International Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. Br J Psychiatry Suppl. 2005 Aug;48:s120-124.

Caso 3

Díaz ME, Lucas E, Puig Navarro J

DESCRIPCIÓN

Mujer de 34 años remitida al servicio de Urgencias Hospitalarias (SUH) por el médico de Atención Continuada tras aviso domiciliario. No consta ningún contacto previo con los Servicios Sanitarios.

Tras evaluar a la paciente, es ingresada de manera involuntaria en el servicio de Psiquiatría por síntomas delirante-alucinatorios, donde permanece un total de 2 meses y, posteriormente, ingresa en la Unidad Psiquiátrica de Media Estancia, donde inicia un proceso de rehabilitación psicosocial y en el que se mantiene hasta la actualidad (9 meses).

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: se trata de una mujer soltera sin hijos, que vive con su madre en un área urbana marginal. Ambos padres divorciados cuando cuenta con 3 años de edad. Sin contacto con el padre (alcoholismo) ni la familia por parte de éste. La madre es empleada de hogar a tiempo parcial. Tiene un hermano 3 años mayor, casado con tres hijos. Nivel socio-cultural bajo, con firmes creencias religiosas en la familia e importantes problemas económicos (retirada del suministro eléctrico y el agua). Sin ningún contacto en los Servicios Sociales, toda la ayuda recibida viene principalmente por parte de la parroquia y, secundariamente, la tía materna.

Antecedentes personales: embarazo y parto sin complicaciones, sin alteraciones en el desarrollo psicomotor, presenta una infancia y adolescencia sin problemas significativos, algo reservada y no buena estudiante, pero con adecuada relación en el grupo de iguales. Finaliza los Estudios Generales Básicos, sin dar más continuidad y sin llegar a desempeñar ninguna actividad laboral.

La madre sitúa alrededor de los 25 años de edad, un cambio de comportamiento que coincide en fechas con la finalización de una relación sentimental, problemas con una amiga y unos nuevos vecinos de etnia gitana que se trasladan a su edificio y le "daban mal ambiente". Informa de progresivo abandono de los contactos sociales y limitación de las salidas domiciliarias hasta que, a partir de los 30 años, se recluye en el hogar (salidas esporádicas a la Biblioteca Municipal y a la azotea del edificio). Sin ningún tipo de contacto más allá de su madre, con la cual incluso deja de hablar sobre los 33 años de edad, adoptando una actitud mutista y distante (se comunica por notas escritas) y con restricción de la ingesta alimentaria. Estos cambios son justificados en la familia buscando una etiología dentro de sus ideas religiosas por lo que, un año antes, la madre había solicitado ayuda en este contexto, realizándose en el domicilio una "oración de liberación" por tener "un poco de mal dentro", tras lo cual refieren "algo de mejoría unos días", pero volviendo a empeorar posteriormente.

A los 34 años de edad, lanza una nota por la ventana "solicitando ayuda". La intercepta un viandante que da aviso a las Fuerzas del Orden Público, quienes se personan en el domicilio y, posteriormente, acude el médico de Atención Continuada. Éste la remite a Urgencias del hospital de referencia, donde es valorada por los médicos de dicho servicio y por Psiquiatría.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Inicialmente poco colaboradora, tendencia al mutismo y sin establecer contacto visual. Actitud oposicionista, se muestra reticente a la toma de medicación y permanece la mayor parte del tiempo aislada en la habitación. Nula conciencia de enfermedad ni del motivo del ingreso. Escasa ingesta alimentaria. El discurso es pobre, insulso y con tintes pueriles.

Presenta ideación delirante de perjuicio y control, de contenido religioso y extravagante junto con alucinaciones gustativas y auditivas de contenido negativo y delirio de falsa filiación. Significativa también, es la presencia de sintomatología defectual con importante aplanamiento, abulia, empobrecimiento cognitivo y apragmatismo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica completa con función tiroidea, vitamina B_{12}, ácido fólico, serología (hepatitis B, C, VIH, lúes), Rx torax, EEG, RMN cerebral, tóxicos en orina.

A destacar la presencia de: anemia ferropénica, déficit de vitamina D, CPK 464 U/l, urea 7,1 mg/dl, creatinina 0,57 mg/dl, albúmina 4 g/dl, prealbúmina 16,9 mg/dl, proteínas totales 5,9 g/dl.

Desnutrición calórico-proteica (peso: 38,8kg, IMC: 15,54).

ECG: QTc corregido ligeramente alargado.

Dadas las alteraciones en las pruebas realizadas, se mantiene un control y seguimiento conjunto con los servicios de Endocrinología (ajustan dieta, pautan hierro oral y vit D) y Cardiología (realizan controles ECG seriados con normalización de registro conforme avanza el ingreso).

También se realizan controles analíticos seriados (aproximadamente cada 15 días): hemograma, bioquímica con función renal y hepática sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Se encuadra dentro del espectro de la esquizofrenia. Se descarta el trastorno delirante (presencia de alucinaciones), el trastorno esquizoafectivo (no hay un episodio mayor del estado de ánimo), y el trastorno psicótico inducido por sustancias. La paciente cumple criterios diagnósticos DSM-V de esquizofrenia.

TRATAMIENTO

Se inicia tratamiento con antipsicóticos atípicos via oral (risperdal, olanzapina, aripiprazol) solos y en combinación, a dosis óptimas, pero debido a la ausencia de respuesta se procede a la retirada gradual iniciándose TEC (3 sesiones/semanales hasta completar un total de 12 sesiones) y, a la tercera semana, ante persistencia de síntomas positivos (aunque en menor grado), se introduce clozapina con buena tolerancia y sin incidencias.

Progresivamente, se muestra más reactiva, cede el mutismo, así como la tendencia al aislamiento iniciando salidas terapéuticas por el recinto hospitalario sin incidencias, predominando la sintomatología negativa, con embotamiento afectivo y discurso empobrecido.

Es trasladada a la Unidad de Media Estancia Psiquiátrica para consolidación del tratamiento e iniciar un programa de rehabilitación psicosocial. Psicofarmacológicamente, se alcanza una dosis en monoterapia de clozapina de 300 mg/día, con unos niveles en sangre de 453 ng/ml que continúan manteniéndose en rango en el posterior control a los 6 meses (526 ng/ml). Los controles de hemograma seriados según protocolo no muestran alteraciones significativas. Se corrigen la anemia y el déficit de vitamina D.

La ideación delirante pierde intensidad y se mantiene encapsulada, cediendo completamente las alteraciones sensoperceptivas. Mejoran algunos síntomas defectuales (mayor expresividad facial y resonancia emocional) recupera el interés por actividades placenteras (principalmente leer revistas y ver películas), pero mantiene una interpretación religiosa de otros síntomas presentes, como la apatía, abulia, tendencia al aislamiento social, así como a la inactividad física ("Dios me ha quitado las ganas, no sé por qué"). No presenta una adecuada conciencia de enfermedad, pero acepta la toma de medicación, manteniendo una correcta cumplimentación.

Su adaptación al funcionamiento del Centro ha sido aceptable, logrando establecer unas rutinas diarias, mejorar los autocuidados, así como la autonomía en las actividades básicas funcionales e instrumentales de la vida diaria, aunque precisa supervisión parcial. Parte de la intervención en la actualidad, se está centrando en la socialización, fomentando la participación de la paciente en los distintos talleres y actividades grupales organizadas, y aunque interactúa con algunos usuarios, carece de iniciativa, y la tendencia es a permanecer sentada en un banco aislada.

Los permisos terapéuticos de fin de semana al domicilio han transcurrido sin incidencias, aunque no realiza ninguna actividad que implique a otra persona más allá de su madre.

CONCLUSIÓN

El presente caso ejemplifica la importancia no solo del tratamiento farmacológico, sino también de situar todo trastorno psicótico en el contexto socio-cultural-familiar en el que se desenvuelve el paciente, con el fin de poder dar una respuesta terapéutica integral a todos estos niveles, como se viene recomendando en las distintas guías clínicas publicadas.

Existen estudios que relacionan una mayor duración de la psicosis no tratada, con un mayor riesgo de no remisión de la esquizofrenia. En este sentido, la paciente permanece al menos 9 años con sintomatología psicótica sin tratamiento, y no responde a varios antipsicóticos atípicos. Ante la gravedad de los síntomas y la refractariedad, se inicia TEC y progresivamente clozapina, tras lo cual se controla la sintomatología productiva y se consigue una mejoría parcial de la negativa, con controles analiticos según protocolo sin alteraciones significativas. El único efecto apreciado ha sido el incremento de peso (de 38,8 kg al ingreso inicial, a 56,6 Kg en la actualidad), sin cumplir criterios de síndrome metabólico. Por tanto, ambos tratamientos han sido efectivos y bien tolerados, siguiendo en la línea de los limitados estudios que existen al respecto. En Cochrane apuntan que "la TEC, combinada con el tratamiento con fármacos antipsicóticos puede considerarse una opción para las personas con esquizofrenia, en particular cuando se desea una rápida mejoría global y reducción de los síntomas. Este también es el caso para aquellos pacientes con esquizofrenia que muestran una respuesta limitada a la medicación sola ".

Por otro lado, a fin de optimizar el tratamiento con clozapina, se ha realizado terapia familiar de apoyo con psicoeducación y un estudio del entorno de la paciente por parte del trabajador social del Centro, que incluyó visita al domicilio junto con el psiquiatra, y orientación a la madre para solicitar ayudas sociales procurando de esta forma los cambios necesarios para mejorar el funcionamiento y desarrollo.

En la actualidad, está pendiente de resolución la revisión del grado de discapacidad del 56%, con un reconocimiento en dependencia grado 2.

En diferentes estudios, se recomienda una intervención que incluya detección de síntomas de alerta, técnicas de resolución de problemas, manejo del estrés y psicoeducación para el paciente y familia. Este último aspecto, no se ha podido alcanzar de manera satisfactoria, porque debido al predominio del pensamiento religioso familiar sobre el científico (asentado en una base cultural baja), mantienen justificaciones religiosas para los síntomas pasados. A pesar de ello, se ha conseguido generar una adecuada adherencia terapeútica, con una actitud colaboradora y cumpliendo las recomendaciones e indicaciones dadas por el equipo (incluida la toma de medicación) al ser ambas capaces de relacionar la mejoría clínica con los ingresos hospitalarios. El objetivo es mantener dicha adherencia a fin de minimizar el abandono de la medicación, que supondría un mayor riesgo de recaída.

La esquizofrenia es el paradigma de la enfermedad mental y desgraciadamente afecta a personas jóvenes que se encuentran en las etapas más productivas de la vida, ocasionando una importante disrupción a todos los niveles. Por dicho motivo, los esfuerzos deben ir encaminados no solo hacia el control de los síntomas, sino también a la busqueda de una integración que resulte efectiva en los Servicios de Salud Comunitarios, atendiendo a las necesidades sociales, a fin de que se pueda recuperar la calidad de vida perdida.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnes TR, McEvedy CJ. Pharmacological treatment strategies in the nonresponsive schizofrenic patient. Int J Clin Psichopharmacol. 1996;11 Suppl.2:67-71.
- Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Psiq Biol. 2016 23(3): 87-92.
- Lewis SW, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G Hayhurst KP, *et al.* Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull. 2006;32(4):715–23.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcomes in cohorts of first-episode patients: A systematic review. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(9):975–83.
- National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical Guidelines. (NICE). Disponible en; https://www.nice.org.uk/ (accedido abril 2018),
- Tharyan P, Adams CE. Terapia electroconvulsiva para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford. . (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Disponible en: http://www.cochrane.org/es/CD000076/terapia-electroconvulsiva-para-la-esquizofrenia (accedido abril 2018)

Caso 4

Núñez Arias D, Aller Labandeira V, Crespo Iglesias JM

El término esquizofrenia resistente hace referencia a una respuesta inadecuada a, al menos, dos antipsicóticos, a la dosis máxima tolerada dentro del rango terapéutico recomendado, durante un mínimo 6 semanas en cada uno de los casos. Hasta un tercio de los pacientes con esquizofrenia no responden al tratamiento estándar con antipsicóticos o lo hacen solo parcialmente[1]. Hoy en día el fármaco de elección en la esquizofrenia resistente a tratamiento, es la clozapina, sin embargo, se habla de falta de respuesta hasta en el 45%-70% de los casos[2]. En estos pacientes puede ser útil la TEC en combinación con clozapina[3].

DESCRIPCIÓN

Mujer de 37 años que debuta a los 20 años con diagnóstico inicial de esquizofrenia paranoide.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: en su familia no hay antecedentes de enfermedad psiquiátrica ni consumo de tóxicos.

Antecedentes psiquiátricos: presenta una evolución tórpida a lo largo de todo el periodo de enfermedad con psicopatología persistente que se caracteriza por ideación delirante de perjuicio, autorreferencialidad e interpretaciones delirantes asociadas a alucinaciones auditivas egodistónicas de carácter imperativo o insultantes y desorganización del pensamiento. Muestra tendencia a la inactividad, asilamiento social y apatía, con fluctuaciones en la repercusión afectiva de las vivencias psicóticas que, en ocasiones, provocan alteraciones de conducta graves.

La clínica presenta resistencia al tratamiento farmacológico, además de una importante intolerancia a la mayoría de los neurolépticos que se traduce en efectos extrapiramidales graves e hiperprolactinemia (con amenorrea secundaria). A lo largo de la evolución se ensayan múltiples antipsicóticos, incluyendo terapias de combinación. En algunos casos, no se alcanzan dosis terapéuticas debido a la incidencia de diversos efectos secundarios.

Presenta cuatro ingresos en la Unidad de Hospitalización, de Psiquiatría.

- El primero se produce a los 33 años de edad, tras haber realizado un intento autolítico mediante ingesta de un agente corrosivo.
- Durante el segundo ingreso se produce un episodio compatible con el diagnóstico de Síndrome Neuroléptico Maligno, por lo que se procede a la retirada de neurolépticos. Tras la resolución del cuadro, se reinstaura el tratamiento con un antipsicótico de baja potencia y a dosis bajas (quetiapina).
- Ingresa de nuevo a los 36 años por descompensación aguda, con persistencia de ideación delirante con repercusión conductual y afectiva de intensidad fluctuante. Al alta, se pauta paliperidona 150 mg en inyección mensual de liberación prolongada.
- Al cabo de pocos meses, se produce una nueva descompensación con reagudización de síntomas positivos y graves alteraciones de conducta.

TEST

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

La paciente presenta conductas de heteroagresividad, desinhibición sexual, alteración en la percepción témporo-espacial, falsos reconocimientos y desorganización del pensamiento que hacen necesaria la contención mecánica durante varios periodos del ingreso. Asimismo, presenta de forma pertinaz, discurso de contenido delirante con ideas de perjuicio y filiación asociadas y poco estructuradas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia resistente al tratamiento.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Ante la gravedad clínica y al contar con antecedente de Síndrome Neuroléptico Maligno y una mala respuesta a clozapina en el pasado, se inicia terapia electroconvulsiva (TEC) aplicada con Thymatron System IV, programa LOW 0.5, necesitando un total de 15 sesiones. Se obtiene una respuesta parcial, observándose, una mínima adecuación conductual, aunque la paciente mantiene en ese momento, marcada labilidad emocional y desinhibición. Debido a los limitados resultados de las sesiones de TEC, esta es suspendida, pero en el transcurso de una semana se produce un empeoramiento sintomatológico brusco, con nuevos episodios de agitación que precisan medidas de contención, por lo que se decide reiniciar terapia con PW 1 ms programa DGX, tres veces por semana, mostrando respuesta a partir de la tercera sesión. Con esta nueva frecuencia se realizan un total de 10 sesiones, obteniendo convulsiones en el registro EEG de duración media de 34 segundos. Posteriormente se añade clozapina, administrándose 100 mg al día, evitando dosis mayores por intolerancia y se mantiene paliperidona LAI 150 mg mensuales.

Progresivamente, ceden los síntomas alucinatorios y mejora la ideación delirante, hasta desaparecer por completo en su discurso. Se observa una recuperación en la capacidad para la realización de actividades básicas de la vida diaria, funcionalidad y autonomía. La variación de la puntuación en la escala PANSS entre el estado basal (inicio del ingreso hospitalario) y final (situación actual tras 12 meses de tratamiento) es significativa en todas las áreas de evaluación. En la subescala positiva pasa de 38 puntos a 14 (reducción del 49%). En la subescala negativa pasa de 29 puntos a 14 (reducción del 30%) y, en la de psicopatología general, de 66 puntos a 37 puntos (reducción del 33%). En la actualidad la paciente se mantiene estable con TEC de mantenimiento mensual, clozapina a dosis de 100 mg/día y palmitato de paliperidona 100 mg/30 días.

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la esquizofrenia resistente a tratamiento sigue siendo uno de los grandes retos de la psiquiatría. Varias publicaciones muestran una mayor eficacia de la combinación clozapina y TEC, frente a la clozapina en monoterapia, en cuanto a la reducción de síntomas positivos y negativos, en pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento[3,5]. El incremento de los efectos secundarios, es una de las preocupaciones que limitan el uso de la terapia combinada sin embargo un estudio experimental reciente no encuentra un incremento significativo de los efectos secundarios en comparación con la monoterapia con clozapina[2]. En la mayor parte de la literatura disponible hasta ahora, el manejo terapéutico de la esquizofrenia resistente a tratamiento se inicia con clozapina en lugar de con TEC; el cual se suele suspender en caso de falta de eficacia tras completar el primer ciclo, siendo infrecuente reiniciar la terapia con distinta amplitud de pulso en busca de una respuesta más eficaz, como ocurre en nuestro caso. En la actualidad la eficacia y la tolerabilidad de la TEC en función del tipo de pulso empleado no se ha estudiado de forma sistemática. En esta

línea se publicó recientemente un caso de esquizofrenia resistente a clozapina con buena respuesta a la TEC unilateral con pulso ultracorto[4].

Creemos que este caso refleja el papel de la TEC en la esquizofrenia resistente a tratamiento, así como la necesidad de realizar más estudios que nos permitan mejorar la calidad y la seguridad del abordaje terapéutico en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner HD, Dencker SJ, Goldstein MJ, Hubbard JW, Keegan DL, Kruger G, *et al.* Defining treatment refractoriness in schizophrenia. Schizophr Bull. 1990;16(4):551–61.
2. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, *et al.* Electroconvulsive Therapy Augmentation in Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Prospective, Randomized Study. Am J Psychiatry. 2015 Jan;172(1):52–8.
3. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2016 Mar;171(1–3):215–24.
4. Cotovio G, Velosa A, Oliveira-Maia AJ, Barahona-Correa B. Clozapine-Resistant Schizophrenia Treated With Ultra-brief Pulse, Unilateral Electroconvulsive Therapy. J ECT. 2017 Mar;33(1):e3–4.
5. Grover S, Hazari N, Kate N. Combined use of clozapine and ECT: a review. Acta Neuropsychiatr. 2015 Jun 20;27(3):131–42.

Caso 5

Martínez Hinojosa C, Padilla Lucas I, Vela Sánchez B

DESCRIPCIÓN

Paciente de 18 años que ingresa con carácter jurídico de involuntariedad por alteraciones del comportamiento de varias semanas de evolución.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: natural de Colombia, desde los 10 años en España. Soltera, sin hijos. Una hermana menor (14 años) también vive en España. Desde los 10 hasta los 17 años ha convivido con su padre hasta el momento en el que se denuncian abusos sexuales por parte de éste y pasa a estar bajo la tutela del Centro Base de Menores. Cuando cumple los 18 años, se traslada a un piso tutelado por órdenes religiosas. Buena relación con una tía materna (que vive en Colombia). Estudia 1º de Bachillerato.

Antecedentes familiares: no se registran enfermedades psiquiátricas en su familia.

Antecedentes médico-psiquiátricos: No alteraciones orgánicas. NAMC. No IQ previas. Como antecedentes psiquiátricos, mantiene seguimiento regular semanal por psicóloga de "Márgenes y vínculos". Previo al ingreso por las alteraciones comportamentales, tenía cita de primera vez en una Unidad de Salud Mental Comunitaria (USMC). No vista con anterioridad en la red de Salud Mental. No ingresos previos en una Unidad de Agudos. Sin tratamiento psicofarmacológico previo. No consumo de tóxicos concomitante.

ENFERMEDAD ACTUAL

Varias semanas antes de la hospitalización, las monitoras del hogar donde residía la encontraban inquieta, desinhibida, con comportamientos extraños, presentando un discurso poco coherente. Situación clínica con carácter creciente que, dos días antes de la internación, precipita en una agitación psicomotriz en el domicilio motivando la consulta al servicio de Urgencias para valoración especializada.

Tras ser evaluada por el psiquiatra de guardia, se ensayó el abordaje ambulatorio con tratamiento oral (levomepromazina, gotas 30-0-40) dándosele cita en USMC de referencia para posterior seguimiento. En esos dos días desde la valoración urgente hasta el ingreso a instancias de lo aportado por las monitoras, la clínica de la paciente parece virar de forma considerable mostrándose en el hogar con marcada perplejidad, conductas apragmáticas, no siendo capaz de ejecutar órdenes simples, añadiéndose, en última instancia, un insomnio pertinaz y un mutismo global. Las acompañantes añadían: "está perpleja, no habla", "escribe en libretas frases inconexas", "se arranca la ropa y a veces emite gemidos", "no se comunica con nadie".

Ante la claudicación en la capacidad de contención ambulatoria, siendo la situación clínica refractaria al tratamiento farmacológico prescrito, fue trasladada por parte de las monitoras del Centro nuevamente al servicio de Urgencias para una valoración especializada donde, el psiquiatra de guardia, propone el ingreso hospitalario para la contención de la situación de riesgo, filiación diagnóstica y reabordaje psicofarmacológico.

Según señalaban aquellas acompañantes en el momento del ingreso, como evento precipitante del episodio actual (además del AVE de magnitud ya descrito anteriormente -abusos sexuales en la infancia durante años-) pudiera tener relación el hecho de que recientemente se hubiera puesto en contacto la paciente con la familia de origen en Colombia y no haber sentido todo el respaldo que ésta esperaba al respecto de lo denunciado.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En el momento de la hospitalización se encontraba consciente, poco abordable, facies hipomímica. Se muestra perpleja angustiada bloqueada. Nula productividad espontánea, contesta con pararrespuestas y monosílabos: «me quieren matar», «soy de hierro». Conductas apragmáticas. No se puede explorar el estado de ánimo ni alteraciones de la sensopercepción. Insomnio global.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

1ª Analítica

- Hemograma: leucocitosis 11.430 (sin DI). resto anodino.
- Bioquímica: PRL 76.3, resto no relevante. (TSH normal).

2ª Analítica

- Hemograma: en rango.
- TE: negativo.
- TO: negativo.
- Serología: VHS - VEB IgG + IGM – Treponema.
- Bioquímica: K 3,4 (similar al momento del ingreso).
- Colinesterasa en rango. CPK 435.

TAC craneal: exploración sin alteraciones significativas.

Estudio EEG: registro EEG realizado en planta de Psiquiatría con gorro de electrodos en paciente consciente y colaboradora. Se observa actividad cerebral de base sin diferenciación topográfica de los ritmos corticales, simétrica y reactiva a estímulos. No se observan grafoelementos de tipo epileptiforme ni localidades en reposo. Registro EEG sin hallazgos de valoración patológica para su edad.

3ª Analítica

- Hemograma en rango.
- Bioquímica: en rango.
- SO: negativo 28/6/17.
- WAISS-III: CIV 55; CIM 60; CIT=54.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia catatónica, F20.2; retraso mental leve, F70.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La evolución clínica durante su estancia hospitalaria ha sido progresivamente satisfactoria. A su llegada, la sintomatología fue de características catatoniformes, mostrándose perpleja con marcada inhibición psicomotriz mutista, tensión interna, bradipsíquica, embotada y emitiendo sonidos guturales sin poder permitir alimentación/hidratación vía oral, siendo su situación clínica refractaria al tratamiento psicofarmacológico intravenoso (primer ensayo con diazepam IV, segundo ensayo con haloperidol IV).

Ante la gravedad del cuadro clínico descrito, se precisa nutrición enteral por SNG-sueroterapia IV y se inicia TEC. Tras las primeras sesiones, la paciente va recuperando motricidad tornándose menos inhibida, pudiendo tolerar vía oral (momento que aprovechamos para iniciar tratamiento con aripiprazol en combinación con TEC) y mostrándose algo más reactiva con el ambiente.

La evolución clínica en el transcurso de la TEC resulta satisfactoria de forma creciente, normalizando su comportamiento en la sala, participando en actividades de terapia ocupacional, presentando trato correcto con terceros y normalizándose su patrón alimenticio y el ritmo vigilia-sueño. No obstante, resulta destacable mencionar la existencia de sintomatología residual tras la fase catatónica aguda, que se caracteriza por una marcha robotizada, abundante sialorrea, acompañado todo ello de marcado temblor distal de reposo e intencionado en MMSS y una actitud de moderada tendencia a lo heboide-pueril, situación que motivó la sustitución de aripiprazol por clozapina, ante la sospecha de secundarismos de índole extrapiramidal.

La respuesta, llegado a este punto, resulta gratamente positiva, recuperando la paciente toda psicomotricidad, resolviéndose progresivamente el temblor hasta desaparecer, encontrándose en el momento del alta, asintomática.

En el estadio final, ante la sospecha de un posible déficit intelectivo, se realizó un test de inteligencia (WAISS-III) para determinar su CI siendo el resultado de 54, correspondiendo con la categoría de ''retraso mental leve" según CIE-10. Se llevaron a cabo 18 sesiones de TEC en condiciones standard de anestesia que discurrieron sin incidencias destacables.

Tratamiento actual: lorazepam 2 mg (1-1-1) y clozapina 200 mg (0-0-1).

CONCLUSIÓN

En el caso descrito, ante la amplia presencia de síntomas positivos y negativos, teniendo en cuenta la respuesta parcial a la terapia combinada con benzodiacepinas y terapia electroconvulsivante y a la elevada sensibilidad a los psicofármacos (en especial los neurolépticos), se optó por combinar clozapina con terapia electronconvulsiva con excelentes resultados.

Queda patente en este caso clínico que el controvertido uso de antipsicóticos en la fase catatónica de la esquizofrenia, en especial la clozapina, debe quedar relegado a un segundo plano, debiendo primar siempre el perfil particular de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez E, Montero I. Tratamiento de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J Leal Cercós C (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica) 2005.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press, 1997.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2002 Washington 2002.
- García-Ribera Condor C, Rojas Aguilar A, Rodríguez Martínez A. Antipsicóticos. En: Vallejo Ruiloba J Leal Cercós C eds. Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica) 2005.
- Kapur S, Zypursky R, Jones C. Relationship between dopamine D2 occupancy clinical response and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000; 157:514-20.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español de expertos. Recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia 2000.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia 1998.

Caso 6

Pacheco Santander MC, Camañes C

DESCRIPCIÓN

Hombre de 21 años derivado por psiquiatra privado para valorar hospitalización. El paciente acude acompañado de su padre de forma voluntaria a Urgencias; refiere cuadro de ansiedad, decaimiento anímico e ideas de muerte.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: abuela paterna con enfermedad de Alzheimer y episodios depresivos previos.

Antecedentes personales: primogénito en una fratria de 2 hermanos. Buena relación con su hermana 2 años menor que él, con la que suele pasar gran parte del día, teniendo discusiones sólo ocasionalmente con ella. Vive con ambos progenitores y su hermana.

Antecedentes psiquiátricos: personalidad premórbida. Los padres manifiestan que siempre fue un niño introvertido, solitario y muy distraído; era necesario repetirle constantemente sus obligaciones para que las cumpliera y necesitaba supervisión en mayor grado que su hermana menor. Nunca mostró conducta oposicionista o fóbica ante diferentes actividades (ir a la escuela y jugar con otros niños). Siempre mostró poco interés por las actividades grupales y por relacionarse con los demás. En la primera infancia tenía amigos y buena relación con grupo de pares, aunque mostraba gran interés por actividades en solitario. Con el paso de los años, sus relaciones interpersonales se fueron reduciendo debido a su falta de interés por interaccionar con los compañeros.

Desde la infancia presenta dificultades en la interacción social, tendencia al aislamiento y contacto visual parcial; no llegaba a tener un funcionamiento normal. No problemas de conducta. No pataletas. Infecciones agudas de repetición. Inicio de su escolarización a los 3 años.

A la edad de 5 años se detecta un déficit atencional con interferencia en casa y escuela. Además, dificultades en el lenguaje, cálculo, razonamiento y resolución de problemas.

A los 8 años su familia cambia de domicilio a otra comunidad autónoma –por motivos laborales– manteniendo sus dificultades académicas en el nuevo centro de escolarización.

En 2005 (a la edad de 9 años), es diagnosticado por un neuropediatra de TDAH de predominio inatento por lo que se le pautan –de manera sucesiva– distintos tratamientos específicos que fueron inefectivos: metilfenidato y atomoxetina. Se realizó WISC–R con resultados de CI de 91 (componente verbal: 96 y manipulativo: 88). Se le realizó estudio genético descartándose alteraciones.

Desde los 16 años, los padres describen un empeoramiento en sus relaciones personales (mayor aislamiento), en el rendimiento académico y en el funcionamiento en casa. Describen un aumento de su inatención, llegando a apreciarse una pérdida de habilidades antes aprendidas, describen desorganización del pensamiento y deterioro del lenguaje (aumento de latencia de la respuesta dificultades para la abstracción, peor escritura y discurso monótono).

El paciente verbaliza cogniciones acerca de que tiene capacidades especiales (habilidades para la lucha y capacidad de ser inmortal), impresionando de ideas megalomaníacas bizarras y extravagantes. Además, se solapa angustia secundaria a algunos pensamientos recurrentes como p. ej., “cuál es la diferencia entre estar tenso y ansioso” o “la punta de un bolígrafo no será realmente plana”, reconociendo que estos pensamientos

lo distraían de sus estudios y no los podía controlar. También describen conductas obsesivas aisladas (en concreto: lavarse muchas veces los dientes, emplear mucho tiempo en la ducha o ver los mismos programas de televisión). Es valorado nuevamente por el neuropediatra diagnosticándole de síndrome de Asperger y se mantiene el diagnóstico de TDAH.

En el centro escolar donde estudiaba, emiten un informe describiendo deterioro marcado de habilidades, con peores resultados en las pruebas psicométricas que en las realizadas a los 9 años. Finalmente, repite 3º de la ESO perdiendo por completo el contacto con su grupo de amigos (quienes siempre tomaban la iniciativa para quedar).

Se añade empeoramiento anímico reactivo a pérdida de la funcionalidad. Se inicia seguimiento desde la asociación de pacientes con síndrome de Asperger teniendo mala adaptación. Desde el Centro de Salud Mental, fundamentalmente el manejo es psicológico con visitas esporádicas con su psiquiatra de zona. Se prescribe clomipramina 75 mg (0-0-1) por clínica depresiva, no presentando mejoría clínica. Se suman síntomas como enlentecimiento psicomotriz, sequedad de boca y retención urinaria. Dada la mala evolución clínica, los padres deciden mantener un seguimiento por el ámbito privado (edad del paciente 18 años). Se prescriben diferentes antidepresivos (como sertralina y paroxetina) y antipsicóticos atípicos a dosis bajas (aripripazol, ziprasidona y quetiapina). Los padres refieren mala tolerancia a estos medicamentos, aunque impresiona más bien los síntomas que se van solapando a la enfermedad y que no responden al tratamiento (como p. ej., alteraciones sensoperceptivas).

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA EN URGENCIAS

Unos días antes de acudir a Urgencias, realizó un gesto autolítico (ingesta medicamentosa) por lo cual fue remitido por su psiquiatría habitual para hospitalización ante el riesgo de autolisis.

En la exploración de Urgencias, el paciente se encontraba consciente y orientado, con aspecto cuidado y contacto visual parcial. Actitud pueril.

Estado bradipsíquico, latencia de respuesta aumentada, discurso pobre simple y con respuestas monosilábicas.

Refiere presentar importante ansiedad flotante y sentimiento de hastío vital, verbalizando ideas pasivas de muerte y refiere tristeza de forma simple, llegando a referir que ha perdido sus “habilidades de lucha”. No realiza crítica del gesto autolítico realizado unos días atrás. Dada la ideación autolítica en el contexto de un trastorno psicótico se decide su ingreso e inicio de un nuevo tratamiento con olanzapina 5 mg (1-0-1) y diazepam 10 mg (1-1-1).

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA DURANTE EL INGRESO

Persiste la actitud pueril pero colaborador a lo largo del ingreso. Enlentecimiento motor evidente, facies inexpresiva sin alteraciones motoras. Ensimismamiento y paraproxesia (se distrae fácilmente con pequeños estímulos). Contacto pobre con poca resonancia afectiva.

Discurso pobre con marcado aumento en la latencia de respuesta, alteraciones formales del pensamiento (bloqueos discurso vago y vacío de contenido llegando a constituirse en evidente alogia), con di cultades en la compresión de órdenes sencillas, siendo necesario repetir la misma pregunta varias veces.

Ideas extrañas de tinte megalomaníaco que impresiona de ideas delirantes. Presencia de ideas de minusvalía secundarias a la pérdida de la funcionalidad.

Al inicio del ingreso se aprecia ánimo caracterizado por una marcada angustia y decaimiento ánimo subjetivo, expresados con afecto muy embotado. Aunque no re ere alteraciones sensopercetivas, la impresión es que sí ha presentado –antes y durante el ingreso– de actividad alucinatoria; si bien se aprecian mecanismos de racionalización al respecto de estos síntomas describiéndolos como ideas recurrentes en lugar de alteraciones sensoperceptivas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma, RMN cerebral, electroencefalograma, analíticas básicas (bioquímima, hemograma, colinesterasa).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial: TDAH, coeficiente intelectual en el límite inferior, trastorno específico del lenguaje y el cálculo.

Con 21 años, se encuentra diagnosticado de TDAH y síndrome de Asperger.

TRATAMIENTO

Tras 10 días de tratamiento con olanzapina, diazepam y desvenlafaxina, no se apreció una mejoría clínica, persistiendo la ideación autolítica y la marcada desorganización conceptual. Por ello, se decide sustituir progresivamente olanzapina por clozapina (tras realizar un electrocardiograma y hemogramas basales previos al tratamiento, y, posteriormente, hemogramas semanales tras la instauración del fármaco).

A los 20 días de ingreso, se decide iniciar terapia electroconvulsiva (TEC) por falta de respuesta y sintomatología grave, ya mencionada.

Después de 45 días de tratamiento con clozapina (dosis actual de 100-0-200) y 12 sesiones de TEC programadas intercaladas con permisos a su domicilio, el paciente presenta mejoría evidente: menor latencia de respuesta y mejor contacto durante la entrevista. También, hubo una discreta mejoría en el contenido del discurso aunque continúa manteniéndose simple y empobrecido, comprende más fácilmente lo que se le dice y puede explicar mejor sus pensamientos, miedos y preguntas; pudiendo –en algunas ocasiones– describir claramente las pseudoalucinaciones auditivas (voces que le dice que no va a mejorar) que le generan incomodidad, psicológico intenso con ideas de minusvalía. La intensidad y frecuencia de la escucha de voces se atenúa significativamente durante el ingreso.

De manera muy lenta y progresiva va disminuyendo la intensidad del embotamiento afectivo, apreciándose reacciones esporádicas de tristeza reactiva a su deterioro funcional y episodios de intensa angustia que cada vez son menos frecuentes e intensas. Disminuye la ansiedad flotante. Comprende de forma adecuada las causas de su enfermedad, las opciones de tratamiento y la posibilidad de mejoría clínica. Desaparecen las ideas de muerte, en la medida en que el ánimo va mejorando y desaparece la desesperanza. Se muestra colaborador con la toma de la medicación.

Se decide dar el alta y continuar manejo ambulatorio por parte de su psiquiatra habitual, estando pendiente de su admisión en la UME Padre Jofre (recurso solicitado durante su estancia hospitalaria para trabajar la recuperación funcional y autonomía personal).

Tratamiento farmacológico al alta: clozapina (100-0-200), clonazepam 2 mg (0-1-1).

CONCLUSIÓN

Impresiona de una psicosis de inicio temprano, que por sus características clínicas, el curso evolutivo de varios años y la marcada pérdida de la funcionalidad que ha generado en el paciente, podría corresponderse con una esquizofrenia.

Además, no pueden descartarse como trastornos comórbidos –presentes desde la infancia– un trastorno específico del lenguaje y del cálculo sobre un cociente intelectual en el límite inferior de la normalidad (según la escala WISC-R).

BIBLIOGRAFÍA

- KAPLAN. Curso online teórico-práctico de Manejo de Clozapina. Certificación del curso emitida por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries.

Caso 7

Jesús-Soler S, Narvarte-Moraza O, García-Orozco JJ

DESCRIPCIÓN

Se trata de un paciente varón de 36 años con diagnóstico de esquizofrenia resistente que ingresa en la Unidad de Agudos de Psiquiatría por reagudización de clínica psicótica productiva y elevado riesgo de autolisis.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: buen soporte familiar, vive con sus padres y con su hermana (tiene una sobrina de 10 meses). Presentó retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo (habla, marcha, control de esfínteres). Fue un niño pasivo con escasa respuesta a estímulos, retraído, tímido y solitario. Sufrió terrores nocturnos (EEG sin hallazgos patológicos). Tuvo un buen rendimiento académico, pero tuvo dificultad para interaccionar con sus iguales (escasas habilidades sociales). Inició la licenciatura de Geografía e Historia. Abandonó los estudios tras el debut de la enfermedad (2004). Acude a un centro de rehabilitación e integración social desde 2006.

Antecedentes médico-quirúrgicos: sin antecedentes conocidos de alergias medicamentosas. No presenta otras enfermedades médicas de interés ni intervenciones quirúrgicas destacadas, no padece hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 ni dislipemia.

Se realiza un seguimiento en el servicio de Neurología por epilepsia iatrogénica secundaria a clozapina en tratamiento con brivaracetam.

Hábitos tóxicos: antecedentes de abuso de cafeína (café y Coca-Cola).

Antecedentes psiquiátricos: los primeros síntomas comenzaron a los 16 años, cuando su madre advirtió cambios en su conducta con sintomatología predominante de irritabilidad, que fueron atribuidos a la adolescencia.

El primer contacto con Salud Mental fue en febrero de 2004. Fue remitido por su médico de cabecera con la sospecha diagnóstica de "psicosis": conducta extraña y ensimismamiento con gesticulaciones constantes soliloquios y risas inmotivadas, así como tendencia a la heteroagresividad hacia objetos. Presentó sintomatología productiva en forma de ideas delirantes de perjuicio, poco estructuradas, centradas en una creencia extraña de "puertas psíquicas a través de las cuales le pueden manipular y vidas paralelas".

Estuvo en tratamiento, tanto en monoterapia como politerapia, con los siguientes fármacos: olanzapina, quetiapina, risperidona, amisulprida, ziprasidona, aripiprazol, fluoxetina y fluvoxamina. La cumplimentación fue adecuada. Ingresó en 4 ocasiones en la Unidad de Agudos de Psiquiatría (en 2013, 2014, 2015 y 2016). Durante su evolución predominó de base una sintomatología negativa con la presencia crónica fluctuante en intensidad y repercusión emocional y conductual de sintomatología productiva (alucinaciones auditivas, verbales, egodistónicas e ideas delirantes de perjuicio) y unos síntomas obsesivo-compulsivos que adquirieron el rango diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo, actualmente en remisión.

Ante la falta de respuesta terapéutica, se inició el tratamiento en 2015 con terapia electroconvulsiva con una respuesta inicial favorable, aunque no mantenida, introduciéndose la clozapina ese mismo año.

TESTS

En mayo de 2015, se realizó una TAC cerebral de protocolo previa a la realización de TEC. No se encontraron lesiones ocupantes de espacio (LOEs) ni otros hallazgos significativos.

En febrero de 2016, se practicó una RMN cerebral para descartar epilepsia secundaria a alteraciones estructurales, dada la presencia de crisis comiciales tónico-clónicas generalizadas. No presentó alteraciones morfológicas ni de intensidad de señal significativas en parénquima cerebral, cerebeloso o tronco encefálico. No se evidenciaron lesiones isquémicas agudas/subagudas, colecciones hemáticas intracraneales ni lesiones ocupantes de espacio.

Al inicio del ingreso, mayo de 2017, se realizó una bioquímica general y un hemograma de protocolo. Como hallazgos únicamente destacan: colesterol 243 mg/dl y LDL 167 mg/dl. También se le piden niveles de colinesterasas previamente al comienzo de las sesiones de TEC, siendo el resultado de 11315 mU/ml, es decir, dentro del rango de normalidad, pero cerca del límite superior (11500 mU/ml).

El paciente presenta síntomas productivos activos (alteraciones sensoperceptivas en forma de alucinaciones en segunda y tercera persona imperativas, de contenido egodistónico) con importante repercusión emocional (elevados sentimientos de temor y culpa), conductual (requiere contención mecánica en varias ocasiones por la intensidad de los síntomas psicóticos) y riesgo autolítico (varias tentativas suicidas en el contexto de la reagudización psicótica), además de fenómenos de control y difusión del pensamiento. Durante el ingreso para el control sintomático se realiza un reajuste farmacológico: se aumentan las dosis de clozapina y quetiapina y se añade amisulprida. Además, se aplica TEC con un número total de 10 sesiones y una carga de 503 2 mC.

Ante el hallazgo de hipercolesterolemia en la analítica se añade también el tratamiento con estatinas.

Cerca del final del ingreso, se le pide un hemograma de seguimiento, mostrando nuevamente unos niveles y porcentajes adecuados para las tres series hemáticas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En el momento actual de la evolución de la enfermedad, el diagnóstico es el de esquizofrenia (F20.9), según criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V). A nivel psicopatológico, cabe destacar por sus implicaciones en el tratamiento que se trata de una esquizofrenia resistente. Tenemos los siguientes especificadores al comienzo del ingreso:

- Episodios múltiples actualmente en episodio agudo.
- Gravedad actual (alucinaciones), cuatro al final del ingreso contamos con estos especificadores:
  - Episodios múltiples actualmente en remisión parcial.
  - Gravedad actual: 2 alucinaciones. No existen otras alternativas en el diagnóstico diferencial que planteen una mejor comprensión nosológica.

En resumen, se trata de un paciente con esquizofrenia resistente de mala evolución con síntomas psicóticos activos que conllevan a un elevado riesgo de autolisis.

TRATAMIENTO

El tratamiento al comienzo del ingreso es:

- Clozapina (mg): 100-125-200.
- Quetiapina (mg): 0-25-100.

- Lorazepam (mg): 0-0-1.
- Citalopram (mg): 20-0-0.
- Brivaracetam (mg): 50-0-50.

Al finalizar el ingreso dejamos el siguiente tratamiento:

- Clozapina (mg): 125-150-275.
- Amisulprida (mg): 400-400-400.
- Quetiapina (mg): 200-200-200 (+1 comprimido extra de rescate).
- Biperideno (mg): 1-0-1.
- Diazepam (mg): 5-5-5.
- Citalopram (mg): 20-0-0.
- Brivaracetam (mg): 50-0-50.
- Simvastatina (mg): 0-0-20.

Actualmente, está en tratamiento con polifarmacia (clozapina y amisulprida) más TEC en régimen agudo y de continuación (mantenimiento).

La mejoría clínica se objetiva a partir del mes de ingreso. Al alta, se deriva al paciente a Unidad de Media Estancia para consolidar dicha mejoría

CONCLUSIÓN

El concepto de esquizofrenia resistente o refractaria más aceptado por la Comunidad Científica viene dado por el cumplimiento de los criterios establecidos por Kane[1].

El porcentaje de pacientes con esquizofrenia que consideramos como esquizofrénicos resistentes varía entre el 30 y el 60%, según si consideramos población hospitalaria[2] o población comunitaria[3], respectivamente. Se trata, por tanto, de una entidad de elevada importancia en la práctica clínica diaria. De los pacientes diagnosticados con esquizofrenia, el 20% tiene al menos un intento autolítico durante su vida y un 5-6% fallecen por suicidio consumado. La conducta suicida, en ocasiones, es secundaria a alucinaciones imperativas auto o heteroagresivas[4].

La clozapina es un antipsicótico atípico de demostrado efecto, tanto en el tratamiento de la esquizofrenia resistente[5-6] como en el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos con riesgo autolítico significativo[7-8]. Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes que también son resistentes al tratamiento con clozapina en monoterapia, por lo que se han estudiado diferentes formas de potenciación terapéutica[9]. En estos casos, se ha demostrado la efectividad de dos estrategias específicas: la combinación de clozapina con TEC[10] y la combinación de clozapina con amisulprida[11]. En el primer caso se explica por un efecto sinérgico sobre varios sistemas de neurotransmisores[12] además de un aumento de la permeabilidad de la barrera hematopoyética a clozapina tras la TEC[13]. En el segundo caso se hipotetiza que se debe al efecto complementario de amisulprida producido por su perfil de bloqueo dopaminérgico D2/D3 receptores hacia los que la clozapina se une con escasa afinidad[11].

No se ha encontrado en la revisión planteada para este caso clínico ninguna evidencia publicada de la efectividad de la triple combinación entre clozapina, amisulprida y TEC. Sugerimos, dada la mejoría clínica registrada del paciente, esta posible estrategia ante pacientes con esquizofrenia resistente y elevado riesgo autolítico. Planteamos la realización de futuros ensayos clínicos para el contraste de esta hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry. 1988 Sep;45(9):789–96.
2. Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bacchetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. Psychiatr Serv. 1995 Aug;46(8):801–6.
3. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L. Clozapine eligibility among state hospital patients. Schizophr Bull. 1996;22(1):15–25.
4. Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. Indian J Psychiatry. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2013 Jul;55(3):220–3.
5. AEMPS. Ficha técnica Nemea [Internet]. Available from: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71566/71566_ft.pdf
6. Lieberman JA, Kane JM, Johns CA. Clozapine: guidelines for clinical management. J Clin Psychiatry. 1989 Sep;50(9):329–38.
7. Kerwin RW, Bolonna AA. Is clozapine antisuicidal? Expert Rev Neurother. 2004 Mar 10;4(2):187–90.
8. Duggan A, Warner J, Knapp M, Kerwin R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. Br J Psychiatry. 2003 Jun;182:505–8.
9. Vayısoğlu S, Anıl Yağcıoğlu E. [Augmentation strategies in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment]. Turk Psikiyatri Derg. 2014;25(3):201–11.
10. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, Malhotra AK, *et al.* Electroconvulsive Therapy Augmentation in Clozapine-Resistant Schizophrenia: A Prospective, Randomized Study. Am J Psychiatry. 2015 Jan;172(1):52–8.
11. Zink M, Knopf U, Henn FA, Thome J. Combination of Clozapine and Amisulpride in Treatment-Resistant Schizophrenia - Case Reports and Review of the Literature. Pharmacopsychiatry. 2004 Jan;37(1):26–31.
12. Newman ME, Gur E, Shapira B, Lerer B. Neurochemical Mechanisms of Action of ECS. J ECT. 1998 Sep 14(3):153–71.
13. Fink M. ECT and Clozapine in Schizophrenia. The journal of ECT. 1998: 14(4):223-226.

Caso 8

Canseco Navarro MA

DESCRIPCIÓN

Paciente de 21 años, derivado para ingreso en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica por ideación autolítica en contexto de cuadro psicótico a estudio.

ANTECEDENTES

Antecedentes médicos: RAM: cefuroxima y claritromicina. Púrpura anafilactoide por claritromicina (35 meses). Efectos secundarios con clomipramina (retención urinaria y sequedad de boca).

Antecedentes psiquiátricos: en escuela ensimismado, despistado y en casa alegre. No pataletas. Desde la primera infancia presenta dificultades en la interacción social (no impresiona de trastorno fóbico). Tendencia al aislamiento y al contacto visual parcial, no llega a tener un funcionamiento normal.

A la edad de 5 años, se detecta un déficit de atención con interferencia en casa y escuela. Se detectan dificultades académicas en el aprendizaje del lenguaje, cálculo razonamiento, resumen y resolución de problemas.

A los 9 años, inicia seguimiento por neuropediatra con diagnóstico de TDAH, inatento en tratamiento con metilfenidato y atomoxetina, sin mejoría clínica. Se le pasa un WISC-R con resultado de CI de 91 (verbal: 96, manipulativo: 88, diferencias no significativas).

Estudio genético sin alteraciones y RMN normal.

Desde los 16 años, empeoramiento con pérdida del contacto ocular, ensimismamiento mayor con desorganización del pensamiento y progresiva dificultad por comprender el discurso del paciente, latencia de respuesta, peor escritura, discurso monótono, dificultades en abstracción (chistes y bromas).

Verbalización de cogniciones particulares sobre sus capacidades y poderes y “habilidades de lucha”, llegando a referir que puede ser inmortal, además de comentarios extravagantes (ideas bizarras) y alguna conducta obsesiva aislada (pasaba mucho tiempo en la ducha y se limpiaba en exceso los dientes).

Desde entonces, empeora el rendimiento académico proponiéndose a los padres una adaptación curricular.

Finalmente, repite 3º de la ESO. A nivel social, pierde por completo el contacto con el grupo de iguales (hasta entonces habían tomado siempre la iniciativa los amigos).

Se suma empeoramiento anímico, probablemente reactivo a pérdida de funcionalidad. En centro escolar emiten informe donde se describe deterioro de habilidades previas y ya deficitarias con peores resultados en pruebas psicométicas que en la evaluación previa a los 9 años.

A los 16 años, pasa de Neuropediatría a Centro de Salud Mental, con sospecha de síndrome de Asperger, remitiéndolo para confirmar el diagnóstico al mismo gabinete psicológico que le diagnosticó la inatención a los 9 años, manteniéndose los dos diagnósticos.

Desde ese momento, acude a la asociación de pacientes con Asperger con mala adaptación y se programa seguimiento en Salud Mental, fundamentalmente por Psicología, y contactos ocasionales con psiquiatras de zona quienes prescriben, a los 17 años, un antidepresivo.

A partir de los 18 años, acude a sucesivos psiquiatras del ámbito privado.

La evolución del cuadro es tórpida. En los últimos meses se solapa ocasional hostilidad.

Se ensayan distintos tratamientos con escasa respuesta, tanto antidepresivos como antipsicóticos atípicos.

Ingresa en la UHP del Hospital General con 21 años por cuadro de ansiedad, decaimiento anímico, desesperanza e ideas de muerte en el contexto de un trastorno psicótico a estudio.

Nula respuesta a tratamientos farmacológicos previos a nivel ambulatorio.

Finalmente llega a perpetrar un gesto autolítico (ingesta medicamentosa), por lo que es derivado para ingreso.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Al principio del ingreso, muy angustiado pero con marcado embotamiento afectivo. Esta angustia desaparece rápidamente.

En las sucesivas entrevistas, se aprecia actitud colaboradora, enlentecimiento psicomotor evidente, sin inquietud ni alteraciones motoras. Ensimismamiento y paraprosexia. El contacto es pobre, con escasa resonancia afectiva. Lenguaje muy empobrecido con llamativa latencia de respuesta. Discurso caracterizado por alteraciones formales del pensamiento: bloqueos, alogia muy evidente (discurso vago y vacío de contenido), con dificultades en la comprensión de instrucciones sencillas. La afectación cognitiva es, al menos, una de las áreas más deterioradas del paciente. En cuanto al contenido del pensamiento, presenta de manera aislada ideas extrañas y de tinte megalomaníaco que impresionan de delirantes (poderes de lucha), y también se aprecian ideas sobrevaloradas de minusvalía, congruentes con un decaimiento anímico secundario a la pérdida de su salud mental; con ideas desiderativas de muerte congruentes.

A pesar de que la sensación subjetiva es de decaimiento anímico, lo que se aprecia en las entrevistas es un llamativo afecto embotado.

Ha presentado alteraciones sensoperceptivas en los últimos años aunque, posteriormente, ha elaborado una explicación del fenómeno como pensamientos (impresiones), probablemente hay subyacente un mecanismo defensivo de racionalización.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Durante su estancia hospitalaria se completa el estudio con analítica completa incluyendo serologías, estudio de anemias, hemograma, bioquímica y hemostasia, con resultados dentro de la normalidad.

ECG dentro de la normalidad.

También se practica EEG y RMN cerebral sin objetivarse hallazgos patológicos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Dada las dificultades presentadas en el aprendizaje durante la infancia, se planteó en un principio el diagnóstico de TDAH inatento.

Ante la progresión del cuadro, mayor deterioro y las dificultades académicas observadas, se replanteó posteriormente dicho diagnóstico llegándose a pensar en posible trastorno del desarrollo tipo Asperger.

De este caso llama la atención la brusquedad semiológica y clínica acontecida a los 16 años donde, no solamente permanece la anterior sintomatología y aparición de clínica susceptible con síntomas psicóticos, sino que también aparece lo que podría considerarse regresión cognitiva (pérdida de funciones ejecutivas adquiridas previamente).

En este punto cabría plantearse patologías tipo síndrome de Rett, o bien trastorno psicótico crónico de inicio en la infancia.

Finalmente, en este caso, aunque en principio no presente lo que se conoce como "sintomatología de primer rango de esquizofrenia", sí que cabe destacar la pérdida de funcionamiento, afectación cognitiva, pérdida de habilidades y, en definitiva, sintomatología defectual/residual, lo que nos debería plantear que estamos ante un cuadro psicótico crónico de presentación atípica.

El diagnóstico final es de esquizofrenia hebefrénica.

TRATAMIENTO

Se decide instauración de antidepresivo con buena tolerancia y mejoría anímica.

Ante el fracaso con antipsicóticos previos, se decide instaurar clozapina y, posteriormente, TEC.

Durante el ascenso progresivo de tratamiento con clozapina, se monitoriza hemograma, hemostasia y bioquímica incluyendo troponinas y CPKs sin observarse alteraciones significativas.

El paciente presenta mejoría progresiva, mejorando el contacto y el embotamiento, aunque persisten las dificultades cognitivas, el lenguaje empobrecido y las ideas aisladas de características fantásticas sin repercusión conductual.

Desaparece la clínica ansiosa y la ideación autolítica. Se mantienen las conductas ajustadas durante los permisos y colabora con el tratamiento.

Se decide remisión a Unidad de Media Estancia para proseguir con tratamiento farmacológico, trabajar conciencia de enfermedad, mejorar habilidades sociales y autonomía personal, rehabilitación cognitiva, recuperación del deporte y actividades de ocio y orientación vocacional (adaptada a nivel de recuperación).

Tratamiento final: desvenlafaxina 100 mg 1c al día y clozapina 300 mg al día.

CONCLUSIÓN

Cabe destacar que, ante las malas respuestas, se probaron y combinaron varios antipsicóticos hasta agotar las alternativas.

Finalmente, se introdujo tratamiento con clozapina mejorando parcialmente la sintomatología, pues se trataba de un cuadro muy evolucionado y con predominio de afectación cognitiva.

Aunque el número de casos de esquizofrenias resistentes a tratamiento con clozapina es escaso, normalmente está supeditado a los casos más graves y es necesario plantearse la combinación de la misma con otras terapias como por ejemplo la TEC. En estos casos, es recomendable sesiones cortas y repetidas para intentar aumentar la eficacia.

Este caso nos debería recordar el uso de clozapina de inicio ante aquellos cuadros atípicos con evolución tórpida, mala respuesta y cuya impresión clínica, desde un inicio, sea de gravedad y de mal pronóstico. Y para ello resulta fundamental, desde un principio, el replanteamiento diagnóstico inicial y un diagnóstico diferencial.

BIBLIOGRAFÍA

- Bathia SC, Bathia SK, Gupta S. Concurrent administration of clozapine and TEC: a successful therapeutic strategy for a patient with treatment-resistant schizophrenia. Journal of Electroconvulsive Therapy. 1998;14:280-3.
- Kales H, Dequardo JR, Tandon R. Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment resistant schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1999;23:54756.
- James DV, Gray NS. Elective combined electroconvulsive and clozapine therapy. Int Clin Psychopharmacol. 1999;14:62-9.
- José Antonio García de la Concha Delgado, Sebastián Serrano Muñoz y Elena García-Ligero del Rincón. Abordaje farmacológico de las esquizofrenias resistentes a clozapina. A propósito de un caso. Psiq Biol. 2007;14(1):1-6.
- Kranzler HN, Kester HM, Gerbino-Rosen G, Kumra S. Treatment refractory schizophrenia in children and adolescents: An update on clozapine and other pharmacologic interventions. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2006; 15:35–159.
- Espiño Díaz I, Ramos Ríos R. Actualización en esquizofrenia ultrarresistente a tratamiento. Adamed.

2

MÁS ALLÁ DE LA ESQUIZOFRENIA REFRACTARIA

PARTE I

1. ESQUIZOFRENIA Y RIESGO SUICIDA

Caso 1

Cano Ruiz P, Gómez Peinado A, Cañas Fraile S, Martínez Carrascosa A, García Moreno C, Sánchez García MD

La incidencia de conductas agresivas y conductas suicidas es mayor entre las personas con trastornos mentales que entre las personas sin estos trastornos y, de especial relevancia, en la esquizofrenia siendo el suicidio una causa importante de mortalidad prematura.

Este fenómeno representa un riesgo para el bienestar de los pacientes, sus familias y la sociedad. La evidencia de la reducción del riesgo suicida con tratamiento psicofarmacológico es limitada pero los datos emergentes sugieren tal efecto con el uso algunos antipsicóticos, en concreto con clozapina.

DESCRIPCIÓN

Varón de 40 años inicia seguimiento en Salud Mental en octubre de 1996, fecha en la que el paciente precisa de su primer ingreso judicial en la Unidad de Salud Mental de Agudos por síntomas psicóticos tras el que se diagnóstica esquizofrenia desorganizada.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero y sin hijos. Sin antecedentes médicos de interés.

Antecedentes médicos: sin interés.

Antecedentes psiquiátricos: durante los 5 años posteriores al diagnóstico, precisó de varios ajustes de tratamiento psicofarmacológico y de hasta un total de 4 ingresos, tres de ellos motivados por intentos autolíticos mediante precipitación.

En estos años, el paciente mostraba desorganización conductual importante, fenómenos de automatismo mental con difusión del pensamiento e ideación delirante de contenido místico-religioso en intensidad variable con traducción conductual y afectiva ocasional. Asociado a sintomatología defectual.

Pese a la introducción y combinación de diferentes antipsicóticos a dosis máximas y supervisión del tratamiento, se obtuvo una escasa respuesta. La evolución tendía a la cronicidad y a la recaída.

TESTS

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica general: hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, sin hallazgos significativos.

TAC craneal: fosa posterior; cuarto ventrículo de tamaño y morfología normales centrado en línea media. No se objetivan alteraciones densitométricas en tronco cerebral ni en ambos hemisferios cerebelosos. Cisternas basales libres y simétricas. Región supratentorial; sistema ventricular de tamaño normal sin asimetrías en los ventrículos laterales. No se objetivan alteraciones parenquimatosas en ambos hemisferios cerebrales ni en ganglios basales. No existen alteraciones en el patrón de surcos corticales ni en el espacio extraaxial.

El resto del estudio no presenta otros hallazgos patológicos. TC craneal dentro de límites normales.

EEG: se realiza según técnica convencional, registro mediante electrodos de superficie siguiendo el sistema 10-20 y, simultáneamente, el ECG / Resp toraco-abdominal en situación de reposo relativo y con diferentes activaciones de hiperventilación y estimulación luminosa intermitente.

El estudio EEG muestra, sobre una actividad bioeléctrica cerebral de fondo normal, la existencia de algunas anomalías focales intercríticas, brotes de actividades delta-theta de breve duración, sobre áreas fronto-temporales sin potencial epileptógeno asociado y cuya persistencia es de carácter leve. Hallazgos que son de tipo inespecífico.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Durante el primer ingreso hospitalario se realizó diagnóstico diferencial de esquizofrenia con otros trastornos psicóticos (tanto debidos a enfermedad médica como inducidos por sustancias) y trastornos afectivos.

Desde el inicio, la clínica que predominaba eran la desorganización conductual, ideas delirantes y fenómenos de disfusión del pensamiento.

Diagnóstico: esquizofrenia desorganizada (F. 20.1 de la CIE-10).

TRATAMIENTO

En su último ingreso, en el año 2001, ante la deficiente respuesta obtenida con diferentes neurolépticos (olanzapina, risperidona, ziprasidona, haloperidol) y la baja adherencia al tratamiento, se decidió instaurar tratamiento con clozapina a dosis de 300 mg/día, lográndose su estabilización clínica.

Tras introducción de clozapina, se obtuvo remisión sintomática completa y estabilización.

No ha precisado de nuevos ingresos hospitalarios ni de atenciones por Urgencias, manteniéndose monoterapia antipsicótica.

EVOLUCIÓN

Durante el seguimiento se han realizado controles hematológicos seriados sin observarse alteraciones.

Actualmente se mantiene estabilizado y con ausencia de síntomas de carácter psicótico, acude al centro de Rehabilitación Psicosocial y mantiene buena adherencia al tratamiento.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg 1-0-1, clozapina 25 mg 0-0-1.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con esquizofrenia presentan un riesgo de suicidio 8,5 veces mayor que la población general.

Estos pacientes comparten algunos factores de riesgo con la población general (como ser hombre, soltero, desempleado, vivir solo o estar aislado socialmente) y presentan además otros específicos como son los factores psicopatológicos, algunos firmemente establecidos como la depresión y la desesperanza y, otros, más controvertidos como los síntomas psicóticos y negativos. Otros factores de riesgo asociados a la esquizofrenia serían el hecho de ser joven, haber sufrido numerosas recaídas con alto número de ingresos psiquiátricos, asociar deterioro social, laboral y sexual por la enfermedad o la baja adherencia al tratamiento.

La relación entre el uso de antipsicóticos y la conducta suicida, aunque fue inicialmente motivo de controversia, ha quedado claramente desechada y, por el contrario, la adherencia al tratamiento ha sido claramente establecida como un factor protector.

La evidencia científica sobre la capacidad o reducción del riesgo suicida con tratamiento psicofarmacológico es limitada. Algunos trabajos como el de Johnson *et al.* (1983) o los realizados con los antipsicóticos atípicos, demuestran que los antipsicóticos pueden reducir el riesgo de suicidio.

Dentro de los antipsicóticos, clozapina destaca por encima del resto, puesto que origina una disminución del riesgo de suicidio de hasta el 85% entre estos pacientes siendo el único fármaco en la actualidad con indicación en el tratamiento de la conducta suicida asociada a la esquizofrenia.

Múltiples estudios coinciden en señalar el antecedente de intentos de suicidio en la historia previa del paciente como uno de los factores de riesgo que predice con más claridad la posibilidad de un futuro suicidio consumado.

Asimismo, la existencia de trastornos psiquiátricos es otro de los principales factores de riesgo de suicidio.

Clozapina y litio han demostrado un efecto protector sobre el suicidio en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, respectivamente. En cualquier caso, en los pacientes con trastornos mentales y riesgo de suicidio, debe asegurarse una continuidad de cuidados y de asistencia así como un tratamiento correcto que incluya la verificación del cumplimiento farmacológico a dosis plenas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ayuso-Mateos JL, Baca-García E, Bobes J, Giner J, Giner L, Pérez V, Grupo Recoms. Recomendaciones preventivas y manejo del comportamiento suicida en España. Revista de Psiquiatría y Salud Mental 2012; 5(1): 8-23.
- Citrome L, Volavka J. The psychopharmacology of violence: making sensible decisions. CNS spectrums 2014; 19(5): 411-418.

- Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. Schizophrenia research 2005; 73(2): 139-145.
- Jagodic HK, Agius M, Pregelj P. Psychopharmacotherapy prescription and suicidal behaviour. Psychiatr Danub 2013; 25(S2): S324-8.
- Victoroff J, Coburn K, Reeve A, Sampson S, Shillcutt S. Pharmacological management of persistent hostility and aggression in persons with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences 2014; 26(4): 283-312.

Caso 2

Martínez Carrascosa A, García Moreno C, Sánchez García MD, Cano Ruiz P, Gómez Peinado A, Cañas Fraile S

DESCRIPCIÓN

Se describe el caso de un paciente de 40 años, soltero y sin hijos que convive con su madre debido a que su padre falleció 6 años antes de su primer ingreso en la Unidad de Hospitalización Breve.

ANTECEDENTES

Antecedentes psiquiátricos: en el primer ingreso en la UHB el paciente refería que su padre fallecido le había robado su ser y su alma: "era un listo y me metió al demonio". Creía que tenía el don de curar el alma, además escuchaba la voz de su padre que le decía que se suicidara, por lo que realizo una tentativa de suicidio.

En este momento se encontraba aislado, sin salir del domicilio, por sentirse saturado, escribiendo en una libreta sobre el demonio y sin mantener relaciones con familia ni amigos. Añadiéndose a esto, el descuido del aseo personal, así como de la alimentación, con grandes dificultades para el descanso nocturno y episodios de agresividad, con empeoramiento progresivo de toda esta situación.

Tras el alta, se inició seguimiento en el programa de Primeros Episodios Psicóticos donde se detectó la persistencia de sintomatología psicótica a la que se añadía clínica depresiva e ideación autolítica. Con ajustes de tratamiento, se logró la mejoría de la clínica tanto psicótica como afectiva sin conseguir la remisión total.

Se detectó un periodo de psicosis de más de 5 años de evolución no tratada, previa a este primer ingreso. Se realizó derivación al Centro de Rehabilitación Psicosocial y Laboral, con la intención de estabilización de la clínica presente, a pesar de esto, pasados unos meses se produjo un incremento de la clínica psicótica con importante obsesividad, a pesar de la correcta toma de la medicación y del seguimiento en consultas externas. Por lo que se realizaron de nuevo ajustes de tratamiento sin llegar a conseguir la desaparición de las alucinaciones auditivas egodistónicas de tipo imperativo con elevada angustia psicótica y, además, se estaba produciendo un abuso importante de benzodiacepinas con tolerancia al efecto ansiolítico de estas.

ENFERMEDAD ACTUAL

Debido a la persistencia de la sintomatología y la escasa eficacia terapéutica tras pruebas de diferentes antipsicóticos a dosis plenas y en combinación (paliperidona, aripiprazol, olanzapina), se decidió proponer al paciente la introducción de clozapina que este aceptó. Se realizó nuevo ingreso en Unidad de Hospitalización Breve para retirada de benzodiacepinas e iniciar el tratamiento con clozapina.

Con titulación progresiva de dosis de clozapina, se consiguió una remisión parcial de la clínica productiva con mejoría a nivel conductual y afectivo, así como la desaparición de la ideación autolítica. Esta estabilización clínica se correlacionó con la adquisición de niveles plasmáticos del fármaco. Previendo que se mantuviera una mejora a largo plazo.

TEST

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A nivel psicopatológico, se encontraba consciente y orientado en las tres esferas. Abordable y colaborador. Presentando discurso fluido, de tinte delirante. Clínica psicótica que consistía en ideación delirante místico-religiosa y paranoide con múltiples interpretaciones delirantes. Inserción del pensamiento, telepatía. Autorreferencialidad y suspicacia. Con alucinaciones auditivas y posibles alucinaciones cenestésicas. Presentando una importante repercusión tanto conductual como afectiva. Ideación autolítica parcialmente estructurada en el momento del ingreso. Insomnio global. Hiporexia. Desorganización conductual.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica

- Bioquímica: fósforo, 4,8 mg/dl; colesterol, 210 mg/dl; LDL- colesterol, 146 mg/dl.
- Hemograma: volumen corpuscular medio, 96,7 fl; hemoglobina corp. media, 32,4 pg; anchura distribución eritrocit., 15,5%; linfocitos, 5,44 x103/mcl, monocitos, 0,11 x103/mcl, neutrófilos, 37,8 %; linfocitos, 56,6%. Resto sin alteraciones.
- Coagulación: sin alteraciones.
- Hormonas tiroideas: sin alteraciones.
- Serología (VHB, VHC, VIH y lúes): negativos.

TAC cerebral: sistema ventricular centrado en línea media, de tamaño y morfología conservada. No colecciones hemáticas intra ni extraaxiales. No desplazamiento de la línea media ni semiología radiológica de proceso expansivo. No alteraciones en calota. Estudio sin hallazgos radiológicos significativos.

Electroencefalograma: informe de neurofisiología clínica. El registro video-EEG muestra un trazado de fondo que se encuentra dentro de límites normales. No se objetivó la presencia de actividad asociada de forma específica a epilepsia.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El juicio diagnóstico inicial fue de trastorno esquizofreniforme que posteriormente, debido a la evolución en el tiempo y a la gravedad de la clínica con persistencia de la sintomatología psicótica, se cambió a esquizofrenia paranoide. Se llegó a considerar como diagnóstico final esquizofrenia paranoide de curso continuo, debido a que los síntomas que cumplen los criterios de diagnóstico de este trastorno están presentes durante la mayor parte del curso de la enfermedad y los periodos sintomáticos por debajo del umbral son muy breves en comparación con el curso global.

TRATAMIENTO

Se pautaron diferentes tratamientos durante la evolución, debido a la falta de remisión sintomática y recaídas sobreañadidas pese a la toma correcta del tratamiento, con paliperidona oral e inyectable, olanzapina, aripiprazol, levomepromazina, lorazepam, lormetazepam, flurazepam, fluvoxamina, amitriptilina, venlafaxina, gabapentina, todas ellas, tanto en monoterapia como en combinación, a dosis y tiempo adecuados según lo establecido en las guías clínicas con vigencia actual.

CONCLUSIÓN

La presentación de este caso clínico nos hace reflexionar sobre la existencia, en muchas ocasiones, de sintomatología psicótica tanto positiva como negativa que persiste a lo largo del tiempo, a pesar de la utilización de diversos tipos de tratamiento antipsicóticos a dosis adecuadas y por tiempo suficiente. Por esto, es necesario utilizar psicofármacos que reduzcan los síntomas positivos y mejoren los síntomas negativos, así como la agresividad, los síntomas cognitivos y afectivos en nuestro paciente. En concreto en este caso también resulta de gran utilidad en la reducción del riesgo de suicidio y disminución del consumo de sustancias, concretamente de benzodiacepinas.

Clozapina es prescrita comúnmente como tratamiento para la esquizofrenia resistente o refractaria al tratamiento, debido a su eficacia demostrada y documentada, esto nos hace plantearnos si sería conveniente instaurar clozapina en fases más iniciales y así evitar la persistencia de la sintomatología y el desgaste que esto supone –tanto a nivel del paciente como a nivel de la familia–. Ya que algunos estudios han demostrado que está asociada al riesgo de mortalidad más bajo de todo los antipsicóticos, lo que nos hace pensar el porqué de su uso limitado en la práctica clínica a casos de resistencia o refractariedad al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Cetin M. Clozaphobia: fear of prescribers of clozapine for treatment of schizophrenia; 2014.
- Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. Br J Psychiatry. 2012 Dec 2;201(6):481–5.
- Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2012 Oct;6(3):134–44.
- Meltzer HY. Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. In: Therapy-Resistant Schizophrenia. Basel: KARGER; 2010;26:114–28.
- Pons A, Undurraga J, Batalla A, Bernardo M. Clozapina y agranulocitosis en España: ¿tenemos una población más segura? Seguimiento hematológico a 5 años de una cohorte de pacientes tratados con clozapina. Rev Psiquiatr Salud Ment. Elsevier; 2012 Jan;5(1):37–42.
- Ruiz-Doblado S, Baena-Baldomero A, Espárrago-Llorca G. Estrategias farmacológicas de potenciación en esquizofrenia refractaria a clozapina: más alla de la resistencia. Psiquiatr Biológica. 2010 Jul 1;17(3):96–101.

Caso 3

Bartolomé Herrero ML, Gelado Matellán MC

DESCRIPCIÓN

Paciente de 26 años diagnosticado de esquizofrenia desorganizada desde los 20 años de edad.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero. Hijo único de padres separados. Vive con la madre, enfermera de profesión. Contacto ocasional con el padre. Empezó Ingeniería Informática pero el inicio de la enfermedad hizo que no terminara la carrera.

Antecedentes médicos: no alergias medicamentosas conocidas. No otras enfermedades somáticas de interés. Obesidad. Dislipemia.

Intervención quirúrgica: fractura bilateral calcáneo.

Antecedentes familiares: tío paterno con esquizofrenia paranoide.

Antecedentes psiquiátricos: durante sus estudios universitarios vivía en un piso de estudiantes con otros dos chicos. Era autónomo en sus autocuidados, con cierto déficit en el aseo personal y en la alimentación, con aumento importante de peso, reconociendo que se alimentaba básicamente de comida precocinada, alimentos fritos, dulces y alimentos ricos en grasas saturadas. De personalidad premórbida, introvertido, reservado, tímido, con dificultades para las relaciones sociales, apenas tenía amigos ni pareja.

La madre acudía ocasionalmente a limpiarle la habitación del piso compartido y le llevaba comida casera. Entabló más amistad con uno de los dos compañeros de piso que estudiaba con él. Un día llamó por teléfono a la madre muy angustiado verbalizándole que el amigo llevaba tiempo persiguiéndole cuando salía de casa, por lo que había dejado de salir e incluso de acudir a las clases presenciales porque le miraban por la calle, se comunicaban mediante un lenguaje de gestos pasándose información sobre él y tenía pinchado el teléfono. Todo era porque el compañero de piso quería suplantar su personalidad, destruirle para vivir su vida, haciéndose pasar por él, incluso había entrado en su cerebro para robarle su memoria y sus pensamientos e introducir los suyos propios. Refería que llevaba meses pidiéndole los apuntes para que no aprobara los exámenes con el único objetivo de destruirle. Estaba tan convencido de todo que pensaba que estaba muriéndose poco a poco invadido por la personalidad, los recuerdos, la memoria, etc. del otro.

Se recluyó en su habitación con un abandono total del aseo personal y de la higiene de la habitación donde vivía, dejó de comer llegando a hacer sus necesidades en el suelo, cohabitando con ellas y con el desorden de la habitación. Echó a los otros dos chicos del piso y la angustia psicótica era tal, que se subió a la azotea y se precipitó. Reconociendo, semanas después, que “moría su cuerpo externo porque por dentro no era él sino su invasor”.

Sobrevivió a la precipitación con politraumatismos diversos, con estancia en UCI y posterior traslado a la Unidad de Agudos de Psiquiatría, donde estuvo ingresado involuntariamente 8 semanas con diagnóstico de esquizofrenia desorganizada. La madre, durante el brote psicótico, estaba en contacto telefónico con él, manifestando textualmente que no vino a visitarle "porque él no quería".

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Durante el transcurso de las entrevistas en consulta con la madre, se objetivó un posible *folie a deux* debido a que, en una de las consultas, la madre reconoce "es verdad todo lo que cuenta mi hijo del otro (estudiante), le hizo la vida imposible a mi hijo...hasta que no le destruyó, no paró...lo acosaba brutalmente... era por envidia... quería vivir la vida que tenía mi hijo porque no le gustaba la suya... le robaba los apuntes para que no estudiara y suspendiera, y así hacerle más débil y vulnerable... hemos sufrido mucho... esto nos ha hecho mucho daño... hay mucha gente mala por el mundo y, por desgracia, fuimos a topar con una de esas personas..."

La madre reforzaba y apoyaba la idea delirante, extraña y bizarra que había verbalizado el hijo.

Al alta de la Unidad de Agudos de Psiquiatría, regresó a su domicilio en su ciudad natal a vivir con su madre.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Durante la estancia hospitalaria tanto en UCI como en la Unidad de Agudos de Psiquiatría, se realizaron analíticas frecuentes con hemograma, bioquímica, perfil lipídico, perfil hepático, perfil tiroideo, coagulación, sistemático y sedimento de orina con resultados normales, salvo resaltar una hiperprolactinemia posiblemente iatrogénica secundaria a antipsicóticos (palmitato de paliperidona) moderada a grave (mayor de 50 ng/ml), asintomática salvo una ginecomastia dudosa debido a la interferencia de una obesidad leve en el paciente detectada por el Equipo de Salud Mental ambulatorio.

- Se detectó una dislipemia con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.
- Tóxicos en orina: negativos.
- TAC cerebro y RMN craneal: sin hallazgos significativos.
- Ecografia mamaria: ginecomastia sin otros hallazgos relevantes.
- Radiografía AP y lateral tórax: normal.
- Radiografía partes óseas: fractura calcáneo bilateral.
- Exploración física: constantes vitales normales.

No otros hallazgos de interés salvo policontusiones de partes blandas y obesidad ligera.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL

Esquizofrenia desorganizada. No cabía diagnóstico diferencial.

DIAGNÓSTICO SECUNDARIO

Hiperprolactinemia iatrogénica inducida por antipsicóticos (palmitato de paliperidona inyectable de liberación prolongada 150 mg cada 28 días) descartadas otras causas de aumento de prolactina.

TRATAMIENTO

Al alta, se decide palmitato de paliperidona inyectable de larga duración 150 mg cada 28 días, clonazepam 1 mg en desayuno, 1 mg en comida y 2 mg al acostarse.

Realiza seguimiento en su equipo de Salud Mental.

Se decide cambiar el tratamiento antipsicótico:

- **Por la gravedad del cuadro clínico**, la no respuesta a paliperidona, el riesgo autolítico y lo doblemente importante que era tratar al paciente para que mejorase la ideación delirante y, a su vez, compartida por la madre que reforzaba y mantenía la sintomatología en el paciente (posible *folie a deux*).
- **Por la hiperprolactinemia moderada a grave** (más de 50 ng/ml) que, tras descartar otra etiología, se identifica como iatrogénica secundaria a antipsicóticos.

Debido al elevado riesgo suicida que presentaba y que podía arrastrar a la madre, con la que convivía estrechamente y compartía el delirio, se decide prescribir clozapina 400 mg diarios, por la gravedad del cuadro clínico del paciente, la refractariedad del mismo, con apenas respuesta a un antipsicótico más incisivo en los síntomas psicóticos productivos y su riesgo bajo de hiperprolactinemia asociado a tratamiento antipsicótico e incluso reduciendo, en algunos casos, los niveles previos de prolactina.

Se incluyó en Protocolo de Tratamiento y Seguimiento con clozapina con realización de hemogramas periódicos según Guía Clínica.

Se derivó a Centro de Rehabilitación Psicosocial donde realiza:

- Programa Gladior Autonomía en actividades básicas de la vida diaria
- Terapias de Educación para la Salud
- Taller ocupacional
- Programa de control del síndrome metabólico
- Programa de Psicoeducación para la Salud
- Programa de Adherencia a la medicación
- Programa de Salud física
- Programa de Entrenamiento en autonomía y actividades básicas de la vida diaria

Se derivó para seguimiento por el Programa de Enfermería Comunitaria (UFAC) con asignación de una enfermera- gestor de caso, que realiza un seguimiento semanal: visita a domicilio, seguimiento telefónico, así como teléfono las 24 horas para cualquier incidencia y realiza los hemogramas y niveles de prolactina, según protocolo.

Los padres se incluyeron en el Programa de familiares de pacientes con Enfermedad Mental con intervención individual y general para tomar conciencia de la enfermedad mental grave y prolongada del hijo y la necesidad de supervisión en domicilio e intervención rápida si fuese necesario.

EVOLUCIÓN

El paciente ha mejorado en la desaparición de la angustia psicótica, la ideación delirante ha disminuido sin verbalización espontánea y sin repercusión funcional grave, manteniéndose encapsulada. Ha mejorado su funcionalidad psicosocial, manteniéndose en la comunidad y en su domicilio.

El paciente, subjetivamente, se encuentra mejor.

La familia también percibe, al menos, estabilidad reduciéndose asimismo, los niveles de angustia de la madre.

La hiperprolactinemia mejoró inicialmente reduciéndose los valores en sangre con el tiempo a hiperprolactinemia leve (menor de 50 ng/ml) y remitió la ginecomastia casi totalmente.

CONCLUSIÓN

La importancia de este caso va más allá del contenido psicopatológico del mismo pues las autoras lo exponemos porque queremos recalcar que hay que mejorar el cuadro clínico de los pacientes minimizando los efectos adversos a los tratamientos psicofarmacológicos siguiendo el dogma de *primum non nocere*.

No debe pasar desapercibido a los médicos psiquiatras otros datos en nuestros pacientes, sobre todo con Enfermedad Mental grave y prolongada, como es en este caso concreto: la hiperprolactinemia que puede interferir en la evolución del cuadro clínico.

La hiperprolactinemia iatrogénica inducida por neurolépticos es un problema de salud de suficiente magnitud como para detectarla a tiempo por su prevalencia alta (70% en hombres) su aparición temprana tras iniciar un tratamiento antipsicótico (72 horas después del inicio del tratamiento) con lo cual su detección es rápida y sencilla con un simple análisis de sangre con lo cual podremos intervenir precozmente y evitar así las importantes repercusiones clínicas que tiene tanto a corto plazo (galactorrea, ginecomastia, disfunción sexual) como a largo plazo (osteoporosis, prolactinoma, riesgo cardiovascular, tumores, etc.). No todos los antipsicóticos inducen por igual la elevación de la prolactina en sangre, los que más la elevan son los que tienen un mayor índice de ocupación de D2 como risperidona, paliperidona y amisulprida; con riesgo más bajo estarían olanzapina y quetiapina y, con el riesgo más bajo de todos, clozapina y aripiprazol que, incluso en algunos casos, contribuyen a reducir los niveles de prolactina.

Se decidió cambiar de antipsicótico siguiendo las recomendaciones del Consenso Multidisciplinar sobre las Recomendaciones Terapéuticas para la Hiperprolactinemia Iatrogénica secundaria a antipsicóticos (2017): Hiperprolactinemia Inducida por antipsicóticos confirmada sintomática o conprolactina mayor de 50 ng/ml, como era el caso de nuestro paciente, con clozapina asociándose el beneficio de la misma en respuesta pobre o refractariedad o escasa respuesta al tratamiento antipsicótico previo y su especial indicación en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

El único inconveniente del tratamiento con clozapina es el protocolo seriado de hemogramas para detección precoz de la agranulocitosis como efecto adverso más grave pero consideramos que siguiendo de nuevo las directrices del Consenso como hay que recomendar realizar determinaciones sistemáticas rutinarias continuas de los niveles de prolactina en los pacientes en general tratados con antipsicóticos y en particular en casos de hiperprolactinemia moderada se facilitaba mucho el control analítico obligatorio.

En conclusión, como médicos especialistas en Psiquiatría debemos no solo tratar de mejorar el cuadro clínico de base, que en este caso era una Enfermedad Mental grave y prolongada de mal pronóstico como es la esquizofrenia desorganizada en un hombre joven con una total y completa ruptura biográfica, con un serio intento de suicidio (cuyo riesgo aún sigue siendo muy elevado); sino que debemos tratar de resolver o al menos paliar los efectos adversos, en algunos casos graves, que los antipsicóticos producen como es la hiperprolactinemia que, sin duda ninguna, empeora la evolución clínica de nuestros pacientes y la adherencia a los mismos con las consecuencias predecibles que ello supone.

BIBLIOGRAFÍA

- Ángel L, Montejo AL, *et al*. Sinopsis de psiquiatría. (11ª Ed.) Kaplan y Sadock. The maudsley prescribing guidelines in psyschiatry. 12 th edition 2012.
- Clozapina: una revisión. psiquiatría biológica. Elselvier. Revision bibliiográfica de clozapina e hiperprolactinemis usando bases de datos en internet.
- Consenso multidisciplinar sobre las recomendaciones terapéuticas para la hiperprolactinemia iatrogénica secundaria a antipsicóticos. 2017.
- Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Guía de consulta de criterios diagnósticos DSM-V. 2014.
- Stahl SM. Psicofarmacología esencial. Segunda edición.

Caso 4

Álvarez Gómez AB

DESCRIPCIÓN

Se trata de un paciente de 34 años de edad en el momento actual (nacido en 1984) con retraso mental leve, con múltiples ingresos por descompensación psicótica entre 2002 y 2005 y con un largo ingreso de 11 años y 10 meses en una Unidad de Media Estancia por clínica psicótica resistente a diversas estrategias farmacológicas ensayadas incluida la terapia electroconvulsiva asociada.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: natural de Palma de Mallorca. Padres divorciados. El mediano de 3 hermanos. Importante distocia familiar conocida por Servicios Sociales de Zona. Durante años, nulo soporte social. En el momento actual, mantiene relación frecuente con su hermana mayor y la familia de ésta, y relación muy esporádica con la hermana institucionalizada. Incapacitado legalmente desde septiembre de 2004, tutelado por una fundación.

Estudios de graduado escolar. Acudió a escuela nocturna. Realizó alguna actividad en grupo de limpieza como albañil y en el campo. Actualmente vive solo.

Antecedentes médico-quirúrgicos: parto distócico con hipoxia cerebral. Retraso mental leve. No alergias medicamentosas conocidas. Brucelosis y parotiditis en la infancia. Consumo diario de tabaco (10 cigarrillos al día). Intervenido de quiste sebáceo facial.

Antecedentes familiares: familiar de primer grado con antecedente de ingreso en hospital psiquiátrico por tentativa autolítica. Familiar de primer grado con antecedente de alcoholismo y ludopatía. Familiar de primer grado institucionalizada por alteraciones de conducta grave y retraso mental. Familiar de segundo grado por línea paterna con antecedente de alcoholismo.

Antecedentes psiquiátricos: primera asistencia psiquiátrica a los 8 ó 9 años de edad por alteraciones de la conducta. Antecedente de varios ingresos en Unidades Psiquiátricas de Mallorca en 2002 por alteración de conducta en relación a problemas en la dinámica familiar y supuestos abusos sexuales.

Según referencias en la historia clínica, antes del 2002 no se habían evidenciado alteraciones sensoperceptivas y en ninguno de los ingresos se constataron delirios ni alucinaciones ni intentos de autolisis (solamente alteraciones de la conducta de tipo actitudes violentas en la vía pública y heteroagresividad). Sí se describían conductas pueriles y funcionamiento propio de retraso mental.

Antecedente de siete ingresos en la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría del Hospital de Manacor entre 2002 y 2005, todos ellos por sintomatología psicótica. Interepisódicamente, el paciente realizaba seguimiento con psiquiatría en la Unidad de Salud Mental de Manacor. Cabe destacar el último ingreso en marzo de 2004 por negativa a tomar la medicación y heteroagresividad con amenazas autolíticas. Dicha hospitalización se vio prolongada excesivamente por la ausencia de recursos residenciales y sociales a los que acudir tras el alta así como negativa a ingreso en Unidad de Media Estancia o bien en Centro para personas con retraso mental.

A nivel farmacológico, debido a la falta de respuesta con otros antipsicóticos ensayados tanto orales como en formulación depot y gracias a la posibilidad de buen control por encontrarse hospitalizado, se inició tratamiento con clozapina hasta 300 mg/día, objetivándose una mejor respuesta clínica que con otros antipsicóticos si bien el paciente presentó un episodio de crisis convulsiva tónico-clónica como posible efecto secundario coincidiendo con un aumento de dosis a 500 mg/día y retirada de clonazepam.

El 16 mayo de 2005, se decide traslado a la anteriormente llamada Residencia Mixta del Hospital Psiquiátrico de Palma (actualmente y en delante Unidad de Media Estancia -UME- Galatzó) donde ha permanecido ingresado ininterrumpidamente hasta el 13 de marzo de 2017 es decir 11 años y 10 meses cuando ha sido dado de alta.

Debido a la resistencia a todas las estrategias farmacológicas ensayadas con tratamientos antipsicóticos orales y en formulación depot con persistencia de importante ideación delirante de tipo paranoide megalomaníaca y de perjuicio, así como de sintomatología negativa, con discurso muy empobrecido e incoherente, con tendencia a la alogia, gran impulsividad, hostilidad y agresividad ante frustración, en noviembre de 2007 se derivó a la Unidad de Hospitalización del Hospital Son Dureta para la realización de terapia electroconvulsiva. Permaneció ingresado durante 2 semanas pero no pudo realizarse el tratamiento por la negativa a firmar el consentimiento informado por parte de la fundación que lo tutoriza.

En octubre de 2008, el paciente protagonizó un intento grave de suicidio mediante ingesta de raticida que él mismo había adquirido durante un permiso de salida y por el que precisó asistencia médica hasta su estabilización orgánica. Debido a la letalidad del método, la planificación del intento y la persistencia de ideación autolítica, se volvió a recomendar la realización de terapia electroconvulsiva. Finalmente, la fundación que lo tutoriza firmó el consentimiento informado.

Se realizaron un total de 25 sesiones en el Hospital de Son Dureta en dos tandas: 16 sesiones entre junio y julio de 2009 (6 durante ingreso en la Unidad de Hospitalización de Psiquiatría del Hospital de Son Dureta de Palma; el resto a nivel ambulatorio) y 9 sesiones entre octubre y noviembre de 2009, no objetivándose resultados relevantes.

TESTS

PRUEBAS PSICOMÉTRICAS

- Evaluación según escala global de funcionamiento: en diciembre/2012 con resultado de 30 / 100; en febrero/2016 con resultado de 45 / 100.
- Aplicación de Escala hONOS (diciembre/2013) con resultado de 21 /48 (correpondiente a un 56% en dificultad).
- Aplicación de escala WHODAS-II para revaluar la dificultad de funcionamiento en 6 áreas concretas (comprensión y comunicación, capacidad para moverse en su entorno, cuidado personal, relacionarse con otras personas, actividades de la vida diaria y participación en sociedad) con una media de una dificultad de 42-67%.
- Otros cuestionarios fueron prácticamente de imposible aplicación (MILLON – III RAVEN de matrices progresivas para correspondencia con C.I. etc.) debido a la dificultad de colaboración del paciente y a la dificultad en la comprensión de los ítems y proposiciones que se le plantean.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Ecocardiograma (marzo/2006) por taquicardia sinusal; normal.
- TAC craneal sin contraste (octubre/2007): no se observan hallazgos patológicos reseñables.
- Biopsia cutánea (junio/2008) : nevus melanocítico intradérmico pediculado.
- EEG (noviembre/2010): trazado EEG dentro de límites normales. EEG de control (julio/2011): leves signos lesivos focales en región temporal posterior derecha. No se considera necesario volver a citarlo y/o hacer EEG de control.
- Interconsulta con el servicio de Oftalmología (julio/2009 marzo/2011): le han recomendado lentes correctoras por miopía.

Se solicitó interconsulta al servicio de Hematología para estudio de su poliglobulia persistente. Le solicitaron:

- Ecografía abdominal (normal) y espirometría (septiembre/2015) compatible con patrón restrictivo de grado leve sin cambios significativos tras administrar beta2 adrenérgicos.

Se orienta como poliglobulia secundaria a su hábito tabáquico con normalización de las cifras de hemoglobina al disminuir el consumo diario de tabaco.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es de esquizofrenia paranoide. Como diagnóstico diferencial podría haberse planteado un posible Trastorno bipolar tipo II o Trastorno esquizoafectivo debido al antecedente de un episodio maniforme durante la última se semana de ingreso en el Hospital de Son Dureta en junio de 2009 para la realización de terapia electroconvulsiva con desinhibición motora, euforia y verborrea que junto a la impulsividad que presentaba motivaron el inicio de tratamiento con ácido valproico.

TRATAMIENTO

Tratamiento psicofarmacológico

Previo al ingreso en la UME Galatzó, tanto desde la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría del Hospital de Manacor como desde la Unidad de Salud Mental de Manacor, se intentaron múltiples estrategias farmacológicas tanto a nivel oral como intramuscular (entre otros zuclopentixol, risperidona, olanzapina) sin respuesta.

Debido a la falta de respuesta terapéutica, durante el último ingreso en la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría del Hospital de Manacor, en noviembre de 2004, se inició tratamiento con clozapina hasta dosis de 300 mg/d refiriéndose mejoría clínica, si bien, presentó una crisis convulsiva tónico-clónica coincidiendo con el incremento de la dosis a 500 mg/día y la retirada del clonazepam, como ya se había descrito.

Al ingreso en UME Galatzó, inicialmente, se mantuvo la misma medicación (clozapina 300 mg/día y clonazepam 0,5 mg/día).

Posteriormente y ante una evolución tórpida con persistencia del cuadro psicopatológico caracterizado por empeoramiento de la sintomatología negativa con clínica delirante florida, actitud hostil y disfórica con marcada irritabilidad y la aparición de ideación autolítica, se aumentaron dosis de clozapina de manera progresiva hasta 625 mg/día. No obstante no experimentó mejoría alguna pero sí efectos secundarios intensos (mareos, sialorrea intensa y sudoración profusa). La probabilidad de episodio convulsivo fue minimizada con aumento de clonazepam hasta 6 mg/día.

A mitad de julio de 2007, se monitorizaron niveles plasmáticos de clozapina con resultado de 1204 ng/ml (posible trastorno de la metabolización del neuroléptico) iniciándose decalaje hasta que, en septiembre de 2007, presentó niveles de 529 ng/ml (rango terapéutico) con 500 mg/día.

Otros medicamentos y tratamientos de interés

En diciembre de 2005 y debido a cifras elevadas de tensión arterial y frecuencia cardíaca, se solicitó valoración por cardiología que informó de exploración física y ECG normales.

En marzo de 2006, se realizó un ecocardiograma que no mostró hallazgos patológicos. Estuvo en tratamiento con propanolol retirado finalmente en febrero/2008.

Entre junio y noviembre de 2009, se realizaron un total 25 sesiones de TEC sin resultados significativos.

Paralelamente al tratamiento psicofarmacológico, se trabajó también con psicología trabajo social y Enfermería.

EVOLUCIÓN

En mayo de 2012, se solicitó plaza para un piso supervisado en Manacor. Desde mediados de 2012, se inició intervención cognitivo-conductural que se intensificó en 2014 por buena respuesta. Se elaboró un plan para la recuperación del contacto con su familia que se había perdido casi por completo.

Durante el ingreso, estuvo acudiendo a talleres y actividades rehabilitadores inicialmente en el propio hospital y, posteriormente y ante mejoría progresiva de su estado psicopatológico, en entidades externas.

Se mantuvieron reuniones periódicas con la fundación que le tutela con Servicios Sociales de zona y con entidades externas implicadas.

En junio de 2016, la hermana del paciente puso a disposición del ayuntamiento de su ciudad un piso en el que podría vivir el paciente junto a otro usuario. El ayuntamiento se ofreció a colaborar económicamente en dicho proyecto. Desde noviembre de 2016 y con ayuda y supervisión estricta y diaria de Servicios Sociales de zona, se inició de manera progresiva la transición desde la UME Galatzó a su domicilio sin ningún tipo de incidencias.

En febrero de 2017, se mantiene una reunión informativa con el equipo de Unidad de Salud Mental que le lleva en el momento actual y con Servicios Sociales de zona. El paciente inicia seguimiento con el psiquiatra referente en la Unidad de Salud Mental en febrero de 2017, siendo dado de alta de UME Galatzó el 13 de marzo de 2017.

En el momento actual, el paciente vive solo (durante un corto periodo de tiempo compartió piso con otro usuario hasta que éste ingresó en un centro para desintoxicación alcohólica) aunque con supervisión diaria por parte de Servicios Sociales de zona. Mantiene contacto con su hermana mayor varios días a la semana. Acude regularmente a las visitas programadas tanto con Psiquiatría como con Enfermería, siempre acompañado por personal de Servicios Sociales de zona.

Desde mayo de 2017, acude diariamente a una fundación pro-Salud Mental para recuperación de su funcionalidad diaria y social. Cumple de manera adecuada el tratamiento recomendado: valproato 1500 mg/día, amisulprida 800 mg/d, clozapina 400 mg/d, paliperidona 21 mg/d y clorazepato dipotásico 5 mg/d.

CONCLUSIÓN

Ante la tórpida evolución de nuestro paciente, se inició tratamiento con clozapina. Parece ser que desde entonces, y junto a la potenciación con otros antipsicóticos asociados posteriormente, el paciente ha experimentado una lenta pero favorable evolución.

En el momento actual prevalece la sintomatología negativa por encima de la positiva, si bien ésta (ideación de contenido megalomaníaco místico, filiación y perjuicio) permanece presente aunque con nula repercusión afectiva o conductual.

Pese a que a lo largo de su evolución ha presentado algún efecto adverso a clozapina (que remitió con ajuste de dosis según niveles plasmáticos), la tolerancia actual a dicho antipsicótico es buena.

BIBLIOGRAFÍA

- DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson. 2001.
- Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Compendio 2006. American Psychiatric Association. Ars Medica.
- Psicofarmacología Esencial de Stahl. Guía del prescriptor. 3ª edición.
- Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas. 3ª edición.
- RTM -III. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. 3ª edición. Ars Medica.

Caso 5

Sanz Llorente S, González Vega Z, Navalón Monllor V, Vives Hidalgo E

La esquizofrenia es el trastorno psiquiátrico que constituye el paradigma de la enfermedad mental. Su tratamiento continúa siendo un tema controvertido, especialmente cuando hablamos de efectos secundarios, remisión de los síntomas, funcionalidad y calidad de vida del individuo que la sufre.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 39 años diagnosticada de esquizofrenia paranoide (F20.0 CIE-10) con curso defectual progresivo, que se encuentra en seguimiento con periocidad mensual en CSM de Alcañiz.

La paciente presenta buena adherencia terapéutica desde el debut de su enfermedad.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: es la mediana de una fratría de 3 hermanos. Soltera y sin hijos. Desde hace dos meses vivía en casa de su hermano con su madre, al encontrarse los padres en proceso de separación. Completó estudios de EGB. Ha desempeñado diversos trabajos poco cualificados, entre ellos: dependienta en un supermercado y camarera.

En la actualidad ocupa su tiempo libre en el gimnasio, quedando con amigas y ayudando en tareas del hogar. Tiene concedida una incapacidad laboral permanente desde 2009 por enfermedad mental.

En su personalidad premórbida destaca como una persona sociable con rasgos dependientes y sin hábitos tóxicos.

Antecedentes médico-quirúrgicos: no constan antecedentes médico-quirúrgicos de interés salvo obesidad y aumento de prolactina, secundario a tratamiento psicofarmacológico. Es alérgica a penicilina y derivados.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Desde el debut de la enfermedad, los contenidos delirantes han sido similares: ideas delirantes de persecución, de tipo religioso (creía que el demonio le perseguía por haber echado unas cartas del tarot), de suplantación, etc.; acompañados de intenso temor, perplejidad y bloqueo del pensamiento, con repercusión afectiva de tipo depresivo sin constituir un episodio afectivo mayor propiamente dicho. A su vez, presentaba alucinaciones auditivas y visuales (creía ver al demonio), insomnio global e ideación autolítica reactiva al sufrimiento que le causaban los síntomas positivos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En el debut de su enfermedad, posteriores ingresos y seguimiento ambulatorio, se realizan diversas pruebas complementarias con el fin de descartar que dicho trastorno fuera debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga o abuso de un medicamento) o de una enfermedad médica.

Hemogramas de control de clozapina, en límites de normalidad (cuando se instauró).

Bioquímica: colesterol total, triglicéridos (HDL, LDL, VLDL, índice de colesterol total/HDL), glucosa, calcio, sodio, potasio, vitamina B12, ácido fólico, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, urea y creatinina en límites de normalidad.

Hemoglobina glicosilada y A1 en límites de normalidad.

Serologías: hepatitis B, C, VIH y lúes negativo. Hormonas tiroideas en límites de normalidad. Niveles de: clozapina 514 ng/ml (100-700), norclozapina 267 ng/ml (25-350), pseudocolinesterasa 10.293 U/l (3.930-10.800) y prolactina 15,2 ng/ml (4,79-23,3).

ECG: ritmo sinusal a 108 lpm sin alteraciones en la repolarización.

Radiografías: sin alteraciones radiológicas significativas.

- Radiografía de tórax: tórax hipoventilado por plétora.
- Radiografía de abdomen: marcada distensión del marco cólico y recto con presencia de material fecal en su interior. Diámetro del colon transverso próximo a ángulo esplénico de 9 cm. Sin otros hallazgos significativos.

TAC craneal: estudio sin contraste intravenoso. Sin alteraciones en la diferenciación estructural de la sustancia blanca o gris cerebral. Cisternas de la base, surcos cerebrales y sistema ventricular sin anomalías. Línea media centrada.

Ecografía del aparato urinario. Ambos riñones de forma, tamaño y ecoestructura conservadas, sin uroectasia. Vejiga de paredes finas sin evidencia de contenido patológico. Hígado de forma y tamaño habituales, con esteatosis difusa en lóbulo derecho, segmento 8, se identifica un nódulo hipoecógeno bien definido de 2,5 cm de diámetro. Doppler negativo. Vías biliares, vesícula, área pancreática, retroperitoneo y bazo de características ecográficas compatibles con la normalidad. No se observan colecciones líquidas intraabdominales. Sin otros hallazgos valorables.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

La paciente es ingresada en Unidad de Corta Estancia (UCE) de Psiquiatría, en 2005, por sintomatología depresiva con síntomas psicóticos asociados de dos semanas de evolución. Presentó enlentecimiento motor, irritabilidad y llanto frecuente, así como alucinaciones visuales, insomnio global, ansiedad e ideación autolítica estructurada, siendo diagnosticada de episodio depresivo grave con síntomas psicóticos (F32.3 CIE-10).

TRATAMIENTO

En ese momento se instaura un tratamiento con venlafaxina 150 mg y ziprasidona 60 mg, cediendo la clínica depresiva no así la sintomatología psicótica que se mantiene parcialmente.

Posteriormente, es ingresada en UCE, en abril del mismo año en 2009 (enero y julio), 2015 y 2017 por descompensación aguda de la enfermedad.

EVOLUCIÓN

En la evolución no se ha apreciado psicopatología compatible con clínica hipertímica ni mixta. Por este motivo y por el hecho de que la sintomatología afectiva fuera reactiva a la clínica productiva, nos hicieron descartar en un primer momento el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo (F25 CIE-10). Además, la duración del episodio depresivo acaecido en su debut fue breve en relación con la duración de los periodos activos de enfermedad.

La paciente ha sido tratada con varios antipsicóticos diferentes a dosis altas, tanto de primera como de segunda generación, entre ellos: ziprasidona, haloperidol, aripiprazol, paliperidona, risperidona, olanzapina, clotiapina, etc. También se ensayó la introducción de palmitato de paliperidona mensual, si bien se observó un aumento de prolactina mantenida en el tiempo que obligó a la retirada de dicho fármaco. Dado el alto sufrimiento y respuesta parcial a antipsicóticos se inicia TEC. Se realizan 15 sesiones de terapia electroconvulsiva a 40% de impedancia que se finalizan por mejoría parcial de la paciente.

Al mismo tiempo, se inicia tratamiento con clozapina a dosis progresivamente altas, se comenzó administrando 12,5 mg/24 h llegando 3 semanas después a 300 mg/24 h. No se evidenciaron efectos secundarios durante la titulación salvo ligera sialorrea. La paciente comenzó a presentar una mejoría en la clínica positiva que se fue consolidando conforme pasaron las semanas. Al ingreso se realizaron diferentes escalas a fin de medir el progreso, el cambio o la evolución a lo largo del tiempo, entre ellas se utilizaron el Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y el Health of the Nation Outcome Scales (HoNOS). El valor de BPRS al ingreso en la UME fue de 62, siendo de 17 en el clúster de síntomas positivos; aunque se produjo un descenso en la puntuación obteniendo a las 10 semanas de tratamiento una puntuación de 45 y 11, respectivamente. El valor de la escala de evaluación HoNOS fue de 21 al ingreso y 15 a las 10 semanas. Sus niveles plasmáticos se han mantenido entre 400 y 550 desde el inicio.

Paulatinamente, la clínica se va conteniendo (sin remisión completa), presentando de forma subaguda ideas e imágenes de contenido paranoide y de perjuicio, en relación al demonio, y fallecimiento de familiares, que impresionan de tener una base obsesiva por la repetición y la repercusión emocional de la que realiza fácil crítica. Se instaura, a su vez, distintos fármacos antidepresivos de perfil antiobsesivo, si bien tienen una eficacia parcial.

Durante su último ingreso, observamos una importante repercusión emocional de los conflictos familiares en el estado de la paciente, por lo que recomendamos hasta la estabilización de la situación familiar y psicopatológica su ingreso en la Unidad de Media Estancia que la paciente acepta de forma voluntaria.

A día de hoy, la paciente continúa en la Unidad de Media Estancia y, no solo ha mejorado la clínica psicopatológica, sino su calidad de vida y su sentimiento de bienestar. En dicha Unidad, además del tratamiento farmacológico de forma intensiva se hace uso de otras estrategias terapéuticas que facilitan la integración completa del paciente al tratamiento (intervenciones psicosociales, psicoeducación, etc.).

CONCLUSIÓN

Tras lo expuesto, observamos que la medicación administrada y otros tratamientos disponibles no fueron útiles en su totalidad para controlar los síntomas diana (positivos, negativos, ideación suicida etc.), a pesar de la buena adherencia al tratamiento de la paciente. Por tal motivo y ante la evidencia del diagnóstico de esquizofrenia resistente, se inició tratamiento con clozapina. Dicha adherencia fue evidenciada por los niveles plasmáticos de tratamiento. Además, se descartó el consumo de tóxicos u otros fármacos que pudiesen interferir en la acción de los antipsicóticos o en la exacerbación de los síntomas positivos.

Clozapina es el medicamento que más controversia ha causado debido a su perfil atípico y a su acción en múltiples receptores que condicionan efectos secundarios que, a pesar de no poner en riesgo la integridad del paciente, sí pueden representar una amenaza para su calidad de vida o por efectos que pueden por sí mismos poner en riesgo la vida del paciente (p. ej., agranulocitosis o miocarditis). Sin embargo, el conocimiento de la molécula, sus indicaciones de uso y la monitorización necesaria, son acciones que permiten el uso de la sustancia de una forma segura que beneficie al paciente y, por lo tanto, a su familia, principalmente por la acción terapéutica no solo de mejoría en síntomas psicóticos positivos y negativos, sino por su efecto incisivo en el riesgo suicida (que nuestra paciente presentaba) y en la agresividad.

Se puso de manifiesto que clozapina tuvo un efecto beneficioso en la función cognitiva y en los síntomas afectivos de la paciente. A su vez, se observó una disminución progresiva de la ideación autolítica llegando a ser inexistente en la actualidad.

Las estrategias terapéuticas de la Unidad de Media Estancia permiten mejorar la calidad de vida de la paciente, así como su funcionalidad, permitiéndole entender y aceptar su enfermedad y recuperar el control sobre su vida. No obstante, hemos de considerar que una medicación optimizada y un abordaje psicosocial correcto han de ser empleados antes de considerar a un paciente afectado de esquizofrenia resistente.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V 5º ed. Arlington VA American Psychiatric Association. 2013.
- CIE 10: Clasificación Internacional de las enfermedades. 10ª ed. Ginebra: OMS; 1992.
- Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Psiquiatr Biológica. Elsevier; 2016 Sep;23(3):87–92.
- Sadock BJ, Ruiz P, Sadock VA. Kaplan & Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. 11ª ed. Wolter Kluwer. 2015.
- Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: A quick glance. Indian J Psychiatry. Wolters Kluwer. Medknow Publications; 2013 Jul;55(3):220–3.
- Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C. Tratado de psiquiatría. 2ªed. Vol I. Barcelona: Ars Medica; 2010.

Caso 6

Guillot de Mergelina E, Pastor Romero A, Rodríguez Portillo S

DESCRIPCIÓN

Varón de 47 años en seguimiento psiquiátrico en Centro de Salud Mental de zona. Tras dos precipitaciones en 5 meses durante 2015, se instauró tratamiento farmacológico y se filió el diagnóstico de esquizofrenia. Recientemente, fue dado de alta de la Unidad de Media Estancia tras 1 año de rehabilitación física y estabilización psicopatológica. Actualmente vive en una residencia y el seguimiento psiquiátrico se realiza en nuestra Unidad.

ANTECEDENTES

Antecedentes médico-quirúrgicos: sin reacciones alérgicas a medicamentos conocidas. Hipotiroidismo subclínico detectado en 2014.

Hábitos tóxicos: fumador (10 cigarros al día) y en el pasado abusó del consumo de cannabis.

Dos ingresos en Traumatología en 2015 (mayo y diciembre) por precipitación. Múltiples fracturas y secuelas físicas como consecuencia de las mismas. El segundo ingreso, realizado en el servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología (del 10 de diciembre de 2015 al 14 de febrero de 2016), se continuó sin paso por el domicilio a un ingreso en la Unidad de Media Estancia hasta marzo de 2017.

Intervenciones quirúrgicas:

- Fractura cerrada de pelvis con afectación de ala sacra izquierda, ramas iliopubiana izquierda y apófisis transversa L5 izquierda.
- Fractura subtrocantérea de cadera izquierda.
- Fractura conminuta de extremo distal del radio izquierdo, refractura radio distal derecho, fractura de cúbito proximal izquierdo.
- Fractura bimaleolar de tobillo derecho, fractura calcáneo izquierdo, fractura luxación del astrágalo derecho.
- Fracturas conminutas de calcáneo y escafoides derecho.

Incapacitado legalmente, su madre es su tutora.

Antecedentes familiares: el padre y tía paterna padecen síndrome de Asperger.

Antecedentes psiquiátricos: sufrió dos episodios depresivos de características adaptativas en 2006 y 2007. Los datos recogidos de su biografía apuntan a que durante 2013 el paciente presentaba sintomatología claramente psicótica consistente en ideación delirante místico-religiosa con componente megalomaníaco (creencia de ser el elegido por Dios, de poseer capacidades especiales, de éxitos empresariales con visos de expandirse al mundo entero, etc.) e ideación delirante de perjuicio dirigida hacia la familia. Pese a ello, el paciente no recibió atención psiquiátrica especializada hasta octubre de 2014, cuando fue acompañado a Urgencias y ese mismo día ingresó en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica tras presentar un aumento de la sintomatología anteriormente descrita y fue diagnosticado al alta de psicosis reactiva breve.

Fue ingresado de nuevo en 2015, el diagnóstico se modificó al de esquizofrenia.

ENFERMEDAD ACTUAL

En mayo de 2015, fue llevado a Urgencias Hospitalarias, en esta ocasión tras precipitarse desde un puente. Tras ser estabilizado e intervenido de su patología física, el paciente fue evaluado por diferentes especialistas negando ante todos ellos que se tratase de un intento de suicidio y mostrándose aparentemente coherente en su discurso. Afirmaba que lo ocurrido se había producido en el contexto de estar fumando cannabis y por falta de coordinación psicomotriz. Ante el relato del propio paciente y la aparente coherencia del discurso, el episodio fue catalogado como una caída accidental y dado de alta al domicilio.

Durante las semanas siguientes, estuvo acudiendo a diversos dispositivos de la Red Sanitaria para recibir atención a las secuelas físicas de la caída y retomó el seguimiento psiquiátrico. Aparentemente, mantuvo una estabilidad clínica durante varios meses hasta que, en diciembre de 2015, volvió a realizar una precipitación desde el mismo puente, prácticamente desde el mismo sitio que en la primera ocasión, pero ayudado con una escalera. Como en la vez anterior, desde el primer momento en que recuperó la conciencia el paciente negó que hubiera intencionalidad suicida en sus acciones e intentó que nuevamente la precipitación fuera catalogada de accidental.

Durante todo este tiempo, el paciente estuvo recibiendo, mediante interconsulta hospitalaria, atención por parte del servicio de Psiquiatría poniéndose de manifiesto la existencia de unas creencias delirantes de tipo místico-religioso, en cuyo contexto acontecieron ambas precipitaciones (como una vía de aproximación y de contacto con Dios). Al parecer, el puente tiene un significado importante debido a la ubicación y buena visión del cielo desde allí. Además, el paciente llevaba su mejor traje y complementos, también llevaba consigo una escalera para poder ganar más altura y así tratar de conseguir la letalidad que no consiguió en su anterior intento.

A lo largo de los últimos meses, el paciente ha presentado una cierta mejoría en cuanto a fluidez del discurso y contacto interpersonal (se muestra más accesible a las entrevistas, muestra una mayor expresividad facial y verbal y se aprecia una mayor resonancia afectiva en su relato). Su conducta se ha mantenido ajustada.

Se evidencia un marcado deterioro cognitivo, mnésico y ejecutivo en relación a la evolución de su trastorno psicótico, lo que imposibilita la adquisición de autonomía y hace inviable el aprendizaje de nuevas habilidades. Persiste el hermetismo casi total a la hora de hablar de la sintomatología psicótica pasada (ideas delirantes de tipo religioso) y de las dos precipitaciones realizadas, negándose de manera activa a hablar del tema. Deja entrever, al menos, una cierta crítica de lo acontecido (sigue insistiendo en que no hubo intencionalidad suicida y, al menos, cataloga los episodios de "barbaridad"). Finalmente, el paciente mantiene una pobre conciencia de las limitaciones que presenta derivadas tanto de su estado físico (cree que seguirá recuperando de forma progresiva, a pesar de la pasividad ya descrita en el proceso de rehabilitación física) como de su patología mental (difícil de explorar, por lo anteriormente expuesto), lo que en ocasiones deriva a que plantee objetivos y planes de futuro poco realistas (retomar un trabajo o llevar una vida de autonomía plena).

TEST

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

El paciente relata con minuciosidad en los detalles. Habla de una clara estructuración de la idea autolítica y sería pues una conducta suicida de origen psicótico. Cabe destacar que la verbalización de los síntomas psicóticos por parte del paciente únicamente se puso de manifiesto después de mucho tiempo de seguimiento, dado que, inicialmente, el paciente era reacio a hablar de cualquier cosa que tuviera que ver con las precipitaciones o con sus creencias, lo que explicaría la dificultad previa para detectar esta sintomatología.

Durante el seguimiento en consulta, llama la atención la presencia de sintomatología negativa (apatía, abulia, aplanamiento afectivo, empobrecimiento del contacto interpersonal) y cognitiva (déficit mnésicos y ejecutivos, poca conciencia de enfermedad psiquiátrica). No verbaliza la ideación delirante de forma espontánea y cuando se le pregunta directamente niega parcamente su presencia, indicando de forma adecuada que no desea "remover el pasado".

Ha tenido una buena adaptación a la Residencia. No tiene interés en las relaciones sociales, pero mantiene su afición por la lectura de revistas y la familia le nota adecuado con ellos. Se plantean la posibilidad de que pase algunos fines de semana en el domicilio familiar.

Valoración del estado mental

Consciente y orientado en las 3 esferas. Facies poco expresiva. Actitud parcialmente colaboradora. Discurso con lenguaje pobre, parco, con tendencia a la minimización de lo ocurrido. Aplanamiento afectivo marcado. Niega las ideas delirantes de perjuicio o autorreferencias, si bien, dado lo tangencial del discurso y que se niega a hablar de multitud de temas apelando a su "derecho a la intimidad", resulta difícil descartar las ideas delirantes ya descritas en su historial.

No presenta soliloquios ni su actitud es sugestiva de escucha de voces. Niega ideas autolíticas en la actualidad.

Pobre conciencia de enfermedad y de las limitaciones físicas asociadas a las secuelas de sus politraumatismos. Impresiona el deterioro cognitivo asociado a su enfermedad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC craneofacial y **toraco-abdominopélvico** con CIV (10 diciembre 2015): Fracturas de techo, suelo y cara lateral de la órbita derecha. Fractura hundimiento del techo de la órbita izquierda, con fragmentos óseos intraparenquimatosos. Fractura de huesos propios nasales. Ocupación de ambos senos maxilares y del seno esfenoidal derecho. Sistema ventricular de tamaño normal. Línea media centrada.

En columna cervical no se visualizan trazos de fractura ni alteraciones en las partes blandas adyacentes.

Mediastino de tamaño normal. No se visualizan neumotórax ni derrame pleural.

Hígado, suprarrenales, bazo, páncreas, riñones sin alteraciones. Adyacente al psoas izquierdo se visualiza un hematoma de 37 x 18 mm. No se visualiza líquido libre intraabdominal.

Fractura de fémur izquierdo. En columna dorso lumbar no se visualizan trazos de fractura.

Analítica. En las primeras analíticas tras la precipitación, existe alteración de la hemostasia del perfil hepático y de la neutrofilia que se va normalizando progresivamente.

Hemogramas. Durante la instauración del tratamiento con clozapina, se realizaron hemogramas de control semanal hasta la semana 18 y posteriormente hemogramas mensuales. En ninguno de estos hemogramas se han evidenciado alteraciones significativas que hayan condicionado el ajuste del tratamiento con clozapina. En la última analítica realizada en junio de 2017, todos los parámetros se encuentran dentro de la normalidad a excepción de los triglicéridos, que no precisa de tratamiento por el momento.

Escalas de evaluación:

- Escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS): PANSS-P 16, PANSS-N 31 y PANSS-PG 40.
- Escala de Evaluación de Actividad Global (EEAG): 40.
- Escala de Impresión Clínica Global de Gravedad (ICG): 6.
- Escala de Intencionalidad Suicida de Beck: 20 puntos, valoración grave de la tentativa.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El primer contacto en Salud Mental se produce tras dos episodios depresivos. Posteriormente, es ingresado por un episodio psicótico breve. Al inicio del seguimiento en nuestra Unidad, el diagnóstico que parece apuntarse es de

trastorno esquizoafectivo con dos fases depresivas, una maníaca y un delirio místico aparentemente ininterrumpido, sin alteración evidente del estado de ánimo. Posteriormente, observando la evolución del paciente, se cambia el diagnóstico a esquizofrenia con pronóstico grave, dado los antecedentes de dos tentativas suicidas.

TRATAMIENTO

Tras la segunda precipitación en diciembre de 2015, se añade al tratamiento de forma progresiva clozapina y se instaura tratamiento con escitalopram. El paciente estaba siendo tratado con palmitato de paliperidona 100 mg i.m. cada 28 días desde hacía 5 meses. Se realizaron hemogramas de control semanales hasta la semana 18. Actualmente, dado que el tratamiento con clozapina se sigue manteniendo se realizan hemogramas mensuales. En ninguno de estos hemogramas se han evidenciado alteraciones significativas que hayan condicionado el ajuste del tratamiento con clozapina.

Los niveles de clozapina en noviembre de 2016 fueron de 747 ng/ml. Tras el mismo, se procedió a la reducción de dosis de clozapina en 50 mg (pasó de 450 a 400 mg/día).

Tratamiento actual: clozapina 200 mg (0-0-2), escitalopram 10 mg (1-0-0) y palmitato de paliperidona 100 mg vía intramuscular 1 ampolla cada 28 días.

CONCLUSIÓN

Existen factores predictores de riesgo suicida, como el sexo, la edad, inicio de la enfermedad, comorbilidad de sintomatología depresiva, nivel educativo o reciente hospitalización. Si bien el paciente es un varón con un nivel educativo medio y una hospitalización reciente, lo más importante en la ideación suicida es la ideación delirante mística y la creencia irreductible de su futuro encuentro con Dios.

Existen varios programas de prevención del suicidio y guías de actuación que funcionan formando a los profesionales sanitarios, permitiendo intervenciones tempranas. Sin embargo, cabe destacar la dificultad que existe para detectar estas ideas en pacientes psicóticos, más desconfiados y herméticos. Este es el caso del paciente que habiendo estado en seguimiento en varios dispositivos, no había levantado sospechas.

A pesar de que el paciente solo había llevado tratamiento con un antipsicótico, la ideación suicida era evidente, por lo que el uso de clozapina está indicado sin necesidad de probar antes con otros fármacos como segunda línea. Aunque hay evidencia, al menos moderada, que sugiere que los medicamentos antipsicóticos protegen contra el riesgo suicida, la evidencia parece ser más favorable para los antipsicóticos de segunda generación, particularmente clozapina, que es la única medicación aprobada por la FDA para prevenir el suicidio en pacientes con esquizofrenia[1].

Clozapina demostró superioridad a la terapia con olanzapina en la prevención de intentos de suicidio en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo con alto riesgo de suicidio[2]. Se ha argumentado que la subutilización de clozapina para la prevención del suicidio representa un fracaso significativo en la implementación de la medicina basada en evidencia en psiquiatría[3]. Sólo un buen conocimiento de los efectos secundarios de clozapina y de las principales estrategias para prevenir su aparición o minimizar su impacto, puede permitir superar la subutilización de este medicamento[4].

En los pacientes con trastornos mentales y riesgo de suicidio, debe asegurarse una continuidad de cuidados y asistencia, así como un tratamiento correcto que incluya la verificación del cumplimiento farmacológico a dosis plenas. Se recomienda un enfoque psicosocial y farmacológico integrado para el manejo de esta población de pacientes[3]. Los programas dirigidos a médicos para mejorar su competencia en la identificación de los trastornos mentales y su manejo, así como la coordinación entre asistencia primaria y especializada, han demostrado ser eficaces para disminuir las tasas de comportamientos suicidas.

PUNTOS CLAVE

- Actualmente el suicidio en España es la primera causa de muerte evitable. Además, en la población con esquizofrenia existe un riesgo de suicidio más de 8 veces mayor que en el resto de población. Por tanto, se necesitan medidas para la prevención temprana y para la formación de los profesionales sanitarios.
- Es fundamental la relación entre el psiquiatra y el paciente con esquizofrenia con ideación autolítica. Es frecuente la dificultad para conseguir un buen vínculo terapéutico. Para ello se debe dar tiempo, confianza, comprensión y apoyarse además de en el paciente, en la familia y amigos para tratar de tener una información global de la situación de la persona.
- Existe amplia evidencia científica sobre el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación y la prevención del suicidio. En concreto, el tratamiento óptimo es clozapina con superioridad respecto al resto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kasckow J, Felmet K, Zisook S. Managing Suicide Risk in Patients with Schizophrenia. CNS Drugs. 2011 Feb;25(2):129–43.
2. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, *et al.* Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry. 2003 Jan;60(1):82–91.
3. Sinyor M, Remington G. Is Psychiatry Ignoring Suicide? J Clin Psychopharmacol. 2012 Jun;32(3):307–8.
4. Raja M, Raja S. Clozapine safety, 40 years later. Curr Drug Saf. 2014;9(3):163–95.

Caso 7

Sánchez Blanco L, Martínez Antón MA

DESCRIPCIÓN

Mujer de 42 años de edad, natural de Cantabria. Soltera y sin hijos. Vive sola muy apoyada en su madre, de quien depende emocionalmente. Incapacidad laboral permanente (maestra).

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: sin antecedente personales de interés. Niega tener hábitos tóxicos.

Antecedentes familiares: familiar de segundo grado por rama materna con esquizofrenia.

Antecedentes psiquiátricos: diagnosticada de esquizofrenia paranoide a los 25 años de edad, con evolución tórpida que ha precisado de múltiples ingresos hospitalarios en centros de Agudos y de Media-Larga Estancia desde el año 2000.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Desde el inicio de la enfermedad destaca la presencia de síntomas psicóticos sin clara recuperación interepisódica, consistentes en ideas delirantes de vigilancia/escrutinio, autorreferencialidad de base interpretativa, fenómenos primarios del pensamiento (lectura y divulgación). Angustia psicótica y sintomatología defectual prominentemente de la esfera cognitiva: déficits mnésicos, disfunción ejecutiva con dificultades a nivel académico y laboral. Rasgos de inestabilidad emocional, empobrecimiento afectivo, retraimiento y desarraigo social, con gran deterioro funcional y social.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Pruebas de imagen: entre las pruebas complementarias realizadas se incluyen varias pruebas de imagen realizadas (TAC craneal y RMN) en las que no se encuentran hallazgos significativos.

Analítica general: bioquímica, hormonas tiroideas, serologías de VIH, hepatitis B y C, lúes. Todo dentro de los límites de la normalidad. A lo largo de la enfermedad se objetivan cifras discretamente elevadas de colesterol y triglicéridos como únicos hallazgos reseñables. En la actualidad cifras normalizadas. Última determinación de prolactina (29,0 ng/ml).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Está diagnosticada de trastorno límite de personalidad en el contexto de rasgos disfuncionales de personalidad. Cuenta con varias tentativas de suicidio en el pasado y un último ingreso hospitalario en 2010 por riesgo autolítico.

Evolución desfavorable en los últimos años con síntomas psicóticos activos fluctuantes con escasa repuesta a varios fármacos antipsicóticos y efectos adversos que motivaron cambios en el tratamiento.

Sobre esto, se añade una personalidad basal caracterizada por inestabilidad emocional que asociada a la presencia de sintomatología psicótica, ha marcado las decisiones terapéuticas ante las dificultades en la adherencia al tratamiento (incluso múltiples idas y venidas con diversos psiquiatras) y un pronóstico sombrío.

TRATAMIENTO

A lo largo de la enfermedad, se ensayan diversas líneas terapéuticas ante la presencia de síntomas psicóticos de carácter fluctuante (amisulprida, quetiapina, olanzapina, paliperidona y risperidona) muchos de ellos en su formulación depot para garantizar adherencia.

Se describen efectos secundarios asociados a varios fármacos: amenorrea y galactorrea en el contexto de hiperprolactinemia (170 ng/ml) con amisulprida que obliga a cambio de antipsicótico y aumento de peso en relación a olanzapina.

En 2011, dada la mala evolución clínica se propone el inicio de clozapina de forma gradual, se alcanzan dosis máximas de 400 mg/día con remisión notable de la sintomatología psicótica y recuperación funcional. Sin efectos secundarios y buena tolerancia.

Actualmente, la paciente mantiene un buen cumplimiento terapéutico. Se ha conseguido una mejoría clínica significativa; mejor control de los síntomas psicóticos, recuperación notable del rendimiento cognitivo y atenuación de los rasgos disfuncionales de personalidad, que podrían deberse más al deterioro propio de su enfermedad psicótica –esquizofrenia residual– que a un trastorno de la personalidad.

CONCLUSIÓN

Clozapina fue el primer antipsicótico considerado como "atípico" y presenta uno de los perfiles farmacológicos más complejos dentro de este grupo. Es el antipsicótico reconocido como efectivo cuando los demás fallan y es considerado *gold standard* de la eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia. A este propósito se ha presentado este caso clínico.

La eficacia de clozapina en la esquizofrenia resistente al tratamiento está ampliamente documentada, aunque su uso es inferior al recomendado por las guías clínicas.

La mejoría clínica con frecuencia continúa lentamente después de varios años de tratamiento.

En el caso de nuestra paciente que presentaba un pronóstico desfavorable, tras el inicio de clozapina ha experimentado una mejoría global tanto en los síntomas psicóticos como en la esfera afectiva, con recuperación de roles familiares y sociales para ella desconocidos desde hace muchos años y por consiguiente una rehabilitación psicosocial óptima. Desde entonces ha podido llevarse a cabo un seguimiento continuado en consultas de Salud Mental sin nuevas descompensaciones con normalización funcional progresiva y significativa.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan & Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias del comportamiento / Psiquiatría clínica. Decimoprimera Edición. Capítulo 7. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. 318-321.
- Arranz García S, González Irizar O, Grau Joaquim I. Utilización de clozapina en un caso de discinesias tardías: a propósito de un caso. Psiquiatr Biológica. 2010 Jul;17(3):116–8.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2016 Nov 2;209(5):385–92.
- Stahl SM. Psicofarmacología esencial de Stahl. Cuarta Edición. Capítulo 5: Agentes antipsicóticos 133-136; 180-182.

Caso 8

Gradín Purroy MC, López Lareki M

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 27 años, acude a los servicios de Urgencias tras un intento autolítico mediante venoclisis e ingesta de alcohol

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: el menor de una fratría de dos hermanos. Reside con sus padres en el domicilio familiar. Embarazo y parto sin complicaciones, enuresis y encopresis secundaria a la edad de 7 años sin desencadenante aparente. Estudia un módulo técnico de laboratorio. No se describen alteraciones en la socialización.

Antecedentes médico-quirúrgicos: intervenido quirúrgicamente de hidrocele en la infancia. Sin otros antecedentes médico quirúrgicos.

Consumidor de tóxicos, cannabis desde los 18 años de edad aproximadamente, durante tres años.

Antecedentes psiquiátricos: hace 7 años el paciente comenzó a presentar retraimiento social, desconfianza, menor lenguaje espontáneo, ideación delirante autorreferencial, fenómenos de influencia corporal, así como rumiaciones obsesivas y alteración del patrón de sueño. Hubo de abandonar los estudios (Licenciatura en Química) y comenzó a manifestar clínica depresiva, así como episodios de heteroagresividad (destrozo de mobiliario). Inició tratamiento psiquiátrico ambulatorio siendo pautado escitalopram, que el paciente tomó durante dos meses abandonándolo con posterioridad.

Dos años después, comienza a presentar cambios progresivos en su estado de ánimo, comportamiento, pensamiento y patrón de sueño, los cuales se exacerbaron llegando a permanecer casi mutista. Fue valorado en su CSM emitiéndose una impresión diagnóstica inicial de TOC, por lo que se prescribió clomipramina y seguimiento ambulatorio. Semanas después, los padres del paciente describen marcada inhibición psicomotriz, síntomas catatoniformes (mantenimiento de posturas, obediencia automática y fenómenos de imantación) y alteraciones sensoperceptivas. Fue valorado por el servicio de Psiquiatría de Urgencias, pautándose tratamiento con lorazepam y olanzapina, con rápida mejoría de los síntomas motores. En ese momento, es diagnosticado de episodio psicótico agudo polimorfo y, durante 4 años, mantiene seguimiento psiquiátrico ambulatorio en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica.

ENFERMEDAD ACTUAL

En febrero de 2016, sufre un episodio psicótico franco con ideación delirante referencial y de perjuicio sistematizada y alteraciones sensoperceptivas, que es tratado mediante paliperidona oral y posteriormente intramuscular. La evolución de la sintomatología delirante resultó positiva, con remisión de la misma. No obstante, persistían las alucinaciones auditivas, que el paciente criticaba adecuadamente. En esta época consigue iniciar un trabajo como técnico de laboratorio. Refería buen estado anímico, aunque escasa capacidad de disfrute.

Cuatro meses más tarde, el paciente realiza un intento autolítico mediante venoclisis e ingesta de alcohol. Previamente, había acudido con su coche a un lugar apartado próximo a su localidad de residencia. Transcurridas dos horas, es el propio paciente quien decidió acudir a los servicios de Urgencias, procediéndose a su ingreso en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica.

Durante el ingreso, la evolución sintomática es parcialmente satisfactoria ya que al alta persiste sintomatología depresiva así como alucinatorio-delirante, por lo que se deriva al paciente a Hospital de Día bajo tratamiento psicofarmacológico con paliperidona inyectable y sertralina.

Se pone de manifiesto la ideación suicida persistente, así como fenómenos alucinatorios con gran repercusión vivencial y conductual para el paciente ya que permanece retraído en domicilio. Destacar la presencia de alucinaciones auditivas insultantes de manera continua durante cinco años.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Al ingreso en UHP, el paciente se encontraba consciente, orientado y colaborador. Verbalizaba bajo estado de ánimo, apatía, anhedonia, ideas de incapacidad y minusvalía, así como elevados niveles de angustia ideica y somatizada (nudo epigástrico). Refería ideación delirante de referencialidad y perjuicio, así como alucinaciones auditivas comentadoras (compañeros del trabajo que le insultan).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizó una analítica sanguínea cuyos parámetros hematológicos y bioquímicos se encontraban dentro de límites normales. Las analíticas de tóxicos realizadas resultaron negativas.

Durante su estancia en Hospital de Día se realizaron sucesivas analíticas sanguíneas semanales, una vez instaurado el tratamiento con clozapina, para valoración de riesgo de agranulocitosis.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En este caso, puede plantearse el diagnóstico diferencial en las fases iniciales del trastorno con un trastorno psicótico inducido por tóxicos y, en fases posteriores, una vez que el paciente abandona el consumo de cannabis, podría establecerse un posible diagnóstico diferencial con un trastorno esquizoafectivo debido a la aparición de sintomatología afectiva.

No obstante, el diagnóstico establecido en este paciente es el de esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Durante los primeros 4 años, el paciente fue tratado con olanzapina, los dos años siguientes, con paliperidona intramuscular.

Dada la clínica presentada y la refractariedad a los ensayos fármacológicos previos, se inicia tratamiento con clozapina.

Transcurridas tres semanas, se objetiva una clara mejoría; se mantienen alucinaciones en tercera persona que interpelan e insultan, así como parte del delirio paranoide y referial. No obstante, dicha clínica cursa sin repercusión por lo que el paciente retoma asuntos sociales y familiares. Manifiesta asimismo mejora de su estado anímico y remisión de la ideación suicida. Se objetiva una mínima somnolencia sin alteración hematológica.

CONCLUSIÓN

Clozapina se considera el prototipo de los antipsicóticos atípicos (AA) ya que fue el primero en el que se observó escasos efectos secundarios extrapiramidales, no causaba discinesia tardía y no elevaba los niveles de prolactina. Aunque es un antagonista 5HT2A-2D, clozapina posee uno de los más complejos perfiles farmacológicos de la psicofarmacología. Clozapina es el único AA que se reconoce como particularmente eficaz cuando han fracasado los agentes antipsicóticos convencionales. Es también el único fármaco antipsicótico asociado al riesgo de una complicación peligrosa y, ocasionalmente, fatal –llamada agranulocitosis– que se da entre el 0,5-2,0% de los pacientes. Debido a ello, es preciso controlar los recuentos sanguíneos semanalmente durante los 6 primeros meses de tratamiento y después, durante dos semanas y mientras dure el tratamiento.

Clozapina también entraña un mayor riesgo de ataques convulsivos, especialmente, a dosis elevadas. Otros posibles efectos adversos son la sedación, pudiendo llegar a ser muy intensa, y la ganancia ponderal. Así pues, clozapina puede ser el agente con mayor eficacia, pero también con más efectos secundarios de entre todos los AA.

En vista de la proporción riesgos/beneficios de clozapina, en general, no se considera un agente de primera línea para el tratamiento de la psicosis, sino solo una opción a tener en cuenta cuando han fracasado otros agentes. Resulta especialmente útil para sofocar la violencia y la agresión en los pacientes difíciles, puede reducir los índices de suicidio en la esquizofrenia y también la gravedad de la discinesia tardía, especialmente en los periodos largos de tratamiento.

PUNTOS CLAVE

- **Clozapina ha sido propuesta como tratamiento de elección de la esquizofrenia resistente en prácticamente todas las guías clínicas.**
- El uso de clozapina en condiciones de práctica clínica cotidiana (dosis, efectos adversos más comunes, resultados en pacientes resistentes y aspectos relacionados con los efectos secundarios: agranulocitosis, sequedad de boca, taquicardia, visión borrosa, aumento de peso, incontinencia urinaria, retención de líquidos y convulsiones) ha de hacerse bajo estrecha vigilancia y se estima que mejora los síntomas de pacientes resistentes entre un 40% y el 70%.
- **Ha mostrado una eficacia superior a otros antipsicóticos en pacientes con riesgo de suicidalidad, violencia y patología dual.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Sadock B, Alcott V. Kaplan & Sadock´s. Synopsis of Psychiatry. Tenth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Cervera Enguix S, Seva Fernández A. [Pharmacological treatment resistant schizophrenia]. Actas Esp Psiquiatr. 2006;34(1):48–54.
3. Stahl SM. Psicofarmacología esencial: Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. 2ª Edición actualizada. 2002.

Caso 9

Zubia Martín M

DESCRIPCIÓN

Presentamos el caso de un varón de 50 años diagnosticado de trastorno psicótico no especificado en el que el cambio de tratamiento a clozapina supuso una importante mejoría tanto a nivel psicopatológico (desaparición de pensamientos autolesivos e ideación delirante) como a nivel de su funcionamiento basal.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: casado desde hace más de 25 años (sin hijos). Su infancia había trascurrido sin mayores problemas. El paciente llevaba tres años residiendo en domicilio actual y se encontraba en proceso de valoración de dependencia e incapacidad (en paro desde hace 5 años).

Antecedentes médicos: sin alergias medicamentosas conocidas. Historia toxicológica sin interés. Su salud siempre había sido buena y nunca había sido internado.

Antecedentes familiares: el suicidio consumado de un hermano por precipitación a la edad de 33 años (tras padecer un episodio de depresión grave) y dos de sus hermanos habían recibido el diagnóstico de esquizofrenia. Relataba, asimismo, la presencia de episodios depresivos en su madre.

Antecedentes psiquiátricos: primer contacto con Salud Mental se produce a la edad de 31 años, tras el suicidio de su hermano (fue dado de alta del CSM por mejoría y no llegó a tener pautado tratamiento farmacológico). Derivado nuevamente en el 2008 (a los 41 años de edad) diagnosticado de episodios depresivos asociados a fibromialgia. Recibió tratamiento entonces con duloxetina 60 mg, clorazepato de dipotasio 5 mg y analgésicos. Posterior alta y retirada de tratamiento psicofarmacológico hasta unos meses después en los que precisa reintroducción del mismo por dolor generalizado con repercusión afectiva.

En el 2016, realizó su primer ingreso en el hospital tras presentar sintomatología de rango psicótico en forma de ideación delirante de perjuicio de meses de evolución, con importante repercusión emocional y conductual (precipitación).

Se añadió a su tratamiento habitual medicación antipsicótica (hasta 6 mg de risperidona repartida en comida y cena).

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A pesar de una mejoría inicial tras el alta de la Unidad de Agudos de Psiquiatría y a pesar del relativamente reciente aumento del tratamiento (aumento de risperidona hasta 8 mg con el añadido de biperideno, debido a efectos secundarios, y diazepam para el tratamiento de la ansiedad), el paciente había precisado atenciones en el servicio de Urgencias en las últimas semanas debido a la persistencia de alucinaciones auditivas (tenía la sensación de que sus vecinos trataban de molestarlo). Cuando se le pidió que describiera lo que oía habló de voces de vecinos que decían que le iban a denunciar y que le iban a meter en la cárcel. Negó firmemente que las voces pudieran provenir de él mismo. Padecía, asimismo, clínica compatible con abulia, apatía, anhedonia y pensamientos de muerte que entrañaban riesgo autolítico (pensamientos autolesivos de carácter reactivo al sentirse sobrepasado por las consecuencias de su convicción de querer ser perjudicado por terceras personas).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El examen físico, incluyendo el neurológico, y pruebas de imagen (TAC) no revelaron anormalidades. Las pruebas de laboratorio de rutina fueron normales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno psicótico no especificado.

TRATAMIENTO

Considerando ambas circunstancias clínicas (síntomas positivos y negativos) se opta por un cambio progresivo de risperidona a clozapina, que se introduce en pauta ascendente, hasta alcanzar los 200 mg/día (un comprimido en la cena); realizándose los debidos controles de hemograma y control de niveles de fármaco en sangre. Se consigue suprimir, asimismo, la dosis de diazepam tras resultar innecesaria para la ansiedad después los ajustes antes mencionados.

La instauración del tratamiento con clozapina fue seguida de la mejoría progresiva y consistente que permitió el alta hospitalaria en unas pocas semanas. Los síntomas alucinatorios se atenuaron de manera ostensible.

En la actualidad: en el momento actual, 8 meses después del episodio delirante, el paciente continúa libre de síntomas recibiendo tratamiento en régimen de Hospital de Día e, incluso, ha comenzado a acudir a actividades en un Centro de Rehabilitación para pacientes crónicos. Las analíticas realizadas se han mantenido dentro de la normalidad y la tolerancia al tratamiento puede considerarse excelente (buena adherencia al mismo).

CONCLUSIÓN

Clozapina continúa siendo un fármaco infrautilizado aún en los casos en los que su uso estaría plenamente justificado atendiendo a las recomendaciones de las guías clínicas actuales. El temor injustificado a los efectos adversos y las limitaciones propias del fármaco, como los controles hematológicos, influyen negativamente en su prescripción. Es importante recordar que, más allá de prejuicios, existen numerosos estudios en los que se apunta que clozapina disminuye el riesgo de suicidio y la impulsividad, cuestión a tener en cuenta, ya que las consecuencias derivadas pueden ser graves e incluso letales (episodio de precipitación del paciente en el año 2016, así como los antecedentes de episodios depresivos previos).

Por último, mencionar que existen casos de pacientes en los que clozapina ya debería ser la segunda opción cuando fracasa un primer tratamiento antipsicótico, sobre todo en aquellos pacientes que presentan agresividad, riesgo de suicidio o abuso de sustancias.

BIBLIOGRAFÍA

- Cervera Enguix S, Seva Fernández A. Pharmacological treatment resistant schizophrenia. Actas Esp Psiquiatr. 2006;34(1):48-54.
- Sanz Fuentenebro FJ, Artaloytia Usobiaga JF, Molina Rodríguez V, Palomo Álvarez T. Esquizofrenia "resistente". Conceptos confusos y tratamientos esperanzadores. Psiquiatr Biol. 2001;8:11-8.
- Pakpoor J, Agius M. A review of the adverse side effects associated with antipsychotics as related to their efficacy. Psychiatr Danub. 2014;26 Suppl 1:273-84.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM -5. Washington D.C.: American Psychiatric Association. 2013.
- Kaplan HI, Sadock BJ. Sinopsis de psiquiatría. 11ª edición. Barcelona: Wolters Kluwer. 2015.

Caso 10

Hernández Álvarez F

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 47 años con esquizofrenia paranoide diagnosticada a los 35 años.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero, vive con su madre y trabaja en Correos. Desde hace 6 meses se encuentra de baja laboral.

Antecedentes familiares: destacan padre con alcoholismo y hermana con esquizofrenia paranoide que se suicidó por defenestración en 2001.

Antecedentes psiquiátricos: realiza su seguimiento por Psiquiatría en un Centro de Salud Mental (CSM). Ha tenido tres ingresos previos en la Unidad de Agudos (UA) de Donostia (2006, 2008 y 2016) y dos en Unidades de Media Estancia (UME) de Guipúzcoa. El primero en San Juan de Dios en 2008, de tres meses de duración y, el último, en Usúrbil desde marzo a agosto de 2016.

Acude en esta ocasión derivado desde UA ante refractariedad de los síntomas al tratamiento farmacológico y persistencia en el consumo de sustancias estimulantes (aprox. 15 refrescos cola diarios), con los objetivos de estabilización clínica, abstinencia en el consumo de sustancias y reorganización ocupacional.

Antecedentes médico-quirúrgicos: tiene sobrepeso y una hernia de hiato, sin otros antecedentes médico-quirúrgicos.

Desde el alta de 2008, ha mantenido la abstinencia en el consumo de cannabis. No bebe alcohol y fuma aproximadamente 10 cigarrillos al día.

ENFERMEDAD ACTUAL

En el momento de la derivación desde el CSM a la Unidad de Agudos y desde alta en agosto en 2016, el paciente se encontraba en tratamiento con paliperidona (depot) 150 mg intramuscular cada 28 días, biperideno retard 4 mg (1-0-0), lorazepam 1 mg al acostarse y pantoprazol 20 mg (1-0-0). El paciente previamente ha estado en tratamiento farmacológico con olanzapina, aripiprazol, risperidona y paliperidona, estas dos últimas tanto en formulación oral como depot.

Tras el alta en agosto de 2016, el paciente presentó una cierta mejoría. No todos los síntomas remitieron, pero los que aún estaban presentes no tenían una repercusión importante sobre su funcionamiento, por lo que solicitó el alta a su médico y reinició su actividad laboral.

Durante un mes fue capaz de realizar sus actividades usuales en Correos con normalidad. Sin embargo, a partir del segundo mes, gradualmente, comenzó a sentir que sus compañeros le molestaban, ya que cuando llegaba a recoger la correspondencia, esta se encontraba siempre desordenada o en sitios inusuales. Se sentía observado y desconfiaba de las intenciones de sus compañeros. Incómodo con esta situación, intentaba pasar el menor tiempo posible en la oficina. Finalmente pidió la baja, ya que todo lo anterior le generaba mucha ansiedad y tenía dificultades para conciliar el sueño.

A partir de entonces, su aislamiento en casa fue progresivo. No quería salir a la calle porque no se sentía cómodo y comenzó a desconfiar de las intenciones de una de sus tías que regularmente venía a visitarle.

Estaba convencido de que le agregaba unos polvos a su comida con el objetivo de envenenarlo y también de, a través de ellos, controlar sus acciones. Por ello, decidió consumir solo alimentos y bebidas empaquetados que él adquiría, incrementado drásticamente el consumo de coca cola hasta 10 a 15 latas diarias.

En su habitación, pasaba la mayor parte de los días encerrado y solía girar la televisión para que la pantalla quedara orientada de frente a la pared. Dicha acción tenía como objetivo evitar que "SONY" desde la pantalla y sobre todo por la noche, dirigiera un rayo láser a su cabeza, lo que generaba una sensación de pesadez y malestar en ella, además de impedirle dormir. Pronto comenzó a dormir por el día, ya que "SONY" no se solía manifestar en ese momento y así por la noche, al estar despierto, podía intentar oponerse a su influencia.

Transcurridos unos meses comenzó a manifestarse "EL RELOJ", una entidad a través de la que se comunicaba con la respiración, según el número de inhalaciones y exhalaciones deducía sus respuestas a las preguntas que le formulaba. A veces le tranquilizaba, pero otras, también le molestaba, porque le hacía sentir hormigueos o corrientes de electricidad en su cuerpo.

Una tercera entidad sin nombre, en ocasiones le susurraba mientras estaba acostado en la cama o se manifestaba provocando ruidos en su entorno. Unas semanas previas a su ingreso en el centro, encontrándose cansado y nervioso por todo esto, habiendo bajado de peso varios kilogramos y durmiendo muy poco; amenazó a su madre: o terminaba toda la relación con su tía y le impedía su entrada en casa o se defenestraba desde el balcón de su habitación. La última vez, llego a subirse a la barandilla y estuvo a punto de tirarse desde una altura de 4 pisos. Su madre preocupada acudió al CSM desde donde se programó su ingreso involuntario a la UA de Donostia. En dicho centro, se agregó al tratamiento farmacológico olanzapina a dosis de 10 mg. Transcurrido un mes, ante la ausencia de mejoría y previéndose un ingreso prolongado, fue trasladado a nuestra UME.

Es importante destacar que, pese a los síntomas y desde el alta de la UME en agosto de 2016, el paciente acudió a todas sus citas a colocarse la medicación depot.

TESTS

EXPLORACIÓN FÍSICA

Pupilas normorrefléxicas sin alteraciones. Adecuada hidratación y coloración de tegumentos. Cabeza, cuello, tórax y área cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen blando, depresible, sin alteraciones. Extremidades con pulsos y reflejos sin alteraciones. Pares craneales normales. Tono, fuerza muscular, coordinación, sensibilidad y marcha sin alteraciones.

Tensión arterial 134/78. Frecuencia cardiaca 86 latidos por minuto (lpm). Índice de masa corporal: 28.

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente, orientado en las tres esferas. Suspicaz. Con angustia psicótica. Sin signos de intoxicación y/o abstinencia. No semiología afectiva mayor. Discurso de tono y ritmo normal, coherente y estructurado. Ideas delirantes de perjuicio y de referencia. Interpretaciones delirantes. Alucinaciones auditivas en forma de susurros y ruidos en el entorno y hápticas-cenestésicas, que le generan ansiedad y modifican su conducta. Ideas autolesivas estructuradas y movilizadas por la angustia que los síntomas le generan. No heteroagresividad. Restricción en el consumo de alimentos secundaria a las ideas delirantes de perjuicio. Inversión del ciclo circadiano e insomnio de conciliación. Sin conciencia de enfermedad. Juicio de realidad alterado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- ECG: ritmo sinusal a 86 lpm, sin anormalidades.
- Analítica de sangre: bilirrubina total, filtrado glomerular, urato, urea, Cl, Na, Ca, K, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, fosfatasa alcalina, GGT, GOT, GPT, albúmina, proteínas totales, creatinina y glucosa sin alteraciones.

- Hemograma: parámetros en rangos normales.
- Examen general de orina: sin alteraciones.
- Marcadores hormonas: tiroideas y prolactina en rangos normales.
- Tóxicos en orina: negativos.
- TAC craneal (2008): estructuras infra y supratentoriales de morfología y densidad dentro de la normalidad, no objetivándose imágenes de infarto, sangrado o proceso expansivo a ningún nivel.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El paciente cumple criterios diagnósticos de esquizofrenia según DSM-V y CIE-10. El inicio y posterior evolución de la enfermedad y los síntomas son congruentes con dicho diagnóstico. No ha presentado semiología compatible con un trastorno afectivo ni existen causas orgánicas que determinen los síntomas, que además se presentan también en periodos libres de consumo de sustancias.

TRATAMIENTO

Para poseer información adecuada sobre la evolución de la enfermedad del paciente, se obtuvieron los informes de los ingresos previos en UA y UME. Se identificó el empleo de, al menos, cuatro antipsicóticos diferentes en formulación oral a dosis plenas, desde que se realizó el diagnóstico y hasta 2015. El paciente y sus familiares refieren que, pese a que ha habido algunos periodos de estabilidad, en general la remisión de los síntomas ha sido parcial y se han alterado en periodos de mayor y menor compromiso en el funcionamiento.

En 2015, desde el CSM para asegurar la adherencia y ante la remisión parcial de los síntomas se inició tratamiento con risperidona depot que posteriormente se sustituyó por paliperidona depot ante los problemas de tolerancia y la falta de eficacia. Sin embargo, y de acuerdo a su psiquiatra de referencia, en los últimos tres años y aun empleando inyectable, tampoco se ha conseguido la remisión completa de los síntomas.

Ante la refractariedad y el riesgo autolesivo, se decidió iniciar tratamiento con clozapina. Se realizaron: hemograma, analítica general y ECG, sin evidencia de alteraciones. La última dosis de inyectable se había aplicado dos días antes de su traslado a nuestro centro, por lo que se prescribió una dosis inicial de clozapina de 25 mg y progresivamente se incrementó. Se suspendió paliperidona depot y se retiró también olanzapina.

Con la instauración de clozapina y su progresivo incremento hasta 500 mg, las ideas delirantes, las alucinaciones y las ideas autolesivas remitieron. Comenzó a alimentarse con normalidad y a aceptar las visitas y llamadas telefónicas de su tía. Se normalizó el ciclo sueño-vigilia y desapareció el insomnio. Se mantuvo abstinente del consumo de sustancias estimulantes. Todas las analíticas de control fueron normales, siendo la medicación tolerada adecuadamente.

EVOLUCIÓN

El paciente durante el ingreso mostró buena adherencia al tratamiento farmacológico y adquirió un buen *insight*. Su participación en los grupos terapéuticos para pacientes psicóticos y en terapia ocupacional fue adecuada, adaptándose e integrándose al funcionamiento de nuestro centro. Se indicó una dieta saludable y se integró a las actividades físicas del centro, manteniéndose su peso estable durante el ingreso. Se concedieron salidas con la familia y permisos de fin de semana, transcurriendo sin incidentes. La actividad laboral se orientó a aquella que le generase menos estrés y estuviera más adaptada a sus características.

Tras casi cuatro meses de ingreso, el paciente cumplía criterios de remisión completa según puntuación en PANSS. Al encontrarse el paciente estable, se procedió al alta y se derivó para que continuase su seguimiento en su CSM.

CONCLUSIÓN

Clozapina es el tratamiento de elección en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento y estudios recientes recomiendan su uso en la conducta suicida persistente. El paciente del caso expuesto, además de tener una esquizofrenia resistente, desde que ingresó en nuestro centro presentaba un importante riesgo suicida debido a la intensa angustia que le generaban todos los síntomas que experimentaba. Su evolución favorable corrobora, la eficacia de clozapina, no solo para los casos refractarios, sino también para aquellos con elevado riesgo de suicidio.

Por otro lado, es importante destacar que este caso, como seguramente muchos otros, demuestra la importancia que tiene una detallada evaluación de los pacientes crónicos, y en particular, lo indispensable que es obtener toda la información respecto a la evolución de los síntomas, la remisión parcial o total de estos, así como la eficacia y tolerancia de los tratamientos farmacológicos previamente empleados.

Además, sería importante considerar hasta qué punto deberíamos limitar el uso de clozapina a solo aquellos casos refractarios. Para este caso en concreto, han pasado más de 10 años desde que se realizó el diagnóstico hasta que se instauró este tratamiento, por lo que se ha perdido un periodo de tiempo muy valioso, con las consecuentes pérdidas que para el paciente supone la remisión solo parcial de los síntomas y las reagudizaciones.

Respecto a los antipsicóticos en su formulación depot, se podría señalar que, si bien pueden ofrecer garantías de adherencia en un grupo de pacientes, su uso y mantenimiento siempre debe estar condicionado por su eficacia. Es necesario tomar en cuenta que una remisión completa de los síntomas, se puede traducir en una buena adherencia del paciente al tratamiento farmacológico aún en su formulación oral.

Para finalizar, durante las últimas dos décadas clozapina ha mantenido su indicación como tratamiento de elección en la esquizofrenia refractaria frente a otros antipsicóticos inclusive más recientes. Actualmente debido a la eficacia de este fármaco se están realizando estudios para evaluar su utilidad en esquizofrenia de inicio temprano y como tratamiento de segunda línea. Sin embargo, sería conveniente comenzar a contemplar su uso en algunos subgrupos de pacientes, por ejemplo, en aquellos con conducta agresiva y suicida persistente. Esta última indicación ya está aprobada por la FDA.

BIBLIOGRAFÍA

- Vanasse A, Blais L, Courteau J, Cohen AA, Roberge P, Larouche A, *et al.* Comparative effectiveness and safety of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment: a real-world observational study. Acta Psychiatr Scand. 2016 Nov;134(5):374–84.
- Tracy DK, Joyce DW, Sarkar SN, Mateos Fernandez M-J, Shergill SS. Skating on thin ice: pragmatic prescribing for medication refractory schizophrenia. BMC Psychiatry. BioMed Central; 2015 Dec 25;15(1):174.
- Nakajima S, Takeuchi H, Fervaha G, Plitman E, Chung JK, Caravaggio F, *et al.* Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE phase 2E data. Schizophr Res. 2015 Feb;161(2–3):429–33.
- Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC Psychiatry. BioMed Central; 2014 Dec 7;14(1):102.

2. ESQUIZOFRENIA Y CONSUMO DE SUSTANCIAS

Caso 1

Tárraga Díaz SN, Carranza Román A, del Amo Mansilla I, Sánchez García MD

La patología dual en los últimos años ha ido presentado un creciente interés en la sociedad científica y en gran parte de los profesionales que trabajan tanto en el campo de la adicción como en el de la Salud Mental. Esto se demuestra por el aumento de estudios e investigaciones que se van realizando en este campo y sus implicaciones en el tratamiento y pronóstico de los pacientes con un cuadro clínico dual.

Por otra parte, clozapina es uno de pilares más importantes en esquizofrenia refractaria o resistente a otros tratamientos antipsicóticos. La necesidad de realizar controles hematológicos, o su perfil de efectos adversos en algunas áreas concretas, han podido ser un freno a la hora de valorar su introducción en un paciente. Presenta un mecanismo de acción sobre receptores de dopamina D1, D2 y D4 (con sensibilidad mucho mayor sobre D4 que sobre D2 y con mayor densidad de los primeros en corteza frontal y amígdala), además de su acción sobre otros sistemas como el serotoninérgico, el adrenérgico, el colinérgico y el histaminérgico.

Según la literatura científica, se tienen datos que apoyarían clozapina como un tratamiento eficaz en pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias asociado.

Presentamos un caso donde la introducción de clozapina ha supuesto un elemento favorecedor e importante en el tratamiento integral del paciente.

DESCRIPCIÓN

Varón de 38 años de edad con amplio historial de seguimiento en circuito de Salud Mental desde la juventud, recibiendo varios diagnósticos clínicos en su evolución hasta llegar a los definitivos actuales (esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias).

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: está soltero y cobra pensión por enfermedad mental. Es el mayor de todos sus hermanos. Tiene estudios hasta 1º de la ESO, presentando mal rendimiento.

Antecedentes médicos: presenta una dermatitis alérgica de contacto por hipersensibilidad a mezcla de perfumes y bálsamo de Perú.

Ha tenido valoraciones por el servicio de Oftalmología por distrofia macular incipiente y miopía.

Se encuentra en tratamiento farmacológico por dislipemia y está intervenido del tabique nasal.

Hábitos tóxicos: aparte del consumo de nicotina, consume otras sustancias tóxicas como cannabis, alcohol y, esporádicamente, cocaína.

Antecedentes psiquiátricos: reside en una Comunidad Terapéutica pero hay que mencionar que en su evolución clínica ha ido requiriendo de otros múltiples dispositivos, algunos de ellos del circuito de la Salud Mental (Unidad de Media Estancia, dispositivo Residencial, vivienda tutelada) y otros más exclusivos del área de la adicción (Comunidades Terapéuticas) presentando, en muchos de ellos, una mala respuesta y adaptación.

También mencionar los ingresos múltiples que ha tenido en la Unidad de Hospitalización Breve con presencia de psicopatología, principalmente en contexto psicótico.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Presencia de episodios de descompensación psicótica con sintomatología en forma de desorganización del pensamiento y conducta clínica alucinatoria asociada, en algún episodio, con actitudes e ideas paranoides y clínica autorreferencial.

Destacar en su discurso la presencia de giros y recursos lingüísticos con asociaciones paralógicas y paragramatismos (estos impresionaban de tipo crónico).

Repuntes puntuales en esfera ansiosa con presencia ocasional de pensamientos en torno a la muerte.

Tendencia a vulnerar límites normativos en algún episodio de descompensación o presencia de consumo de tóxicos presentando existencia puntual, en un ingreso, de componentes afectivos (tono hipertímico).

No alteraciones en apetito o esfera del sueño.

Colaborador y abordable en fases de estabilidad clínica.

EXPLORACIÓN FÍSICA

No presenta datos a señalar de relevancia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

No presenta alteraciones significativas en TAC craneal, siendo también normales tanto el electroencefalograma como el electrocardiograma.

Tiene evaluación cognitiva mediante subescalas de la Matrics donde, entre sus resultados, se observa un deterioro en áreas como la atención/vigilancia, memoria de trabajo y aprendizaje visual, obteniendo puntuaciones dentro de la normalidad en velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal y resolución de problemas.

A nivel de analíticas sanguíneas, destaca fundamentalmente aumento en niveles de triglicéridos en los últimos controles, con valores de colesterol controlado actualmente con tratamiento. Presenta cifras en rangos normales de perfil tiroideo, vitamina B_{12} y ácido fólico, con niveles de ácido valproico en intervalos terapéuticos. Controles hematológicos mensuales actuales de clozapina en rangos normales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Este paciente se encuadraría dentro de la temática de patología dual: por un lado, se han ido valorando en él diagnósticos diversos hasta llegar a los definitivos actuales, uno de ellos la esquizofrenia, donde la presencia de sintomatología psicótica (tanto en la esfera desorganizada o paranoide) con mayor o menor intensidad, ha estado presente en el paciente; por otro lado, presenta un trastorno por consumo de sustancias según criterios actuales del DSM-V, fundamentalmente en relación a cannabis y alcohol. Si bien es cierto que, como ya se sabe, el consumo de tóxicos es un factor que puede ser motivo de recaída o que la clínica psicótica puede estar relacionada con su consumo, este paciente ha presentado temporadas de no consumo y también ha presentado sintomatología paranoide (que cumpliría criterios de trastorno psicótico primario).

También se ha valorado en su diagnóstico diferencial la posible presencia de un trastorno del espectro bipolar, dada presencia puntual de elementos hipertímicos pero, no obstante, no ha llegado a cumplir criterios completos para llegar a ello.

Para un futuro, se deberían valorar otros diagnósticos como podría ser el de trastorno esquizoafectivo, dependiendo de la evolución y sintomatología distinta que pueda ir presentando aunque, en el momento actual, los criterios que nos indica el DSM-V, por ejemplo en el criterio C en relación a que los criterios del episodio mayor del estado del ánimo estuvieran presentes durante la mayor parte de la duración total de las fases activa y residual de la enfermedad, no los cumpliría.

Para finalizar, ha presentado episodios en los cuales se llegó a valorar la presencia de posible base de personalidad disfuncional (tendencia a vulnerar límites normativos o dificultades para adaptarse a centros). No obstante estos elementos en ningún caso cumplirían criterios diagnósticos para ser considerados como un trastorno de personalidad en el presente caso y, como mucho, se podrían valorar en el contexto rasgos de la personalidad del paciente, donde el consumo de tóxicos y las fases de descompensación desorganizada/paranoide han podido agravar estos rasgos.

TRATAMIENTO

El paciente ha recibido múltiples tratamientos en su evolución.

Actualmente se encuentra con la pauta de tratamiento psicofarmacológico siguiente: clozapina 100 mg 1/2-1/2-4, aripiprazol 15 mg 2-0-0, ácido valproico de liberación prolongada 0-0-3, gabapentina 300 mg 1-1-2, sertralina 100 mg 1-0-0, lorazepam 1 mg 1 comprimido, si ansiedad.

En relación a su tratamiento antipsicótico, se decidió la introducción de clozapina dada las descompensaciones que venía presentando a pesar de los tratamientos antipsicóticos que se le habían pautado y teniendo en cuenta que en el episodio de valorar su inicio, si tenía buen cumplimiento de los tratamientos que llevaba.

Por otro lado, también se valoró el hecho de que en la historia del paciente, la sintomatología psicótica se había mantenido con mayor o menor intensidad de forma continuada.

Por todo ello, finalmente se decide introducir clozapina.

EVOLUCIÓN

En la actualidad, junto con el paciente, se valora volver a una Comunidad Terapéutica tras sopesar distintos aspectos en su evolución (mantenía en la actualidad abstinencia completa a sustancias, salvo nicotina, la cual también se plantea abandonar).

A nivel psicopatológico se mantiene estable en relación a la sintomatología psicótica, con buena adherencia y tolerancia al tratamiento, acudiendo regularmente a los controles hematológicos mensuales que realiza en la actualidad.

Por tanto, la impresión diagnóstica actual del paciente, según criterios actuales DSM-V sería: esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias.

En este momento se encuentra en remisión continuada y en un entorno controlado. Habría que tener en cuenta la motivación actual del paciente a la hora de reducir el consumo de tabaco y de cómo puede influir en las dosis de clozapina que precisaría ya que, como se sabe, existe un efecto inductor del tabaco con el fármaco.

CONCLUSIÓN

La patología dual supone un importante desafío en el campo de la Salud Mental. Como bien se sabe, estos cuadros clínicos suponen una mayor gravedad clínica y social, y gran parte de ellos reportan ingresos de peor pronóstico o presencia de otras comorbilidades médicas.

El abordaje de estos casos en Unidades de Patología Dual donde se trabaja con el paciente de forma integral, debe ser un objetivo claro de cara a conseguir un mejor pronóstico.

Una buena elección del tratamiento antipsicótico es clave en este tipo de pacientes de cara a una estabilización psicopatológica lo más rápida posible, evitando con ello el deterioro que puede provocar cada episodio así como las repercusiones sociales, económicas y familiares que, como se sabe, supone una evolución tórpida.

Clozapina, en este caso, ha supuesto un elemento importante en su función de estabilizador de elementos psicopatológicos en el paciente. También, como ya se sabe, la falta de adherencia en la patología dual puede suponer un freno para un adecuado avance o mejoría.

En la actualidad, en el caso descrito, el paciente realiza los controles de forma adecuada, no suponiendo en ningún caso las analíticas una desventaja a la hora de seguir el tratamiento, incluso se podría decir que el paciente siente un "mejor control de su proceso" (asistencia al Centro Sanitario y la valoración regular de su estado).

Se ha realizado una revisión con búsqueda en base de datos PubMed con combinación de términos con operadores ("Clozapine" AND "Substance Use Disorders" AND "Schizophrenia OR Psychotic Disorders") para contrastar el presente caso con la literatura científica de que se dispone en relación a clozapina y la temática del caso actual. En ella nos encontramos cómo la patología dual existente entre el trastorno por consumo de sustancias y la esquizofrenia puede conducir a peores resultados en la evolución y pronóstico de los pacientes. Esta comorbilidad podría estar relacionada con disfunciones en los circuitos de recompensa mediados por dopamina, donde los antipsicóticos típicos no parecen reducir el consumo, incluso podrían producir un empeoramiento en el mismo.

Existen evidencias en los estudios encontrados sobre la eficacia de clozapina para reducir el consumo en pacientes con esquizofrenia y el trastorno por consumo de sustancias (principalmente del cannabis).

Su perfil, en relación a su mecanismo de acción distinto a otros tratamientos, podría explicarnos el porqué de su beneficio en relación a otras moléculas.

Se necesita seguir investigando para evaluar y optimizar las estrategias farmacoterapéuticas de esta población pero, en ningún caso, clozapina debería ser considerado un fármaco de última fila ni poner freno para instaurarlo, dados los claros beneficios que se han visto en literatura científica analizada y los casos que se pueden ir viendo en el día a día.

BIBLIOGRAFÍA

- Akerman SC, Brunette MF, Noordsy DL, Green AI. Pharmacotherapy of Co-Occurring Schizophrenia and Substance Use Disorders. Curr Addict Rep. 2014 Dec;1(4):251-260.
- Awad AG. Is it time to consider comorbid substance abuse as a new indication for antipsychotic drug development? J Psychopharmacol. 2012 Jul;26(7):953-7.
- Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. Schizophr Bull. 2006 Oct;32(4):637-43.
- Coyle JT. Substance use disorders and Schizophrenia: a question of shared glutamatergic mechanisms. Neurotox Res. 2006 Dec;10(3-4):221-33.
- Green AI. Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring substance use disorders. Neurotox Res. 2007 Jan;11(1):33-40.
- Green AI, Salomon MS, Brenner MJ, Rawlins K. Treatment of schizophrenia and comorbid substance use disorder. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2002 Apr;1(2):129-39.
- Green AI, Zimmet SV, Strous RD, Schildkraut JJ. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? Harv Rev Psychiatry. 1999 Mar-Apr;6(6):287-96.
- Kelly TM, Daley DC, Douaihy AB. Treatment of substance abusing patients with comorbid psychiatric disorders. Addict Behav. 2012 Jan;37(1):11-24.
- Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 2010;22(2):191-201.
- Mesholam-Gately RI, Gibson LE, Seidman LJ, Green AI. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder: reward olfaction and clozapine. Schizophr Res. 2014 May;155(1-3):45-51.
- Noordsy DL, Green AI. Pharmacotherapy for schizophrenia and co-occurring substance use disorders. Curr Psychiatry Rep. 2003 Oct;5(5):340-6.
- Potvin S, Stip E, Roy JY. Clozapine, quetiapine and olanzapine among addicted schizophrenic patients: towards testable hypotheses. Int Clin Psychopharmacol. 2003 May;18(3):121-32.
- Schnell T, Koethe D, Krasnianski A, Gairing S, Schnell K, Daumann J, Gouzoulis-Mayfrank E. Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: a randomized study. Am J Addict. 2014 May-Jun;23(3):308-12.
- Zhornitsky S, Rizkallah E, Pampoulova T, Chiasson JP, Stip E, Rompré PP, Potvin S. Antipsychotic agents for the treatment of substance use disorders in patients with and without comorbid psychosis. J Clin Psychopharmacol. 2010 Aug;30(4):417-24.
- Zimmet SV, Strous RD, Burgess ES, Kohnstamm S, Green AI. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a retrospective survey. J Clin Psychopharmacol. 2000 Feb;20(1):94-8.
- American Psychiatric Asocciation. Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM 5. 5ª ed. Madrid: Ed. Panamericana; 2014.
- Pereiro C. Manual de adicciones para médicos especialistas en formación. 2ª ed. Socidrogoalcohol; 2010.
- Roncero C, Casas M. Patología Dual. Fundamentos clínicos y terapéuticos. Sabadell (Barcelona): Ed. Marge Books; 2016.

- Rubio G, López-Muñoz F, Álamo C, Santo-Domingo J. Trastornos psiquiátricos y abuso de sustancias. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2001.
- Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. Manual de Psicofarmacología. 2ª ed. Madrid: Ed. Medica Panamericana; 2011.
- San Molina L. Consenso patología dual. Barcelona: Ed. Ars Médica; 2004.
- Sthal SM. Guía del Prescriptor. 4ª ed. Madrid: Ed. Aula Médica; 2012.
- Szerman N, Álvarez Vara C, Casas M. Patología dual en esquizofrenia. Opciones terapéuticas. Barcelona: Ed. Glosa; 2007.

Caso 2

Gurillo Muñoz P, Martínez Cortés M

DESCRIPCIÓN

Varón de 32 años acude a Urgencias del Hospital de la Marina Baixa por ideas de referencia.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: vive con su madre, padre en otra Comunidad Autónoma (con escaso contacto) y dos hermanos independizados, estos en la zona donde reside el paciente (con contacto regular).

Estudios finalizados de la ESO.

Trabaja de Guardia de Seguridad desde hace años. Antecedente de trabajos poco cualificados y de forma temporal.

Sin pareja actual. Escasa red social.

Antecedentes familiares: hermano con trastorno esquizoafectivo.

Antecedentes médicos: no referidos de interés. Medicación habitual, no referida. Hábitos tóxicos: fumador (1 paquete/día). Consumo habitual de cannabis (2 porros/día).

Antecedentes psiquiátricos: No contacto previo.

ENFERMEDAD ACTUAL

Refiere que desde hace meses se siente vigilado y observado por otras personas pero no puede identificarlas. Asocia ansiedad y temor reactivos a la sintomatología descrita y que se agravan durante su jornada laboral nocturna o en la vía pública. Niega factores estresores recientes pero sí reconoce consumos crónicos y diarios de THC ("con los porros me relajo y descanso mejor pero últimamente no consigo ese efecto") .

Se plantea y se procede al ingreso para estudio de la sintomatología psicótica. El paciente ingresa de forma involuntaria.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA AL INGRESO

Consciente y orientado en las 3 esferas. Colaborador pero suspicaz. Contacto psicótico.

Verbaliza, de forma parcial, ideación delirante de perjuicio mal estructurada en su entorno laboral y con terceras personas en la vía pública, con repercusión afectiva no conductual y reconducible por la madre. Tendencia al aislamiento, con insomnio de mantenimiento. Niega fenomenología alucinatoria o ideación de muerte. Discurso fluido y bien articulado. Apetito conservado.

No otras alteraciones afectivas mayores.

Juicio de realidad alterado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **TC craneal**: sin hallazgos.
- **EEG**: sin actividad anómala.
- Hemograma, bioquímica, serología, prolactina, perfil tiroideo básico de orina, vitamina B12 y ácido fólico: normales.
- **Tóxicos en orina**: positivo a cannabis, resto normal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico diferencial inicial: primer episodio psicótico *vs.* psicosis tóxica.

TRATAMIENTO

Se instaura el primer tratamiento con risperidona (6 mg/día) y lorazepam (3 mg/día); pero en los primeros cuatro días objetivamos intolerancia a risperidona en forma de somnolencia diurna y rigidez de miembros, a pesar de una remisión parcial de la sintomatología psicótica descrita. Reducimos la dosis de risperidona a 4 mg/día pero, tras varios días, persisten los mismos síntomas secundarios.

Tras la primera semana de ingreso, suspendemos el tratamiento neuroléptico empleado previamente e introducimos olanzapina (15 mg/día).

Tras varios días de tratamiento, la evolución es favorable con remisión completa de la clínica delirante autorreferencial, normalización del sueño, así como conciencia de enfermedad y necesidad de ayuda.

Los permisos de visitas y salidas familiares se desarrollan con normalidad. Finalmente, tras dos semanas de ingreso, acordamos el alta hospitalaria.

Juicio clínico:

- Primer Episodio Psicótico.
- Depedencia a THC.

Plan:

- Cita en 7 días en Unidad de Salud Mental de Adultos (USMA) de referencia. Tratamiento con olanzapina 15 mg (0-0-1).

EVOLUCIÓN POST-ALTA Y SEGUIMIENTO

En sucesivas revisiones, el paciente presenta un marcado retraimiento social, sedentarismo y conductas evitativas con percepciones pseudodelirantes, autorreferenciales del medio, a pesar de ser negativas las analíticas de tóxicos y asegurar y supervisar a la familia acerca de la toma del tratamiento.

Finalmente, decide abandonar su puesto de trabajo, a pesar de estar en baja laboral temporal.

Posteriormente, planteamos la introducción progresiva de clozapina (hasta 125 mg/día) y la supresión del tratamiento con olanzapina.

Tras 2 meses con el nuevo tratamiento, el paciente presenta una marcada mejoría funcional con mayor nivel de interacción con terceras personas, ritmos biológicos más normalizados y elabora adecuada crítica de síntomas psicóticos pasados y diferenciándolos con adecuada conciencia del pensamiento fóbico-obsesivo actual. Tras 4 meses de tratamiento, inicia nuevo puesto de trabajo con un mayor nivel de autonomía general.

CONCLUSIÓN

Los trastornos psicóticos están muy relacionados, en un alto porcentaje, con el abuso de sustancias tóxicas (como el cannabis)[1].

En la práctica clínica diaria, observamos pacientes en los que remite rápidamente la clínica psicótica tras la desintoxicación aguda y con el tratamiento prescrito inicialmente[2].

Sin embargo, esta situación no es tan habitual como en el caso que presentamos.

Por ello, **es importante plantearnos el uso de clozapina[3,4] en los pacientes que presenten clínica psicótica resistente, tanto en el control agudo de los síntomas, como en la evolución seguimiento.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Gage SH, Hickman M, Zammit S. Association between cannabis and psychosis: epidemiologic evidence. Biological psychiatr. (2016); 79(7) 549-556.
2. Castagnini AC, Munk-Jørgensen P, Bertelsen A. (2016). Short-term course and outcome of acute and transient psychotic disorders: Differences from other types of psychosis with acute onset. International Journal of Social Psychiatry. 62(1): 51-56.
3. McGorry PD, Goldstone S. Early Intervention in Emerging Psychosis: State of the Art and Future Perspectives. In Early Detection and Intervention in Psychosis (2016). (Vol. 181 pp. 15-28). Karger Publishers.
4. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophrenia research (2016). 171(1): 215-224.

Caso 3

Arnaiz Muñoz A

DESCRIPCIÓN

Varón de 28 años ingresa por vez primera en la Unidad de Rehabilitación en agosto de 2013, de forma involuntaria, procedente de la Unidad de Agudos por descompensación psicótica en contexto de diagnóstico de esquizofrenia paranoide y consumo habitual de THC y esporádico de anfetaminas.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: vive con los padres. No realiza actividad alguna. Estudios secundarios sin concluir.

Nacido por parto espontáneo a los 8 meses; precisando ingreso en UCI neonatal durante 12 días por inmadurez pulmonar. Desarrollo psicomotor normal. Bajo rendimiento académico. A los 16 años debe abandonar la práctica del fútbol por lesión vertebral, momento en el que al hermano mayor le diagnostican un Linfoma de Hodking. Todo ello parece que le afecta sobremanera y, a raíz de entonces, se encierra en casa durante año y medio.

Antecedentes familiares: el abuelo materno padecía una dependencia a alcohol presentando ideas delirantes limitadas a las intoxicaciones.

Antecedentes psiquiátricos: con 17 años y medio, le llevan los padres al Centro de Salud Mental siendo diagnosticado de esquizofrenia a los 22 años (2006).

RMN cerebral normal. Se inicia tratamiento con risperidona depot que se suspende, tras dos años de tratamiento, por mejoría clínica (2008).

Cinco meses más tarde, se produce el primer ingreso psiquiátrico con una evolución posterior tórpida caracterizada por frecuentes recaídas, consumo de drogas y cumplimiento irregular del tratamiento.

Se producen varios ingresos tanto en Unidades de Agudos como de Media Estancia, ensayándose otras estrategias farmacológicas depot sin éxito (entre otras zuclopentixol depot, presentando el paciente crisis oculogiras como efecto secundario).

ENFERMEDAD ACTUAL

Agosto 2013: primer ingreso en la Unidad de Rehabilitación

El paciente ingresa procedente de la Unidad de Agudos, donde fue hospitalizado de forma involuntaria derivado desde su CSM de referencia tras abandono del seguimiento y medicación (salvo diazepam que toma en momentos de ansiedad) en mayo de este año y comenzar con un progresivo empeoramiento.

Se reactiva la clínica psicótica con ideación delirante de perjuicio creyendo que tiene otro hermano al que achaca sus problemas y vivencias autorreferenciales con repercusión conductual y emocional importante.

Los últimos meses ha permanecido la mayor parte del tiempo en su dormitorio viendo dibujos en la tele y fumando cannabis (>5 porros/día), mostrándose exigente y agresivo con los padres y distanciándose de sus amistades a los que también acusa de querer perjudicarle.

Durante su estancia en Agudos, se ha reinstaurado el tratamiento farmacológico (risperidona solución oral) con idea de volver a pauta inyectable.

Se indica el traslado a esta Unidad para conseguir una mayor estabilidad psicopatológica, abordar el consumo de tóxicos y por las dificultades en la convivencia familiar de cara a desarrollar un proyecto al alta viable.

Agosto 2013-junio 2014: tratamiento

Se apuesta por un neuroléptico de formulación depot, teniendo en cuenta la nula conciencia de enfermedad que presenta y la historia de recaídas en contexto de abandonos de tratamiento.

Se inicia una intervención a nivel familiar (apoyo y psicoeducación; madre muy ambivalente y sobreprotectora; importante desbordamiento familiar).

Se aborda el otro factor de riesgo para la recaída a nivel psicoterapéutico tanto individual como grupal: el consumo de tóxicos.

Tras valoración del caso por parte del equipo, se inician los trámites de incapacitación.

A nivel psicopatológico, la sintomatología negativa y el bajo funcionamiento intelectual hacen muy difícil abrir espacios de reflexión emocional, asociación en el discurso ni *insight*. Mantiene la creencia de no precisar tratamiento alguno y "que las drogas le sientan bien".

El pensamiento es de una gran pobreza similar a lo descrito desde hace ya años: cree que existen "trapis" que "la gente haría movidos por la envidia" hacia él con el objetivo de frenarle en sus proyectos. Tiene ideas de perjuicio y de grandiosidad "yo soy muy listo, no me pilláis, podría tener un coche, muchas mujeres". Con falsos reconocimientos y delirio de filiación, creyendo que "tiene muchos hermanos que no conoce" aparte, vivencias psicóticas respecto a su imagen y cuidados de la cara y pelo, con discurso que a veces apunta de forma indirecta a un no reconocimiento de sí mismo o deseos de cambiar.

Esta postura se mantiene constante durante todo el ingreso.

Desde el inicio se trazan programas de intervención en base a lograr una abstinencia de tóxicos sin éxito alguno (terapia individual, terapia grupal de diagnostico dual, instauración de pregabalina para la ansiedad manifiesta y referida, en consecuencia, a ensayos "forzados" de abstinencia).

Ha mantenido consumo continuado de THC durante todo el ingreso bajo el discurso "me sienta bien". Los primeros meses se ensayan permisos con pernocta en el domicilio familiar siendo constante su aislamiento y conflictividad familiar (se encierra en su habitación y se pasa el día viendo en la TV dibujos animados infantiles y fumando porros).

En enero de 2014, se dan varios consumos puntuales de anfetaminas empeorando la sintomatología de carácter delirante, mostrando una importante repercusión conductual (agitaciones psicomotrices con requerimiento de sujeción mecánica).

A pesar de la abstinecia a tóxicos, en las semanas posteriores prevalecen las alteraciones de conducta en la Unidad en base a verse truncados en el tiempo sus deseos de alta hospitalaria y volver al domicilio familiar, nula capacidad de introspección, en base a sus carencias intelectuales más que secundario a sintomatología psicótica.

El continuo consumo de THC en la Unidad, a pesar de mantenerse durante meses régimen de acompañamiento continuo sin salidas y su estado psicopatológico de descompesación psicótica franca, a pesar de los ensayos farmacológicos realizados, se decide traslado a la Unidad de Psicosis Refractarias con el objetivo de mantener abstinencia a tóxicos que facilite alcanzar, a nivel farmacológico, una mínima estabilidad clínica para poder trazar proyecto comunitario (Hospital de Día).

TESTS

EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

El CI total (WAIS IV) es de 59, por tanto, presenta una capacidad intelectual inferior a la media que se sitúa en los niveles de discapacidad intelectual ligera.

El análisis de las diferentes puntuaciones apunta a que el rendimiento es inferior a lo esperado en población normal en todas las áreas pero se observan diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes índices.

Presenta mayores dificultades en las pruebas implicadas en el razonamiento verbal (CV: 60), con dificultad en el pensamiento abstracto con conceptos verbales y un pobre funcionamiento en los test que evalúan cultura general y comprensión de las normas sociales.

El rendimiento en el índice de razonamiento perceptivo (IRP: 70) resulta significativamente superior al de razonamiento verbal, lo que apunta a una mayor capacidad de razonar con estímulos visuales en los que el lenguaje no está implicado. El índice con mejor ejecución es el de velocidad de procesamiento (VP: 73) que evalúa la capacidad para procesar información mecánica sin contenido de razonamiento.

El rendimiento en memoria de trabajo (IMT: 66) apunta a que el rendimiento en aspectos atencionales se sitúa en la media respecto al resto de capacidades.

Cuando se realiza el análisis con los diferentes subtests, se observan puntuaciones relativamente homogéneas (que se sitúan en puntuaciones escalares entre el 2 y el 6, lo que supone que su rendimiento es inferior a la media al menos en dos desviaciones típicas).

En la valoración del resto de funciones cognitivas no se observan déficits específicos en las áreas de atención, memoria, fluidez verbal o capacidad de inhibición de una respuesta automática.

En cambio, en tareas relacionadas con las funciones ejecutivas más complejas que implican la capacidad de planificación o la flexibilidad cognitiva, el rendimiento es muy pobre. Este resultado está relacionado con la baja capacidad intelectual y no con un déficit ejecutivo específico.

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Se aprecia un discurso extremadamente simple en sus contenidos, tanto por una falta de instrucción académica adecuada como por un retraso intelectual. Perseverante e impulsivo. Es incapaz de trabar si quiera una mentira creíble. Claros problemas para empatizar con los estados mentales de las personas que tiene en frente. Se limita a negar una evidencia perseverantemente como manera de eludir las consecuencias de sus conductas inaceptables. Revela unas muy graves dificultades en todas las áreas relacionadas con la cognición social. Incapaz, además, de detectar las limitaciones que su enfermedad le está ocasionando. Sus planes de futuro son completamente desproporcionados: " tener coche propio, moto de alta cilindrada, tener novia, estar con sus amigos, vivir cómodamente en casa propia manteniendo un alto nivel de vida". Es completamente refractario a cualquier retroalimentación que trate de mostrarle la imposibilidad de alcanzar sus objetivos vitales.

En la entrevista, revela ideas de difícil filiación (¿delirantes? ¿sobrevaloradas propias de un déficit intelectual?). Algunas de ellas tienen su origen en hechos reales (celos de su hermano) que acaban derivando en interpretaciones de perjuicio hacia él. Otras parten de vivencias dismorfofóbicas (supuestas asimetrías en la cara el cuerpo y región genital). La insistencia en las mismas y la refractariedad al razonamiento son inespecíficas ya que están presentes en cualquier conversación donde se le cuestione sus opiniones.

Por ello, no es posible discriminar su naturaleza entre una idea sobrevalorada o una delirante.

En resumen, el paciente presenta limitaciones intelectuales importantes que suponen una afectación importante de su capacidad de razonamiento y afectan a sus habilidades funcionales y a su capacidad de adaptación.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Bioquímica: normal. Hematimetría y FL: normales. Serología VHB y VIH: negativas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En este caso podemos hablar de patología "trial", sin desestimar el diagnóstico de esquizofrenia paranoide realizado al final de la adolescencia, en base a un progresivo aislamiento social junto con ideas delirantes de perjuicio así como ideas delirantes de características somáticas (simetría corporal, acné, peinado, supuestos "bultos de grasa en el pene"). Desde el inicio, llaman la atención las dificultades intelectuales que presenta el paciente.

Se incluye en el diagnóstico clínico: discapacidad intelectual leve 319 (DSM-V); F70 (CIE-10) retraso mental, además junto a los diagnósticos clínicos previos de esquizofrenia 295.90 (DSM-V); F20.9 (CIE-10) y trastorno por uso de cannabinoides de gravedad moderada 304.30 (DSM-V); F12.20 (CIE-10).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Junio 2014- noviembre 2014: tras su paso por la Unidad de Psicosis Refractactaria regresa a la Unidad de Rehabilitación algo menos psicótico, habiéndose logrado mayor tiempo de abstinencia.

Prolongar el ingreso en la Unidad de Psicosis Refractaria no parece que fuera a modificar la actitud del paciente. Por eso, parecía sensato proceder a la inserción del paciente en un piso protegido e ir atendiendo a las distintas contingencias y dificultades a medida que fueran apareciendo.

Hasta la fecha, se apostó por tratamientos neurolépticos en formulación depot ante la nula colaboración por parte del paciente con la farmacopea. Inicialmente, se instauró tratamiento con risperidona depot, tratamiento con el que había habido una buena respuesta en el pasado. Ante la aparición de hiperprolactinemia secundaria con quejas de disfunción sexual por parte del paciente, se sustituyó por palmitato de paliperidona depot 100 mg/28 días con buena tolerancia.

La evolución, desde su regreso de la UPR en noviembre 2014 hasta agosto de 2015, es sumamente tórpida, manteniendo consumos activos de THC y nula conciencia de enfermedad.

Se vuelve a reproducir la problemática consistente en la incapacidad de los padres para poner límite al paciente. Ya sea durante las visitas o aprovechando las llamadas telefónicas, el paciente se vuelve muy insistente y, en ocasiones hostil, demandando objetos, caprichos o exigiendo el alta.

Persiste, de manera inalterada, en negar que sufra limitación o enfermedad alguna. Insiste en abandonar todo tipo de tratamiento psiquiátrico al que achaca sus limitaciones sociales actuales ("quiero desapuntarme de Osakidetza de Psiquiatría"). No entiende la necesidad de abandonar el consumo de tóxicos a los que solo ve aspectos positivos. Sus planes de alta son irrealizables, alcanzando por momentos lo grotesco (piensa buscar novia escogiendo entre una rubia o una morena, insiste en conducir una moto de alta cilindrada que se la comprarán los padres, etc.).

Nos replanteamos el caso. Objetivamos que el recurso terapéutico más oportuno sería un medio residencial de perfil de pacientes con dificultades intelectuales y predominio de alteraciones conductuales. Hablamos de un medio Institucional.

Las ideas delirantes somatomorfas son muy patentes ("exige constantemente ir al dermatólogo a que le quite la grasa de la cara, del pene, quiere quitarse una "paleta" porque observa una deformación en la misma) y con gran repercusión emocional.

En agosto de 2015, nos planteamos que, ante el proyecto a futuro Institucional y ante la evolución tan errática del caso, el tratamiento con neuroléptico depot ya no era tan imprescindible e iniciamos tratamiento con clozapina hasta 500 mg/día.

Observamos una mejoría espectacular: mejora sustancialmente la sintomatología de corte psicótico y, con ello, las repercusiones conductuales.

En este nuevo marco, es posible iniciar un trabajo terapéutico conductual manteniendo el paciente consumos activos, aunque en menor cantidad de THC, manteniéndose abstinente a psicoestimulantes.

En este contexto, comienzan a ser posibles los permisos en el domicilio y se inicia de nuevo un trabajo terapéutico familiar con dos objetivos fundamentales: apoyo (mitigar carga familiar) y psicoeducación (establecimiento de límites). Asimismo, el paciente se integra en actividades de ocio a nivel comunitario.

Tras 10 meses de inicio de tratamiento con clozapina, es dado de alta a régimen de Hospital de Día y retorno al domicilio familiar, donde se encuentra en seguimiento hasta el día de hoy (1 año) con una evolución sumamente satisfactoria.

Desde enero de 2017, el paciente se muestra totalmente abstinente a todo tipo de tóxicos.

CONCLUSIÓN

Cuando uno trabaja en una Unidad de Rehabilitación con los casos derivados por Unidades de más corta estancia, en un contexto de varios ensayos terapéuticos previos y escasa mejoría de un paciente, uno puede caer en la impotencia y preguntarse ¿y ahora qué hago yo?. Muy frustrante. Sin embargo tras 8 años trabajando en una Unidad de Rehabilitación, casos como el que aquí presentamos nos aportan fuerza y esperanza para seguir adelante pues, aunque en el día a día es muy difícil observar mejorías, al observar con perspectiva, son muchos los casos graves que salen adelante.

La oportunidad de poder compartirlo hace que se pueda volver a palparlo y sentirlo y da sentido al día a día, a poder seguir trabajando con casos de Trastorno Mental Grave que, de alguna manera, acaban en Unidades como la nuestra casi "desahuciados" por la Psiquiatría, o mejor dicho por el Sistema Gestor Sanitario.

El caso que os presentamos podríamos denominarlo "trial". Por un lado la psicosis, por otro, el trastorno por uso de sustancias y, por otro, la discapacidad intelectual.

Sin ánimo de juzgar, ni mucho menos, el trabajo previo con este paciente por otros profesionales, consideramos oportuno subrayar la importancia "administrativa" del diagnóstico. Casos en los que las dificultades intelectuales son patentes desde un principio, sobre todo en pacientes jóvenes, es fundamental recogerlos y estudiarlos en base a la minusvalía que podrá ser reconocida posteriormente, puesto que es la llave que nos abre los recursos sociales más acordes a las dificultades de cada paciente.

No queremos subrayar la importancia del diagnóstico, pero sí es la clave administrativa para poder ofrecer a las personas los apoyos y recursos socio-sanitarios acordes a las necesidades.

¿Tardamos en empezar un tratamiento con clozapina? Es obvio que la medicación neuroléptica en formulación depot ha sido un avance indispensable en el tratamiento del trastorno mental grave fundamentada en la recuperación. No obstante, cada vez es mayor la evidencia científica que expone los beneficios de iniciar cuanto antes el tratamiento con clozapina[1,2] incluso en primeros episodios psicóticos[3].

Cuántas veces pensamos "este chic@ está fatal... sería de clozapina... pero no se lo va a tomar". Sin embargo con este caso planteamos la siguiente reflexión: la mejoría clínica que puede aportar clozapina ante casos refractarios o graves, al margen de la adherencia terapéutica inicial, abre camino a otras estrategias terapéuticas necesarias para un abordaje integral donde el propio paciente puede formar parte de su proyecto de recuperación, espacio terapéutico cuyos alcances pueden ser inmensos y, probablemente por su solidez, más mantenidos en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. WoernerMG, Robinson DG, Alvir JM, Sheitman BB, Lieberman JA, Kane JM. Clozapine as a First Treatment for Schizophrenia. Am J Psychiatry 2003; 160:1514–1516.
2. Agid O, Foussias G, Singh S, Remington G. Where to Position Clozapine: Re-examining the Evidence. Canadian Journal of Psychiatry; Oct 2010; 55 (10): 677-684.
3. Remington G, Agid O, Foussias G, Hahn M, Rao N, Sinyor M. Clozapine's Role in the Treatment of First-Episode. Schizophrenia. Am J Psychiatry 2013; 170:146–151.

Caso 4

Olazábal N, Angosto V, Bustamante S

DESCRIPCIÓN

Varón de 22 años, consumidor de cannabis.

ANTECEDENTES

Atención por primer episodio psicótico 4 años antes, sin realizar posterior seguimiento. Ingresa por heteroagresividad verbal contra la familia. Se objetiva ideación delirante de perjuicio y de tipo místico. Ideación suicida con riesgo de paso al acto.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Al ingreso, el paciente se muestra consciente y orientado en las tres esferas. Intensificación del consumo de THC desde hace 2 meses. El discurso es coherente y correctamente construido sin tendencia a la desorganización o disgregación.

Vivencias autorreferenciales y de perjuicio con vecinos con ideación delirante de complot y temor por su propia vida.

Sin alteraciones sensoroperceptivas. Intensa angustia secundaria con ideación autolítica que plantea como única salida a la vivencia de peligro.

Ideación delirante de tipo místico-redentorio. Afecto incongruente con sonrisas inadecuadas para el contexto. Nula conciencia de enfermedad y riesgo de fuga.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realiza analítica de sangre con hemograma, bioquímica, incluyendo TSH, vitamina B12 y fólico, así como serologías VIH, VHC, VHB y sífilis que resultan normales.

Se realiza TAC de cráneo que no revela alteraciones significativas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Primer episodio psicótico en seguimiento y pendiente de evolución.

TRATAMIENTO

Durante su primera atención en el Programa de Primeros Episodios, se ensayó tratamiento con risperidona hasta 6 mg con quejas de impotencia sexual por parte del paciente que es joven y sexualmente activo.

Se ensaya olanzapina sin respuesta. Se modifica tratamiento a clozapina con buena respuesta.

Durante el ingreso se trató la clínica psicótica con olanzapina hasta 30 mg/día sin obtener respuesta, tras administración de los comprimidos diluidos en agua para asegurar toma.

Se decide entonces modificar el tratamiento a clozapina 400 mg/día obteniendo respuesta completa en 14 días y procediendo al alta.

Durante el seguimiento no se ha objetivado aumento de peso, mantiene actividad física y el lipidograma y la glucemia en ayunas son normales.

Se ajusta dosis a 200 mg/día en un solo comprimido.

El abandono de consumo de cannabis es parcial. El paciente realiza vida laboral activa y mantiene un ritmo deposicional sin alteraciones.

En los dos años de seguimiento, el paciente no ha desarrollado sintomatología negativa ni episodios afectivos. Sin embargo, la existencia de percepciones delirantes generalizadas sugieren el diagnóstico de esquizofrenia paranoide. Un año después del ingreso relatado, la madre del paciente presenta un primer episodio psicótico con síndrome de influencia.

CONCLUSIÓN

La existencia de efectos secundarios intolerables con risperidona y la ausencia de respuesta a la toma de olanzapina indican el uso de clozapina, según las guías de buena práctica.

Se suma, además, la existencia de riesgo autolítico y consumo de THC concomitante. La respuesta del paciente es excelente adheriendose a tratamiento y seguimiento. Tras iniciar tratamiento con 400 mg/día de clozapina, durante el seguimiento, se ajusta la dosis a una única toma nocturna de 1 comprimido de 200 mg disminuyendo la sialorrea.

El paciente se mantiene estable con niveles plasmáticos de 289 ng/mL.

BIBLIOGRAFÍA

- Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. (2007). Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. Journal of clinical psychopharmacology. 27(4): 369-373.
- Tang C, Subramaniam M, Ng BT, Abdin E, Poon LY, Verma SK. (2016). Clozapine Use in First-Episode Psychosis: The Singapore Early Psychosis Intervention Programme (EPIP) Perspective. The Journal of clinical psychiatry. 77(11): e1447-e1453.
- Bastiampillai T, Sharfstein SS, Allison S. (2017). Increasing the use of lithium and clozapine in US suicide prevention. Jama psychiatry. 74(4): 423-423.

Caso 5

Martínez Romero AC

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 36 años con datos psicopatológicos desde 2005 (a los 24 años de edad).

ANTECEDENTES

Hábitos tóxicos: consumo de psicoestimulantes. Dependencia severa a THC y nicotina.

Antecedentes psiquiátricos: acude por primera vez a la Unidad de Salud Mental, a consulta externa de Psiquiatría, por presentar sintomatología de corte depresivo y retraimiento con datos de fobia social.

Se pautó tratamiento con antidepresivos que tomó de manera irregular.

En junio de 2010, ingresa por primera vez en Psiquiatría en la Unidad de Hospitalización Breve, tras acudir a Urgencias por propia iniciativa con quejas de ansiedad en el contexto de sintomatología psicótica, es diagnosticado de trastorno psicótico, se pauta tratamiento con neuroléptico y es remitido a Hospital de Día al alta.

En febrero 2012 , ingresa nuevamente en UHB derivado desde Hospital de Día por llevar más de seis meses sin medicación y con aumento progresivo en el consumo de THC.

En marzo de 2013, estando en seguimiento en Hospital de Día, vuelve a ser derivado en dos ocasiones.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

El paciente refiere historia de larga evolución de ansiedad social, pensamientos obsesivos, introversión y sentimientos de inferioridad y baja autoestima.

En este contexto, el paciente verbaliza que nota que la gente le mira, que la TV se refiere a él, siente que el entorno le está "poniendo a prueba" y ha llegado a tener la sensación de sentir su pensamiento controlado "por cualquiera que no sea yo". Verbaliza sensación de pérdida de control sobre su propio pensamiento y la posibilidad de fenómenos de inserción. No fenómenos de transmisión del pensamiento ni vivencias de control corporal.

Describe episodios de despersonalización en el contexto de consumo de drogas de abuso. El paciente no es capaz de definir el inicio temporal de esta psicopatología.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma. Leucocitos: 9,80; hematies: 5,35; hemoglobina: 16,6; hematocrito: 49,4; volumen corpuscular medio: 92,4; hemoglobina corpuscular media: 31,1; conc. hemoglobina corp. media: 33,6; RDW : 12,8; plaquetas: 232,0; volumen plaquetario medio: 9,1; PDW: 16.9; plaquetocrito: 0.21; formula leucocitaria: neutrofilos 5,00, linfocitos 3,40, mono1,00, eosinófilos 0,30, basófilos 0,10; coagulación t. protombina (segundos): 13,11; actividad de protrombina: 99; INR: 1,01 tiempo de tromboplastina p.a: 31; control TTPA: 3; ratio tiempo de tromboplastina PA: 1,00; fibrinógeno (calculado): 244.

Bioquímica en suero. Glucosa sérica: 86; creatinina sérica: 0,85; filtración glomerular MDRD-4 iDSM: 102; filtración glomerular según CKD-EPI: 112; ácido úrico sérico: 4,4; alt alanino amino transferasa : 11 GGT; gamma glutamiltranspeptidasa: 30; proteinas totales: 70,0; colesterol sérico: 148 ; trigliceridos: 77.

Análisis cualitativo de orina. Densidad: 1007 pH orina muestra aislada: 6,5; glucosa: negativo; c. cetónicos: negativo; bilirrubina: negativo; urobilinógeno: 0,2; proteinas: negativo; hematíes (hemoglobina): negativo; leucocitos (esterasa): negativo; nitritos: negativo.

Drogas de abuso en orina. MET metanfetamina en orina: negativo; COC cocaína en orina *screening*: negativo; THC cannabinoides orina *screening*: negativo MDMA/XT metilendioximetanfetamina orina: negativo; MTD metadona en orina *screening*: negativo; MOP morfina orina cribado: negativo; PCP fenciclidina orina cribado: negativo; OPI opiaceos en orina *screening*: negativo: AMP anfetaminas en orina *screening*: negativo; BZO benzodiazepinas orina *screening*: positivo; TCA antidepresivos triciclicos orina: negativo; BAR barbituricos en orina *screening*: negativo; hormonas THS sérico: 1,54.

Motivo de la determinación. Astenia tratamiento: no.

Serología quimioluminiscencia. HBSAG hepatitis B: negativo; anti-VHC hepatitis C: negativo; anti VIH 1 2: negativo.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Al alta del Hospital de Día, el diagnóstico es de posible esquizofrenia paranoide por evolución y clínica psicótica mantenida en el paciente.

Con múltiples cambios farmacológicos, con evolución lenta, con persistencia de fenómenos psicóticos durante mucho tiempo. Buena colaboración en el seguimiento durante el periodo de síntomas activos. Abandonando después el seguimiento progresivamente al encontrarse libre de síntomas y reiniciando el consumo / dependencia de cannabis.

Aparecen síntomas negativos asociados a estilo de vida marginal que empeoran el pronóstico. Se realiza un seguimiento en consulta ambulatoria y se incorpora a Proyecto Hombre, en patología dual, en un programa ambulatorio desde hace 1 año. En la historia del ingreso actual derivado por su psiquiatra habitual que re ere está presentando sintomatología positiva con suspicacia e ideas delirante de perjuicio. Está durmiendo con un cuchillo por miedo a ser atacado: “su vecino le puede atacar y está pensando en hacerle daño en el ojo que le queda sano, por ello se acostó con un cuchillo, tiene la persiana bajada” (idea delirante). Refiere que se siente muy enfadado por lo que sucede con la voz que oye (alucinaciones auditivas). Se siente centro de la mofa y burla de muchas personas, sobre todo debido a la pérdida de su ojo. Ha llegado a pensar que la muerte es un alivio para su situación pero hace crítica de ello y refiere que debe haber algún modo de mejorar las cosas.

Esquizofrenia paranoide. T. M. y comportamiento debido al uso de cannabinoides y otros tóxicos.

TRATAMIENTO

Durante el ingreso se decide iniciar tratamiento con clozapina hasta 100 mg/día por sintomatológia psicótica persistente en los últimos años, con aparición de ideas de muerte y estado de ánimo bajo. Al alta, el paciente refiere mejoría global tanto a nivel cognitivo, mejorando la concentración y remitiendo ideas de muerte, como a nivel de la sintomatología psicótica, mejorando autorreferencialidad e ideas de perjuicio negando alucinaciones auditivas.

Buena tolerancia al tratamiento farmacológico.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg: 0-0-1, sertralina 100 mg: 1-0-0, clorazepato de dipotasio 10 mg: 1-0-2, clorazepato de dipotasio 5 mg: 0-1-0.

CONCLUSIÓN

En este caso, la respuesta a clozapina ha sido superior para controlar la clínica tanto positiva como negativa del paciente frente a antipsicóticos de primera y segunda generación, utilizados a lo largo de la enfermedad del paciente.

Al mejorar la calidad de vida del paciente, se favorece la adherencia al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- APA (2002) Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, DSM-IV-TR. Barcelona: Masson.

Caso 6

Gabernet Florensa RM, Jubert Fornell A, Tost Bonet M, Labad Arias J

DESCRIPCIÓN

Joven adulto de 21 años, que vive en condiciones de indigencia, acude a Urgencias (abril de 2015) por alteraciones de conducta en vía pública. Tras la exploración en Urgencias se decide su ingreso hospitalario para desintoxicación, control sintomático y estudio diagnóstico.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: padres separados cuando él tenía 6 meses. Tiene dos hermanas. Vive con la madre y sus hermanas hasta que, por consumo de tóxicos y trastornos de conducta graves con la familia, lo hace fuera de casa (2014). Ha estado viviendo en la calle durante los últimos meses. No finalizó estudios básicos, no ha trabajado nunca. Sin alergias ni antecedentes médicos personales. Embarazo, parto y desarrollo psicomotor en la normalidad.

Hábitos tóxicos: dependencia a cannabis (consumo diario de elevadas cantidades), iniciado a los 15 años. Consumo de éxtasis, cocaína y alcohol de forma puntual.

Antecedentes familiares: una tía materna con un posible trastorno mental (diagnóstico desconocido).

Antecedentes psiquiátricos: inicio del seguimiento psicológico a los 11 años en el Centro de Salud Mental Infanto-Juvenil, con orientación diagnóstica de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. A los 15 años inició un tratamiento farmacológico con metilfenidato que sólo duró un año (abandono por una no clara mejoría a nivel conductual).

A los 16 años, es ingresado en un centro hospitalario privado por alteraciones en la conducta (irritabilidad, explosividad, heteroagresividad y robos relacionados con el consumo de tóxicos). Durante el ingreso, se detectaron alucinaciones auditivas, que presenta desde los 15 años, y sintomatología autorreferencial, probablemente desde los 14 años. Al alta, se orientó el diagnóstico como trastorno conductual con conductas psicopáticas y psicosis inducida por consumo de tóxicos. Se pautó un tratamiento con olanzapina 10 mg/día consiguiendo mejoría clínica, pero que posteriormente el paciente abandona.

TEST

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Se refiere una clínica autorreferencial, ideación delirante de perjuicio y alucinaciones auditivas imperativas de larga evolución. Destaca el elevado consumo de tóxicos (cannabis en patrón diario y otros tóxicos de manera puntual).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Con el ingreso a planta de Agudos, se consigue abstinencia a tóxicos, pero persiste la autorreferencialidad, las ideas de perjuicio y las alucinaciones auditivas. Se descarta organicidad con pruebas complementarias y se orienta el diagnóstico como esquizofrenia paranoide (por sintomatología psicótica cronificada de 2-3 años).

Diagnóstico: F20.00 Esquizofrenia paranoide crónica (295.30) resistente al tratamiento y F12.20 Dependencia a cannabis en remisión parcial sostenida (304.30).

TRATAMIENTO

Se inicia tratamiento con olanzapina (20 mg/día), que se cambia por risperidona (9 mg/día) por efectos secundarios (hiperfagia y sedación). Ante el riesgo de abandono de la medicación por la escasa conciencia de su enfermedad, se añade palmitato de paliperidona(150 mg/mes) y se reduce dosis de risperidona a 6 mg/día.

Después de un mes de ingreso, sigue persistiendo la sintomatología alucinatoria y las ideas autorreferenciales de perjuicio, con puntuales alteraciones de conducta. Se decide derivar a Hospital de Día para completar estabilización y trabajar la conciencia de trastorno.

Durante el ingreso en Hospital de Día, se realiza un abordaje multidisciplinar:

- A nivel farmacológico, el paciente se mantiene abstinente a tóxicos y se asegura un buen cumplimiento terapéutico. Sin embargo, se mantienen los síntomas psicóticos con cierto impacto conductual, de modo que se retira la risperidona y se inicia un tratamiento con clozapina hasta dosis de 300 mg/día.

  Presenta niveles plasmáticos de clozapina infraterapéuticos, pero debido a los efectos secundarios de la medicación (sedación, aumento de peso y sialorrea) no se aumenta la dosis de clozapina.

- A nivel psicológico, se interviene al paciente con módulos de metacognición, consiguiendo una adecuada conciencia de la enfermedad y un menor impacto conductual de síntomas psicóticos, de los que hace adecuada crítica. También se realiza psicoterapia con el paciente y la familia. Se realiza una psicoeducación referente al diagnóstico, pronóstico y abordaje del sentimiento de culpa por la expulsión del paciente del domicilio. La familia ofrece apoyo ambulatorio.

Al alta de hospitalización parcial, se vincula a Centro de Salud Mental y Recurso Rehabilitador, con el que mantiene una buena vinculación y un buen cumplimiento terapéutico.

Se mantiene abstinente de consumo de tóxicos.

Persisten síntomas psicóticos positivos sin interferencia a nivel conductual, de ansiedad ni funcionalidad. Actualmente el paciente está finalizando estudios obligatorios y acude a actividades deportivas.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg (0-0-3) y paliperidona palmitato 150 mg/mensual.

CONCLUSIÓN

Hemos escogido este caso por la repercusión del diagnóstico en la evolución del paciente.

Se conoce que el diagnóstico de esquizofrenia en la adolescencia puede expresarse inicialmente con alteraciones de la conducta[1]. Por otra parte, el consumo de tóxicos interfiere en la exploración psicopatológica y dificulta el diagnóstico. Comporta también conflictos a nivel sociofamiliar[2].

En el caso del paciente comentado, el consumo de tóxicos y las alteraciones de la conducta llevaron consigo que se recomendara a la familia poner límites. Motivo por el que el paciente termina viviendo en condiciones de indigencia y perdiendo la vinculación con la familia y los servicios sanitarios.

El retraso en el diagnóstico definitivo, también repercute en un mayor tiempo para iniciar el tratamiento de la medicación antipsicótica, sabiendo que una duración elevada de la psicosis no tratada conlleva a repercusiones negativas en la remisión de síntomas tanto positivos como negativos[3].

A pesar de la evidencia científica sobre el inicio del tratamiento con clozapina en pacientes jóvenes al comienzo de la enfermedad, por las ventajas clínicas que ofrece, en la práctica diaria sigue siendo una medicación que se instaura después del fracaso de otros fármacos[4].

Detectar e intervenir a los pacientes de forma precoz implica un mejor pronóstico global (sintomatología, entorno social y familiar y menor gasto de recursos).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stentebjerg-Olesen M, Pagsberg AK, Fink-Jensen A, Correll CU, Jeppesen P. Clinical Characteristics and Predictors of Outcome of Schizophrenia-Spectrum Psychosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2016 Jun 17;26(5):410–27.
2. Carrà G, Johnson S, Crocamo C, Angermeyer MC, Brugha T, Azorin J-M, *et al.* Psychosocial functioning, quality of life and clinical correlates of comorbid alcohol and drug dependence syndromes in people with schizophrenia across Europe. Psychiatry Res. 2016 May 30;239:301–7.
3. Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in First-Episode Schizophrenia: A Critical Review and Meta-Analysis. Am J Psychiatry. 2005 Oct;162(10):1785–804.
4. Green AI, Schildkraut JJ. Should clozapine be a first-line treatment for schizophrenia? The rationale for a double-blind clinical trial in first-episode patients. Harv Rev Psychiatry. 1995 May-Jun;3(1):1-9.

Caso 7

Astigarraga Iriondo I, Boix-Quintana E, García Alonso G, Sánchez Gómez P

Una de las hipótesis actuales más importantes sobre la causa de la esquizofrenia propone que la actividad del glutamato en el receptor NMDA es hipofuncional debido a anomalías en la formación de las sinapsis glutamatérgicas durante el neurodesarrollo[1]. En consecuencia, el sistema de glutamato y los receptores NMDA han sido un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos[2]. Clozapina es un agonista del glutamato, motivo por el que probablemente tiene una eficacia antipsicótica superior a los antipsicóticos antagonistas de la dopamina en la esquizofrenia refractaria al tratamiento[3]. Sin embargo, entre un tercio y la mitad de los pacientes tratados con clozapina presentan síntomas positivos residuales significativos y síntomas negativos[3], hecho que ha llevado a investigar estrategias de combinación.

Se ha visto que la combinación de clozapina con otro agente agonista del glutamato con acción simultánea sobre los receptores NDMA y mGlu produce una regulación negativa de los receptores NMDA, excepto si la combinación es con el agonista ampakina CX-516, ya que no activa directamente el receptor NMDA[3]. No obstante, de forma paradójica la combinación de clozapina con antagonistas del glutamato produce una regulación positiva de los receptores NMDA[3]. Entre los agentes antagonistas del glutamato se encuentra la memantina y la lamotrigina (LAM).

Se presenta un caso clínico donde se ensaya la combinación de clozapina con memantina y lamotrigina. En la discusión se presenta una revisión de la combinación concreta de clozapina y memantina en pacientes con esquizofrenia resistente.

DESCRIPCIÓN

Paciente de 43 años de edad remitido desde la Unidad de Media Estancia por la presencia de importantes dificultades en el manejo y persistencia de la clínica de rango psicótico, a pesar de abstinencia de tóxicos.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: el paciente es el menor de dos hermanos. Es soltero y sin hijos, convive con sus padres en el domicilio familiar.

Antecedentes médicos: hipercolesterolemia en tratamiento farmacológico y ginecomastia.

Hábitos tóxicos: es consumidor de psicoestimulantes (anfetaminas) de forma habitual desde los 30 años y consumidor de alcohol de manera habitual, sin que haya realizado tratamientos previos de deshabituación.

Antecedentes psiquiátricos: historia psiquiátrica de varios años de evolución con inicio de seguimiento en el Centro de Salud Mental (CSM). En 2003, fue diagnosticado de esquizofrenia paranoide con remisión incompleta y consumo perjudicial de sustancias (psicoestimulantes). Desde entonces, cuenta con múltiples ingresos en la Unidad de Agudos, así como 2 ingresos en la Unidad de Media Estancia (UME).

ENFERMEDAD ACTUAL

La clínica que se destaca en el paciente se centra en una autorreferencialidad continua, mostrándose interpretativo con el entorno. Presenta ideación delirante de perjuicio centrada en sus padres y en temas monetarios con creciente agresividad. Existen periodos en los que aumenta la irritabilidad, así como los consumos de psicoestimulantes y se muestra amenazante, tenso, con alteraciones conductuales, desórdenes

en horarios, soliloquios y, finalmente, paso a la acción a través de conductas heteroagresivas hacia desconocidos o incluso en el ámbito familiar.

En el curso evolutivo del trastorno interfiere el consumo habitual de psicoestimulantes y de alcohol con periodos de mayor consumo.

Tras el último ingreso de 8 meses en la UME –y a pesar de los distintos tratamientos farmacológicos ensayados– persiste gravedad y refractariedad sintomatológica, por lo que es derivado a la Unidad de Psicosis Refractaria (UPR) del Hospital Psiquiátrico de Álava.

Tratamiento al ingreso. Atorvastatina 20 mg (0-0-1), clozapina 25 mg (0-1-0), clozapina 100 mg (0-0-3), aripiprazol 20 mg (1-0-0) y escitalopram 15 mg (1-0-0).

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA AL INGRESO

Consciente y orientado globalmente. Tranquilo, adecuado y colaborador. Buen contacto visual, sin suspicacia, ligeramente jocoso.

Muestra un discurso espontáneo y bien elaborado, sin alteraciones en el ritmo. Admite "haber sido desconfiado" en el trascurso de su vida y sobre todo "desde hace doce años".

No verbaliza ideación delirante de forma espontánea, pero al realizar preguntas concretas sobre hechos relatados en el informe de ingreso el paciente manifiesta ideas de perjuicio con repercusión afectiva, en relación a "personas pertenecientes a la mafia que estaban en su pueblo natal y que él detectó y consiguió que encarcelaran a muchos", según refiere, impresionando de cierto tinte megalomaníaco.

Verbaliza "quedan algunos, pero por necesidad". Relata, además, con convicción que "todo empezó por la antena de encima de mi habitación...", asociado a ello alucinaciones auditivas que parece que en la actualidad no están presentes. Admite conductas heteroagresivas en el pasado que normaliza y contextualiza en el hecho de sentirse amenazado en probable relación con ideación delirante. Impresiona de afecto ligeramente expansivo, sin mostrar en estos momentos clínica afectiva mayor estructurada. Sueño y apetito conservados.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DURANTE EL INGRESO

Analíticas de sangre con control de hemograma sin alteraciones.

Niveles de clozapina y norclozapina, dentro de la normalidad.

Durante el ingreso se realiza un estudio cardiológico por la presencia de síncopes, sin objetivarse alteraciones en ecocardiograma ni holter realizados.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

EVOLUCIÓN EN LA UPR

El paciente permanece ingresado en la UPR, por un periodo de 5 meses. Inicialmente mostró buena respuesta terapéutica con clozapina en monoterapia, permaneciendo la clínica psicótica en un segundo plano y permitiéndole una buena funcionalidad tanto en las actividades de la Unidad como en los permisos de regreso a domicilio.

Ha mantenido la abstinencia a tóxicos, relacionándose correctamente con el resto de usuarios y cumplimentando las normas en todo momento. Su actitud en consulta ha sido siempre tendente al agrado y minimizando clínica delirante, aunque fácilmente abordable.

Tras un primer intento de derivación a su CSM habitual, se reavivó con fuerza el delirio. Este consistía en que una mafia, liderada por el psicólogo de su CSM de referencia, trata de convertirlo en el mayor traficante de la zona y, ante su negativa, le lanzan descargas continuamente desde la antena situada en el tejado de su domicilio o los móviles por la calle, admitiendo alucinaciones auditivas en forma de voces que le incitan al suicidio, aunque las achaca a los efectos de esta antena, negando que se deban a su enfermedad.

Acepta su diagnóstico, pero no tiene una buena conciencia de su situación, achaca la sintomatología de carácter más bizarro al efecto dañino que le han provocado las drogas y no acepta que sean delirios ni alucinaciones.

Aunque mantiene la base delirante, es cierto que su contenido es cambiante, extravagante y abigarrado. Por ello, se inicia el refuerzo con potenciadores de clozapina: lamotrigina y memantina, que responden de manera favorable, con presencia de angustia puntual en algunos permisos domiciliarios que precisaron rescate con benzodiacepinas. Desde la introducción de memantina, se mejora la sintomatología negativa y la funcionalidad del paciente, decidiendo, por tanto, mantener este tratamiento.

EVOLUCIÓN TRAS EL ALTA

Desde el alta en la UPR, el paciente ha asistido de forma regular al Recurso remitido. Se mantiene estable, con buena adaptación, aunque persiste cierta clínica negativa.

Al alta, se considera necesario seguimiento en la Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica (URP) con el objetivo de proseguir con su recuperación y el posterior mantenimiento de la estabilidad psicopatológica conseguida en el ingreso.

CONCLUSIÓN

La combinación de clozapina con antagonistas del glutamato, memantina y lamotrigina, ha resultado efectiva en el caso expuesto.

Memantina es un antagonista dependiente de voltaje, de moderada afinidad, del receptor NMDA[2,3]. Es un antagonista no competitivo, dado que se une más fuertemente que el magnesio en el receptor[3]. Está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) de moderada a severa[2]. Se ha demostrado que retrasa el deterioro cognitivo en pacientes con demencia[2], mediante su capacidad para bloquear la afluencia excesiva de iones de calcio a través del canal del receptor NMDA activado[2], que son neurotóxicos dado que median la activación de las vías de muerte celular.

Desde un punto de vista teórico, memantina podría ejercer un papel neuroprotector[4] y mejorar las funciones cognitivas, frecuentemente deterioradas en pacientes con esquizofrenia, y por extensión en pacientes con patología dual.

El pequeño estudio de Lucena *et al.* 2009[5] es el único ensayo aleatorizado y controlado con datos positivos en relación a la combinación de clozapina y memantina en pacientes ambulatorios con esquizofrenia refractaria. Después, de 3 semanas de titulación de dosis, llegando a una dosis máxima de 20 mg de memantina y 9 semanas de tratamiento, observan que sobretodo se redujeron los síntomas negativos con un tamaño de efecto muy alto[3]. También se objetivó una reducción de los síntomas positivos, los síntomas clínicos generales, la impresión clínica global y las funciones cognitivas. Respecto a la capacidad cognitiva, se encontró una notable mejoría evaluada con la escala Mini-Mental State Examination (MMSE). No describen eventos adversos como síntomas extrapiramidales ni cambios significativos en el peso. No obstante, debido al pequeño tamaño de la muestra, no hay datos suficientes para justificar una conclusión sobre la seguridad y tolerabilidad de la memantina en combinación con clozapina.

PUNTOS CLAVE

Parece que el subgrupo de pacientes con esquizofrenia refractaria con predominio de síntomas negativos podría beneficiarse específicamente de la combinación de clozapina y memantina[3].

No obstante, en la actualidad, no hay una evidencia sólida que permita recomendar dicha combinación[3].

En el futuro, se requieren más ensayos de memantina controlados con placebo para determinar la eficiencia, seguridad y duración suficiente del tratamiento, ya que parece ser el candidato más prometedor de los antagonistas glutamatérgicos para el tratamiento de la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stahl SM. Psicofarmacología Esencial de Stahl. Cuarta edición. 2013.
2. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, Litman R, Volavka J, Jia XD, *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Study of Memantine as Adjunctive Treatment in Patients with Schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2009 Apr 12;34(5):1322–9.
3. Veerman S, Schulte P, Begemann M, Engelsbel F, de Haan L. Clozapine Augmented with Glutamate Modulators in Refractory Schizophrenia: A Review and Metaanalysis. Pharmacopsychiatry. 2014 Jul 7;47(6):185–94.
4. Rands GSJ. Memantine as a neuroprotective treatment in schizophrenia. Br J Psychiatry. 2005 Jan;186:77; author reply 77-8.
5. De Lucena D, Fernandes BS, Berk M, Dodd S, Medeiros DW, Pedrini M, *et al.* Improvement of Negative and Positive Symptoms in Treatment-Refractory Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2009 Oct 15;70(10):1416–23.

Caso 8

Sánchez Ruiz de la Cuesta G, López Lareki M, Gárriz Forné M

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 33 años con historia psiquiátrica de larga data en seguimiento, inicialmente por consumo de múltiples tóxicos. En el año 2001, con 18 años, fue diagnosticado de F.20 esquizofrenia paranoide.

ANTECEDENTES

Antecedentes psiquiátricos: durante los primeros años, la evolución del paciente se caracterizó por una marcada inestabilidad clínica y la persistencia del consumo activo de tóxicos, habiendo precisado varios ingresos en Unidades de Agudos en varias Comunidades Autónomas.

Desde el inicio de la enfermedad, el paciente había abandonado los estudios y no había iniciado actividad laboral, con el consiguiente empobrecimiento de sus expectativas vitales.

Tras un nuevo ingreso en Hospitalización de Agudos, año 2009, el paciente estaba en tratamiento psicofarmacológico con risperidona oral 8 mg/día y olanzapina oral 25 mg/día.

Al alta, el paciente fue derivado inicialmente a Unidad de Media Estancia y, posteriormente, a Clínica de Rehabilitación Psicosocial. Durante el ingreso en la misma, se realizaron modificaciones del tratamiento, retirándose olanzapina por aumento de peso del paciente, introduciéndose clozapina oral hasta 500 mg al día. Además de eso, se trabajó para fomentar su autonomía, su activación conductual y ocupacional y sus habilidades sociales.

TEST

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

La clínica consistía en ideación delirante de perjuicio, marcada irritabilidad, delirios megalomaníacos y místicos, sintomatología sensoperceptiva (alucinaciones auditivas, falsos reconocimientos), alteraciones marcadas del curso del pensamiento (bloqueos del pensamiento, pérdida de meta, asociaciones laxas) y una escasa conciencia de enfermedad. Dicha clínica repercutía notablemente en la vida diaria del paciente y allegados, dado que frecuentemente presentaba conductas agresivas.

Posteriormente, se fue instaurando una sintomatología negativa, con aplanamiento afectivo, aislamiento social, apatía, abulia y anhedonia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En el primer episodio psicótico del paciente, se realizaron un TAC craneal, con resultados dentro de la normalidad y una analítica de sangre que no mostró alteraciones ni tóxicos en orina.

Durante el seguimiento se han realizado pruebas de control de tóxicos en orina y analíticas de sangre regladas para el control de un posible síndrome metabólico y de una posible hiperprolactinemia. Así como de tóxicos en orina, como ayuda para la desintoxicación y deshabituación del paciente.

Por otro lado, desde la introducción del tratamiento con clozapina, se realizan analíticas de control del hemograma periódicamente. Asimismo, periódicamente se realizan exploraciones físicas de sintomatología extrapiramidal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Al comienzo del seguimiento del paciente se planteó el diagnóstico de un F19. trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de múltiples drogas o de otras sustancias psicotrópicas según la CIE- 10.

Posteriormente y debido a la aparición del cuadro psicótico persistente independientemente del consumo de tóxicos y con repercusión grave en el funcionamiento del paciente y a la aparición de sintomatología negativa concomitante, se decidió realizar el diagnóstico de F. 20 esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

En 2011, retomó seguimiento en su Centro de Salud Mental, donde permanece actualmente.

La evolución durante estos años ha sido más estable y positiva, persistiendo la ideación delirante y los fenómenos alucinatorios de manera encapsulada, pero con un mejor manejo de los mismos por parte del paciente y con una menor repercusión vivencial en estos momentos. El paciente ha presentado una adecuada adherencia a las consultas externas y al tratamiento farmacológico y no ha requerido, por el momento, más ingresos en Hospitalización de Agudos ni en Unidades de tratamiento intensivo. Se ha mantenido el tratamiento farmacológico con antipsicótico inyectable.

En la actualidad, está en tratamiento farmacológico con paliperidona intramuscular 100 mg/mensual y clozapina oral 200 mg/día.

Actualmente, el paciente reside en una comunidad laica y participa activamente de las actividades de la misma. No realiza un consumo activo de tóxicos.

CONCLUSIÓN

En el presente caso y dadas las dificultades del manejo clínico del paciente, en los primeros años de enfermedad se inició tratamiento con un antipsicótico (risperidona) y, al no resultar efectivo para el control de los fenómenos psicóticos, se añadió un segundo antipsicótico (olanzapina) pese a no estar indicado como primera opción en las guías clínicas el manejo con doble terapia. Posteriormente y debido a los efectos secundarios metabólicos de olanzapina, dicho fármaco se retiró y, debido a que la inestabilidad clínica del paciente persistía, se sustituyó risperidona por clozapina en monoterapia, alcanzándose una mayor estabilidad clínica y una cierta mejoría funcional (mayor autonomía, menor repercusión vivencial de la clínica psicótica positiva, menores efectos secundarios de la medicación).

En el manejo clínico de un cuadro psicótico refractario a tratamiento estaría indicada la utilización de clozapina, antipsicótico que resulta eficaz en estos casos y que, con un adecuado control por parte del psiquiatra, no tiene porqué generar efectos secundarios graves.

BIBLIOGRAFÍA

- Bernardo Arroyo M, Bioque Alcázar M. Primeros episodios psicóticos. En: Vallejo Ruiloba. Tratado de psiquiatría. España: 2012;952-962.
- Cuesta Zorita MJ, Peralta Martín V. Clínica de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba. Tratado de psiquiatría. España: 2012;936-951.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Guías de práctica clínica en el SNS. 1ª edición de mayo 2009. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_495_Esquizofr_resum_cast_2009.pdf.
- Organization WH. CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: MEDITOR; 1992; Available from: http://apps.who.int/iris/handle/10665/40510.

Caso 9

Díaz Castillo S, Corona López D

DESCRIPCIÓN

Paciente en seguimiento en una Comunidad Terapéutica de Salud Mental en régimen de hospitalización parcial. Acude con frecuencia semanal para el control de tratamiento psicofarmacológico y psicoterapia individual.

La paciente está diagnosticada de esquizofrenia paranoide tipo indiferenciada CIE 10, F20.3 y consumo perjudicial de múltiples drogas (cannabis, heroína y cocaína) CIE 10, F 19.1.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: refiere la abuela que hasta los 13 meses convivió con la madre, esta tenía que trabajar y dejaba durante horas a la paciente sola desde su nacimiento. Cuando pasó a vivir con la abuela lloraba mucho y tenía conductas extrañas (manipulación de excrementos).

Refiere haber trabajado en una tienda de bolsos cuando tenía 16 años durante un año, en una pescadería y en una gasolinera.

Antecedentes familiares: la madre, según informa la paciente, está en un centro de deshabituación de tóxicos en Zaragoza. Ingresó en una casa de acogida cuando la paciente tenía 13 meses como consecuencia de malos tratos que recibía por parte de su marido.

El padre vive en Barcelona, se marchó cuando la paciente tenía 13 meses y se llevó al hermano. Según refiere la paciente, el padre tiene más hijos, fruto de otras relaciones.

Es la tercera de tres hermanos de padre y madre: hermana de 34 años casada, con una hija, vive en Alhendín y trabaja en una tienda de móviles; y un hermano de 33 que vive en Barcelona, casado y con hijos.

La abuela materna, la persona que se ha hecho cargo de su crianza desde los 13 meses, falleció alrededor de hace un año por problemas del corazón. El abuelo materno presenta la enfermedad de Alzheimer, es cuidado por sus hijos.

No cuenta con apoyo familiar, la hermana no puede hacerse cargo de la paciente dados los problemas de conducta que ella presenta, no admite normas, se muestra exigente, se altera con facilidad cuando no se atiende a sus demandas y, además, presenta conductas de riesgo: prostitución y consumo de tóxicos.

Antecedentes psiquiátricos: en tratamiento en Unidad Salud Mental Infanto Juvenil (USMIJ) en su infancia y adolescencia por trastornos de conducta graves (escaso control de impulsos y heteroagresividad), con posterior aparición de sintomatología psicótica que requirió tratamiento con antipsicóticos. También abuso de tóxicos (cannabis, heroína y cocaína).

Posteriormente, ha seguido su tratamiento en su Unidad Salud Mental Comunitaria-Zaidín, poniéndose de manifiesto nula conciencia de enfermedad, con escaso seguimiento de revisiones y tratamiento farmacológico. Ha requerido cuatro ingresos hospitalarios por descompensación, con ideación delirante de tipo megalomaníaco y filiación (refiere tener hijos inexistentes, amistades de gran influencia y títulos académicos), con pensamiento desorganizado, alteraciones del comportamiento y dificultades graves en la convivencia familiar, que han conducido a que la paciente se encuentre en la actualidad, sin un domicilio dónde poder acudir. También conductas de riesgo y desinhibición sexual.

Durante su último ingreso se puso de manifiesto la temática delirante de contenido autorrefencial, megalomaníaco y de identidad, con importantes repercusiones en su conducta: agresividad frente a objetos y personas, escaso control de impulsos y actitud desafiante que interfiere de forma importante en sus relaciones interpersonales. El ánimo con frecuencia es expansivo.

TEST

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Durante la exploración, se encuentra consciente y bien orientada, alerta, tranquila y cooperadora. Verbaliza ideación delirante de tipo megalomaníaco y filiación (refiere tener hijos inexistentes, amistades de gran influencia y títulos académicos), con pensamiento desorganizado y alteraciones del comportamiento. Niega alteraciones sensoperceptivas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de esquizofrenia tipo indiferenciado CIE 10 F 20.3. Se llegó a este diagnóstico porque los síntomas no pueden ser encuadrados en ninguno de los demás tipos de esquizofrenia.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Durante la evolución ha seguido un tratamiento con distintos antipsicóticos con escasa respuesta y con efectos secundarios que han requerido tratamiento (hiperprolactinemia). Ha presentado numerosas agudizaciones de su enfermedad, en general, coincidiendo con el consumo de tóxicos (cannabis, cocaína, alcohol y estimulantes), que han requerido cinco nuevos ingresos en Unidad Hospitalaria Salud Mental, cuatro durante 2010 y, el último, en abril del 2013.

Tras iniciar el tratamiento con clozapina, en junio de 2010, se observa una mejoría significativa, por lo que se traslada al medio residencial de FAISEM (Fundación Pública Andaluza para la Integración Social de Personas con Enfermedad Mental), continuando seguimiento en esta Comunidad Terapéutica en régimen de hospitalización parcial.

El cuadro ha evolucionado favorablemente, mejorando su conciencia de enfermedad y adherencia al tratamiento, así como sus alteraciones de conducta, ha consumido múltiples tóxicos pero en la actualidad acude al Centro Provincial de Drogadicciones y ha disminuido significativamente el consumo.

Sin embargo, persiste temática delirante, así como dificultades para mantener relaciones interpersonales adecuadas y necesita supervisión para sus necesidades básicas y para garantizar el seguimiento del tratamiento.

Por ese motivo, continúa en recurso residencial (piso de alta supervisión en FAISEM) y acude a Comunidad Terapéutica con frecuencia semanal, donde se sigue el control psicofarmacológico y de psicoterapia.

Tratamiento actual con clozapina 200 mg (1/2-1/2-2), ácido valproico 500 mg (1-0-1), topiramato 200 mg (0-0-1), clorazepato dipotásico 10 mg condicional si ansiedad, haloperidol gotas (0-0-20) y lormetazepam 2 mg (0-0-1) si insomnio.

CONCLUSIÓN

En este caso, se trata de una esquizofrenia de tipo indiferenciado en la que existe una buena respuesta al tratamiento. La esquizofrenia de tipo indiferenciado es aquella no reúne los criterios de los subtipos anteriores o presenta varios de ellos.

Por esta razón, la elección de este caso podría ser de interés para conocer los beneficios que han ayudado a la mejoría de los síntomas y de la calidad de vida de la paciente del caso clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- Elizondo Armendáriz JJ. Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. Ars Pharm. 2008; 49(2):135-144.
- Gören JL, Rose AJ, Smith EG, Ney JP. The Business Case for Expanded Clozapine Utilization. Psychiatr Serv. 2016 Nov 1;67(11):1197–205.
- Šagud M. Treatment-resistant schizophrenia: challenges and implications for clinical practice. Psychiatr Danub. 2015 Sep;27(3):319–26.
- Muscatello MRA, Bruno A, De Fazio P, Segura-Garcia C, Pandolfo G, Zoccali R. Augmentation strategies in partial responder and/or treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine. Expert Opin Pharmacother. 2014 Nov 5;15(16):2329–45.
- Harrison J, Mcilwain M, Wheeler AJ, Russell BR. Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011 Mar;7:135.

Caso 10

González Peña D, Espiño Díaz I

DESCRIPCIÓN

Mujer de 54 años diagnosticada de patología dual, esquizofrenia paranoide y consumo de múltiples sustancias en la que, tras una evolución desfavorable durante años en los que se le prescribieron numerosos psicofármacos desde múltiples dispositivos, consigue una mejoría psicopatológica e importante recuperación tras la instauración de clozapina en una Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: natural de Marruecos. Segunda de una fratría de once hermanos. Escolarizada hasta los 9 años, posteriormente empieza a trabajar cosiendo y bordando.

A los 21 años conoce a su marido (natural de Lugo) en Marruecos, se casa y se traslada a vivir a Lugo, residiendo en España desde entonces.

Trabajó en el hotel de la familia de su pareja en distintas ocupaciones no cualificadas como lavandería, limpieza y camarera.

Al poco de llegar a España, consulta con un psiquiatra privado por alteraciones del estado de ánimo y del comportamiento en el contexto de consumo perjudicial de sustancias, siendo diagnosticada de esquizofrenia residual y psicosis maníaco depresiva.

Se recomienda inicio tratamiento farmacológico. Desde entonces, amplia historia de consultas en múltiples dispositivos (Unidad de Alcoholismo, Consultas Externas y Hospital de Día) e ingresos en la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría, en relación a episodios de descompensación de su patología de base, a menudo tras abandono del tratamiento.

En el año 2014, ingresa en Centro Penitenciario de Bonxe, durante su estancia en el mismo, vuelve a ingresar en dos ocasiones en la Unidad de Custodia del hospital a cargo del servicio de Psiquiatría tras descompensación psicótica.

Al finalizar el cumplimiento de la pena y, tras la salida del centro penitenciario, no reinicia el seguimiento en ningún dispositivo.

En el año 2015, fallece su pareja, lo que implica la pérdida de apoyos a nivel sociofamiliar.

En el año 2016, tienen lugar dos ingresos en la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría por alteraciones de la conducta y clínica delirante. Es en el segundo ingreso, es cuando se valora traslado a Centro de Rehabilitación para un ingreso más prolongado e inicio de tratamiento con clozapina.

Hábitos tóxicos: inicia consumo de cannabis y tabaco de forma diaria a los 13 años de edad y de alcohol esporádicamente a los 17 años. Inicia consumo de cocaína, de forma esporádica, y heroína, de forma continuada, una vez en España. En los últimos años destacan como hábitos tóxicos el tabaquismo de aproximadamente 20 cigarrillos diarios, 10 cigarrillos de cannabis diarios, heroína 1/4 de gramo de forma habitual y consumo de alcohol y cocaína de forma esporádica.

Antecedentes familiares: hermano con posible trastorno psicótico.

Antecedentes médico-quirúrgicos: hepatitis C, pseudoartrosis de clavícula derecha. Apendicectomía. Histerectomía y ooforectomía. Sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Sin alergias medicamentosas conocidas.

HISTORIA PSIQUIÁTRICA. DISPOSITIVOS ASISTENCIALES

Consultas ambulatorias de psiquiatría privada (1983-1999): inicio a los 21 años, diagnóstico de esquizofrenia residual y psicosis maníaco depresiva. El tratamiento (08/1999) consistía en decanoato de flufenazina 25 mg cada 28 días y levomepromazina a dosis variables. Posteriormente, se realiza cambio de levomepromazina por olanzapina 20 mg/día.

Unidad de Alcoholismo (2004-2005): consulta en esta Unidad por consumo perjudicial de alcohol de aproximadamente 3-4 litros de cerveza de forma diaria. Tratamiento: decanoato de flufenazina 25 mg cada 21 días, olanzapina 20 mg/día y lorazepam 15 mg/día, sustituyéndose este último por alprazolam 3 mg/día.

Unidad de Salud Mental (2011-2014): entre los años 2011 y 2013 acude a consultas, perdiendo algunas citas ocasionalmente. En este periodo se evidencian múltiples dificultades relacionadas con la adherencia terapéutica, el cumplimiento adecuado del tratamiento psicofarmacológico prescrito y el consumo de tóxicos. Destacan, de este modo, abandonos de tratamiento, bien por decisión de la paciente o bien por robos de este por parte de su pareja, consumo de tóxicos –cannabis, alcohol, cocaína y heroína– de forma habitual, además de escaso apoyo socioeconómico y familiar (llegando incluso a vivir en la calle y practicar la mendicidad para poder comer en albergues). Estas situaciones conllevan recaídas frecuentes, a menudo con necesidad de ingreso y reinstauración o ajuste de tratamiento.

En el año 2013, se deriva a Hospital de Día donde es dada de alta tras no cumplir con normas del dispositivo. Acude erráticamente, solicitando salidas innecesarias, demandante, cuando se le ponen límites, solicita el alta voluntaria. Vuelve a los pocos días solicitando ingreso nuevamente, debido a problemas con su situación social y económica, reinicia otra vez las mismas demandas, y vuelve a pedir el alta voluntaria.

Urgencias: además de acudir a todos los dispositivos dependientes de Salud Mental, a lo largo de estos años acude en numerosas ocasiones al servicio de Urgencias por múltiples causas.

Entre los años 2006 y 2012, tienen lugar asistencias por quejas somáticas múltiples –malestar general, dolor abdominal, mareo, edema palpebral o dolores traumáticos tras accidente de tráfico entre otros–. Se describe, en junio de 2012, un episodio de violencia de género, problemática con su pareja, la cual, también con problemas de consumo, no le deja recoger el tratamiento o se lo quita para su propio uso, llegando a situaciones de maltrato físico.

En el año 2013, solo se recoge una asistencia en Urgencias por traumatismo de cadera.

A lo largo del año 2014, acude en 4 ocasiones: en febrero por abuso de cocaína y cannabis tras una discusión, vuelve a evidenciarse problemática de pareja en la entrevista; en agosto, acude solicitando ingreso para desintoxicación, se recomienda iniciar escitalopram por clínica depresiva reactiva a situación socioeconómica y familiar; en septiembre, acude trasladada desde centro penitenciario para el ajuste farmacológico por presentar alteraciones de la conducta en relación a posible hipomanía, se realiza ajuste y se deriva nuevamente a centro penitenciario; y en octubre, es derivada nuevamente desde el centro penitenciario, ingresando posteriormente en la Unidad de Custodia.

Unidad de Hospitalización (mayo 2010- diciembre 2016): a lo largo de su historia, la paciente ha requerido de múltiples hospitalizaciones por descompensaciones psicopatológicas.

En mayo de 2010, ingreso voluntario por clínica depresiva tras el ingreso en prisión de su pareja, alucinaciones olfativas que le impiden comer. Tras unos días de ingreso, solicita alta voluntaria. Tratamiento al alta: olanzapina 20 mg al día, decanoato de flufenazina 25 mg cada 21 días y alprazolam 3 mg al día.

En agosto de 2011, ingreso voluntario por clínica depresiva y síntomas psicóticos tras el abandono de su tratamiento en Ramadán. Presenta clínica de predominio delirante –perjuicio y megalomaníaca– y autorreferencialidad, que ceden tras reinicio de tratamiento.

En abril de 2012, ingreso involuntario por descompensación psicótica refiriendo ideación delirante de envenenamiento del agua y del tabaco que consume. Tratamiento al alta: olanzapina 30 mg al día, decanoato de flufenazina 25 mg cada 14 días, levomepromazina 100 mg al día, haloperidol 10 mg al día y clorpromazina 250 mg al día.

En septiembre de 2014, es derivada del centro penitenciario de Bonxe. Ingreso en Unidad de Custodia por alteraciones del comportamiento. Tras el ajuste del tratamiento farmacológico, persisten las alteraciones, sintomatología maniforme y clínica delirante poco estructurada. Alta tras mejoría parcial, por dificultades de manejo debido a las condiciones de la Unidad de Custodia –habitación cerrada, sin estímulos ni actividades durante todo el día, con poco contacto con el personal y nulo contacto con otros pacientes–.

En octubre de 2014, reingresa desde el centro penitenciario de Bonxe en la Unidad de Custodia por persistir las alteraciones del comportamiento. Tratamiento al alta: olanzapina 20 mg al día, levomepromazina 300 mg al día, haloperidol 45 gotas al día, clorazepato 150 mg al día y palmitato de palperidona 100 mg cada 28 días.

En junio de 2016, ingreso involuntario por alteraciones de la conducta y clínica delirante –dice que su hermana es terrorista–. Tratamiento al alta: ácido valproico 1500 mg al día, trazodona 100 mg al día, olanzapina 30 mg al día, fluracepam 30 mg al día y palmitato de palperidona 150 mg cada 28 días.

En diciembre de 2016, ingreso involuntario por descompensación psicótica en la que predomina la desorganización del discurso y la conducta. Durante este ingreso se valora el traslado al Centro de Rehabilitación para su tratamiento rehabilitador e inicio de clozapina. Tratamiento al ingreso: lorazepam 15 mg al día, haloperidol 20 mg al día, alprazolam 1,5 mg al día, levomepromazina 300 mg al día, trazodona 100 mg al día y decanoato de zuclopentixol 250 mg cada 28 días.

Unidad de Rehabilitación Psicosocial de Hospital de Calde (diciembre 2016- actualidad): en diciembre de 2016, la paciente ingresa de forma programada desde la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría por presentar una evolución desfavorable a nivel psicopatológico, persistiendo la desorganización y las alteraciones conductuales. Entre los objetivos del ingreso destaca la instauración de tratamiento con clozapina, ante la dificultad de hacerlo a nivel ambulatorio. En el momento del ingreso, la paciente solamente consumía cannabis.

Durante las primeras semanas de ingreso persisten las alteraciones de la conducta –recoge piedras diciendo que son diamantes, salta, se tira al suelo–. Verbaliza ideas delirantes poco sistematizadas de perjuicio, afirmando que el personal le roba sus joyas o que está embarazada tras la realización de una prueba médica. Tras una adecuada valoración se realiza un plan individual de rehabilitación donde se incluye la necesidad de ajuste farmacológico con clozapina. De esta forma, tras descartar patologías médicas que contraindiquen el tratamiento, se realiza instauración paulatina y escalonada de clozapina a dosis ascendentes, minimizando a su vez el resto del tratamiento psicofarmacológico.

Durante el ajuste del tratamiento con clozapina no tienen lugar efectos adversos, manteniendo en hemogramas semanales cifras de leucocitos dentro de la normalidad.

Tras el ajuste, se evidencia una tendencia a la estabilidad psicopatológica, participando de talleres, grupos y otras actividades del centro de forma adecuada, además de iniciar y mantener actividades externas al centro como Hospital de Día tres días a la semana.

A finales de abril de 2017, es trasladada a prepiso, apartamento prealta del centro, con buena adaptación y buena relación con sus compañeras. Estable psicopatológicamente y motivada a nivel ocupacional, continúa acudiendo a talleres y al Hospital de Día donde se muestra participativa.

Desde mayo, tiene permisos al domicilio de uno o dos días de duración que transcurren sin incidencias. Persisten las dificultades en cuanto a la gestión del dinero, que se trabajan con la educadora y la trabajadora social.

TEST

Analítica: Hemogramas semanales de control y posteriores sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico (DSM-V)[1] de esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias, con una evolución a lo largo de más de treinta años que ha sufrido numerosas recaídas psicóticas y de consumos, con numerosas hospitalizaciones.

TRATAMIENTO

Se ha intentado el tratamiento en diferentes dispositivos ambulatorios de la red de Salud Mental –dos consultas ambulatorias distintas, Hospital de Día, Unidad de Alcoholismo– sin éxito. Del mismo modo, le han sido prescritos múltiples tratamientos con neurolépticos a altas dosis, muchas veces varios en combinación, tanto por vía oral como de formulación inyectable depot *(ANEXO I)*, además de distintas benzodiacepinas como coadyuvantes, sin conseguir una remisión psicopatológica y una abstinencia del consumo duraderas, con numerosos abandonos del tratamiento y recaídas subsiguientes. A pesar de este curso crónico y de esta evolución desfavorable, tras el ingreso en el Centro de Media Estancia y el inicio de tratamiento con clozapina, se ha conseguido una remisión de la sintomatología psicótica en un periodo relativamente breve de tiempo, que se mantiene durante más de 6 meses, al igual que la abstinencia del consumo de sustancias, con una buena adaptación y una progresiva mejora en las capacidades de autocuidado (higiene, alimentación, adherencia al tratamiento, conciencia de enfermedad) y autonomía.

DISCUSIÓN

Múltiples estudios epidemiológicos han resaltado la elevada prevalencia del trastorno por consumo de sustancias en personas con esquizofrenia en comparación con la población general. Por ejemplo, en un estudio con 9.142 individuos con trastornos psicóticos severos (de los cuales 5.586 tenían diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo) se vio que la *odds ratio* de consumo de tabaco, alcohol, cannabis y otras drogas era más elevada (3,5 – 4,6) en pacientes con trastornos psicóticos en comparación con 10.195 controles sin trastornos psiquiátricos[2]. El número de personas que consumían una o varias sustancias variaba entre subgrupos (edad, genero, raza o etnia) y el tener un trastorno psicótico incrementaba la razón del consumo de sustancias en todos los subgrupos analizados.

La prevalencia a lo largo de la vida de tener un trastorno por abuso o dependencia de sustancias (DSM-IV-TR) se estima entre el 47-59% en pacientes con esquizofrenia, comparado con el 16% en población general[3-5].

Por lo tanto, es común en nuestra práctica clínica encontrarnos con pacientes que cumplen criterios para un trastorno psicótico (en el caso que nos ocupa, esquizofrenia) y que además consumen una o más drogas, llegando, muchos de ellos, a cumplir criterios para tener un diagnóstico de trastorno por abuso o dependencia de sustancias (según el DSM-IV-TR) o bien un trastorno por consumo de sustancias (según el DSM-V).

En el caso clínico que presentamos, tabaco, cannabis y alcohol, fueron consumidos por la paciente con una frecuencia diaria en determinadas épocas de su vida, mientras que la cocaína y la heroína eran consumidas de forma más esporádica, o bien, solamente en periodos cortos de tiempo, de forma diaria. Esta situación se mantuvo así a pesar de múltiples tratamientos con distintos fármacos antipsicóticos y de continuas hospitalizaciones, hasta que se inició el tratamiento con clozapina y el ingreso en centro de media estancia.

Varios estudios sugieren que los factores de riesgo para que personas con esquizofrenia puedan desarrollar también un trastorno por consumo de sustancias serían: personas jóvenes, varones, sin hogar, reclusos y en ambientes urbanos[18-20]. Asimismo, el consumo de cannabis, especialmente a edades tempranas, parece ser un importante factor de riesgo asociado con el desarrollo de esquizofrenia[21,22].

A pesar de esto, las causas de la comorbilidad entre esquizofrenia y el trastorno por consumo de sustancias son desconocidas. Se han propuesto múltiples explicaciones etiológicas que se pueden clasificar dentro de cuatro grupos:

- Factores comunes: vulnerabilidad genética, base de alteraciones dopaminérgicas y glutamatérgicas en esquizofrenia y abuso de sustancias[24,25].

- Trastorno mental secundario: el consumo de determinadas sustancias precipita el trastorno mental en individuos genéticamente predispuestos o vulnerables.
- Trastorno por abuso de sustancias secundario: las personas con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos consumen sustancias para reducir sus síntomas o contrarrestar los efectos secundarios del tratamiento con neurolépticos[18,27].
- Modelos bidireccionales: la presencia de un trastorno mental o un trastorno por abuso de sustancias contribuyen al desarrollo del otro, reforzándose mutuamente[23,24].

Cabe destacar que estos modelos son explicaciones teóricas, con diferentes niveles de apoyo empírico y que, además, no son mutuamente excluyentes. En muchos casos a nivel individual, es posible que varios de estos mecanismos contribuyan a la comorbilidad.

En el caso clínico que presentamos, podemos detectar características de los modelos antes citados, viendo claramente como el consumo de sustancias puede ser un precipitante o un agravante de la evolución del trastorno mental de la paciente así como, en otras ocasiones, el empeoramiento psicopatológico puede producir un aumento del consumo. También nos gustaría resaltar los factores de riesgo comunes a ambos trastornos que aparecen en este caso, como son, el nivel socioeconómico bajo, la edad joven de inicio, el carecer de hogar, la pena de privación de libertad y el entorno urbano.

Sabemos que el consumo o abuso de determinadas sustancias puede causar síntomas psicóticos por sí mismo, del mismo modo que el consumo crónico de estas sustancias puede agravar los síntomas de la esquizofrenia y aumentar la posibilidad de fracasos terapéuticos, así como la frecuencia de las recaídas psicóticas agudas. Además, los tóxicos pueden afectar directamente a través de sus efectos psicoactivos, de su interacción farmacológica o farmacocinética en los niveles de neuroléptico en plasma o de una mala adherencia al tratamiento. Las personas con esquizofrenia que consumen drogas tiene más síntomas positivos comparadas con las personas con esquizofrenia que no consumen. Un metaanálisis de 22 estudios encontró una mayor severidad de síntomas positivos, pero no detectó diferencias en síntomas negativos, depresivos, ideación autolítica o número de hospitalizaciones[30].

En la paciente de nuestro caso, podemos encontrar un predominio de síntomas positivos en la clínica que presenta, así como la aparición de síntomas depresivos, frecuentemente en los periodos con más consumos de cocaína.

El curso y la evolución de los pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias ha mostrado una mayor frecuencia de abandonos de tratamiento y eventos adversos como son[26,27]: comorbilidades médicas, hospitalizaciones, desempleo, carecer de hogar, violencia, arrestos o penas de privación de libertad, mortalidad temprana y suicidio. Además, padecer un trastorno por consumo de sustancias está asociado con una peor evolución tras el primer episodio de esquizofrenia (mayor severidad de los síntomas, un periodo de enfermedad sin tratar más prolongado y una peor respuesta a los neurolépticos).

Los objetivos en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno por consumo de sustancias comórbidas son: reducir los síntomas psicóticos, mejorar la capacidad funcional, reducir el consumo de sustancias y mejorar la calidad de vida.

Ambos trastornos están asociados a una mala adherencia al tratamiento, que es la causa más frecuente de recaídas psicóticas agudas. El tratamiento integrado, el mismo clínico para ambos trastornos, y multimodal, que incluya farmacoterapia y una o más intervenciones de tipo psicosocial, con una selección de objetivos en común, así como un enfoque empático y respetuoso (quizás menos confrontador que otros tratamientos para consumo de sustancias) es el recomendado.

Los fármacos antipsicóticos, están apoyados por pruebas empíricas y en la experiencia clínica en los tratamientos de las personas con esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias[43-48]. En estudios como el CATIE (*Clinical Antipsychotics Trial of Intervention Efectiveness*) se asignaron 1.432 pacientes con esquizofrenia a uno de cinco antipsicóticos de primera o segunda generación. Las diferencias fueron pequeñas en la mejoría sintomática, el tiempo hasta el abandono de la medicación, los efectos secundarios metabólicos o neurológicos entre pacientes con consumo de sustancias y los que no[49,50]. Sí se encontraron peores resultados en síntomas psicóticos, depresión y calidad de vida en los pacientes que tenían un trastorno por consumo de sustancias grave a moderado comparado con los que no consumían o tenían un trastorno leve[48].

A la hora de seleccionar el antipsicótico, no hay pruebas empíricas que apoyen la elección de un fármaco sobre otro en función de la reducción de síntomas psicóticos en esquizofrenia con trastorno por consumo de sustancias[49-51]. Tres ensayos clínicos de menores proporciones han mostrado resultados mixtos para clozapina comparada con otros antipsicóticos en este tipo de pacientes. Un ensayo de 61 pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de alcohol encontró que clozapina reducía las hospitalizaciones comparada con risperidona[52]. Otro ensayo de 30 pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis encontró que el tratamiento con clozapina conllevaba una mayor reducción de los síntomas positivos comparada con el tratamiento con ziprasidona, pero producía más efectos secundarios[53]. Por último, un tercer estudio de 31 pacientes con esquizofrenia y consumo de cannabis no encontró diferencias en la sintomatología en pacientes que cambiaban a clozapina o mantenían el tratamiento con su antipsicótico previo[54].

Varios de los estudios sugieren que clozapina puede tener un mayor efecto en el consumo de sustancias comparado con otros antipsicóticos. Se ha hipotetizado que las propiedades únicas del mecanismo de acción de clozapina expliquen esta posible superioridad en la reducción del consumo de sustancias[57]: bloqueo rápido y débil de los receptores de dopamina; bloqueo alfa-adrenérgico, que ha sido asociado a la disminución del consumo[58,59]. Otros son el posible aumento de la liberación de dopamina en el córtex prefrontal y la mejoría en la capacidad de detección de señales en el circuito córtico-mesolímbico que está mediada por dopamina.

Un ensayo abierto con pacientes con esquizofrenia y trastorno por consumo de sustancias sugiere que clozapina puede ser superior a otros antipsicóticos en disminuir el consumo. El estudio siguió a 223 pacientes que habían remitido en su consumo durante 6 meses hasta 10 años más tarde[61]. Los pacientes con clozapina sufrieron menos recaídas del trastorno por consumo que los pacientes con otros antipsicóticos (8% *vs.* 40%).

CONCLUSIÓN

La experiencia clínica, el análisis de este caso y la bibliografía revisada sobre el tema, coinciden en que el tratamiento farmacológico con clozapina puede ser beneficioso para personas con patología dual (en este caso esquizofrenia y trastorno por consumo de múltiples sustancias) y ser superior, en determinadas áreas, al tratamiento con otros neurolépticos como son la disminución de sintomatología positiva, la necesidad de un menor número de hospitalizaciones, el aumento en la adherencia al tratamiento y la reducción del consumo de determinadas sustancias, en varias de las poblaciones analizadas hasta ahora. Se ha postulado que estos beneficios pueden estar en relacionados con el mecanismo de acción único de la molécula. Por estos motivos, clozapina sería una opción terapéutica eficaz en casos de patología dual, ofreciendo beneficios en determinadas áreas sobre otros antipsicóticos de primera o segunda generación.

En nuestra experiencia, la mejoría psicopatológica necesaria para poder realizar un posterior trabajo rehabilitador con la paciente ha sido posible gracias al ajuste farmacológico con clozapina que ha permitido, no solo minimizar el tratamiento farmacológico reduciendo el número de psicofármacos utilizados, si no también utilizar dosis menores de éstos sin la presencia de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
2. Hartz SM, Pato CN, Medeiros H, *et al.* Comorbidity of severe psychotic disorders with measures of substance use. JAMA Psychiatry 2014; 71:248.
3. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, *et al.* Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA 1990; 264:2511.

4. Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, Kessler RC. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1996; 53:1022.
5. Thoma P, Daum I. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. Psychiatry Clin Neurosci 2013; 67:367.
6. Fryers T, Melzer D, Jenkins R, Brugha T. The distribution of the common mental disorders: social inequalities in Europe. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2005; 1:14.
7. Scott KM, Al-Hamzawi AO, Andrade LH, *et al.* Associations between subjective social status and DSM-IV mental disorders: results from the World Mental Health surveys. JAMA Psychiatry 2014; 71:1400.
8. Gara MA, Vega WA, Arndt S, *et al.* Influence of patient race and ethnicity on clinical assessment in patients with affective disorders. Arch Gen Psychiatry 2012; 69:593.
9. Rost K, Hsieh YP, Xu S, *et al.* Potential disparities in the management of schizophrenia in the United States. Psychiatr Serv 2011; 62:613.
10. Brown T, Platt S, Amos A. Equity impact of European individual-level smoking cessation interventions to reduce smoking in adults: a systematic review. Eur J Public Health 2014; 24:551.
11. Bull ER, Dombrowski SU, McCleary N, Johnston M. Are interventions for low-income groups effective in changing healthy eating, physical activity and smoking behaviours? A systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2014; 4:e006046.
12. Lindenberg CS, Solorzano RM, Bear D, *et al.* Reducing substance use and risky sexual behavior among young, low-income Mexican-American women: comparsion of two interventions. Appl Nurs Res 2012; 15:137.
13. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, *et al.* Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2009; 120:85.
14. Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, *et al.* Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Bull 2010; 36:1115.
15. Ziedonis D, Williams JM, Smelson D. Serious mental illness and tobacco addiction: a model program to address this common but neglected issue. Am J Med Sci 2003; 326:223.
16. Kivimies K, Repo-Tiihonen E, Kautiainen H, *et al.* Opioid abuse and hospitalization rates in patients with schizophrenia. Nord J Psychiatry 2016; 70:128.
17. Marieczurrena R. Recovery from addiction without treatment: an interview study. Scand J Behav Ther 1996; 25:57.
18. Lybrand J, Caroff S. Management of schizophrenia with substance use disorders. Psychiatr Clin North Am 2009; 32:821.
19. Mueser KT, Essock SM, Drake RE, *et al.* Rural and urban differences in patients with a dual diagnosis. Schizophr Res 2001; 48:93.
20. Tsai J, Rosenheck RA. Psychiatric comorbidity among adults with schizophrenia: a latent class analysis. Psychiatry Res 2013; 210:16.
21. Dubertret C, Bidard I, Adès J, Gorwood P. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. Schizophr Res 2006; 86:284.
22. Malchow B, Hasan A, Fusar-Poli P, *et al.* Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013; 263:3.

23. Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis: a review of etiological theories. Addict Behav 1998; 23:717.
24. Ng E, McGirr A, Wong AH, Roder JC. Using rodents to model schizophrenia and substance use comorbidity. Neurosci Biobehav Rev 2013; 37:896.
25. Chambers RA, Bickel WK, Potenza MN. A scale-free systems theory of motivation and addiction. Neurosci Biobehav Rev 2007; 31:1017.
26. Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D'Souza DC. Impact of Cannabis Use on the Development of Psychotic Disorders. Curr Addict Rep 2014; 1:115.
27. Samaha AN. Can antipsychotic treatment contribute to drug addiction in schizophrenia? Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014; 52:9.
28. Lohr JB, Flynn K. Smoking and schizophrenia. Schizophr Res 1992; 8:93.
29. Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. Biol Psychiatry 2001; 50:71.
30. Large M, Mullin K, Gupta P, *et al.* Systematic meta-analysis of outcomes associated with psychosis and co-morbid substance use. Aust N Z J Psychiatry 2014; 48:418.
31. Pulver AE, Wolyniec PS, Wagner MG, *et al.* An epidemiologic investigation of alcohol-dependent schizophrenics. Acta Psychiatr Scand 1989; 79:603.
32. Manning V, Betteridge S, Wanigaratne S, *et al.* Cognitive impairment in dual diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol use disorder. Schizophr Res 2009; 114:98.
33. Sevy S, Kay SR, Opler LA, van Praag HM. Significance of cocaine history in schizophrenia. J Nerv Ment Dis 1990; 178:642.
34. Green AI, Tohen MF, Hamer RM, *et al.* First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. Schizophr Res 2004; 66:125.
35. Brunette MF, Mueser KT. Psychosocial interventions for the long-term management of patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorder. J Clin Psychiatry 2006; 67 Suppl 7:10.
36. Jones RM, Lichtenstein P, Grann M, *et al.* Alcohol use disorders in schizophrenia: a national cohort study of 12,653 patients. J Clin Psychiatry 2011; 72:775.
37. Maat A, Fouwels A, de Haan L. Cocaine is a major risk factor for antipsychotic induced akathisia, parkinsonism and dyskinesia. Psychopharmacol Bull 2008; 41:5.
38. Zhornitsky S, Stip E, Pampoulova T, *et al.* Extrapyramidal symptoms in substance abusers with and without schizophrenia and in nonabusing patients with schizophrenia. Mov Disord 2010; 25:2188.
39. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, *et al.* The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. Schizophr Res 2008; 100:39.
40. Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, *et al.* Comorbid substance abuse in first-episode schizophrenia: effects on cognition and psychopathology in the EUFEST study. Schizophr Res 2013; 147:132.
41. Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC, *et al.* Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. Am J Public Health 2001; 91:31.
42. Ziedonis DM, Smelson D, Rosenthal RN, *et al.* Improving the care of individuals with schizophrenia and substance use disorders: consensus recommendations. J Psychiatr Pract 2005; 11:315.
43. Smelson DA, Ziedonis D, Williams J, *et al.* The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. J Clin Psychopharmacol 2006; 26:9.

44. Sayers SL, Campbell EC, Kondrich J, *et al.* Cocaine abuse in schizophrenic patients treated with olanzapine versus haloperidol. J Nerv Ment Dis 2005; 193:379.

45. Hunt GE, Bergen J, Bashir M. Medication compliance and comorbid substance abuse in schizophrenia: impact on community survival 4 years after a relapse. Schizophr Res 2002; 54:253.

46. Sevy S, Robinson DG, Sunday S, *et al.* Olanzapine *vs.* risperidone in patients with first-episode schizophrenia and a lifetime history of cannabis use disorders: 16-week clinical and substance use outcomes. Psychiatry Res 2011; 188:310.

47. Brunetti M, Di Tizio L, Dezi S, *et al.* Aripiprazole, alcohol and substance abuse: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2012; 16:1346.

48. Kerfoot KE, Rosenheck RA, Petrakis IL, *et al.* Substance use and schizophrenia: adverse correlates in the CATIE study sample. Schizophr Res 2011; 132:177.

49. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, *et al.* The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: results from the CATIE study. Schizophr Res 2008; 100:39.

50. Rheimerr F, Swartz MS, Olsen JL. Substance use in persons with schizophrenia: incidence, baseline correlates, and effects on outcome. In: Antipsychotic Trials in Schizophrenia: The CATIE Project, Stroup TS, Lieberman JA. (Eds), Cambridge University Press, New York 2006. p.189.

51. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. Lancet 2008; 371:1085.

52. Kim JH, Kim D, Marder SR. Time to rehospitalization of clozapine versus risperidone in the naturalistic treatment of comorbid alcohol use disorder and schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008; 32:984.

53. Schnell T, Koethe D, Krasnianski A, *et al.* Ziprasidone versus clozapine in the treatment of dually diagnosed (DD) patients with schizophrenia and cannabis use disorders: a randomized study. Am J Addict 2014; 23:308.

54. Brunette MF, Dawson R, O'Keefe CD, *et al.* A randomized trial of clozapine *vs.* other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. J Dual Diagn 2011; 7:50.

55. Green AI, Brunette MF, Dawson R, *et al.* Long-acting injectable vs oral risperidone for schizophrenia and co-occurring alcohol use disorder: a randomized trial. J Clin Psychiatry 2015; 76:1359.

56. Leatherman SM, Liang MH, Krystal JH, *et al.* Differences in treatment effect among clinical subgroups in a randomized clinical trial of long-acting injectable risperidone and oral antipsychotics in unstable chronic schizophrenia. J Nerv Ment Dis 2014; 202:13.

57. Jones RM, Lichtenstein P, Grann M, *et al.* Alcohol use disorders in schizophrenia: a national cohort study of 12,653 patients. J Clin Psychiatry 2011; 72:775.

58. Khokhar JY, Chau DT, Dawson R, Green AI. Clozapine reconstructed: Haloperidol's ability to reduce alcohol intake in the Syrian golden hamster can be enhanced through noradrenergic modulation by desipramine and idazoxan. Drug Alcohol Depend 2015; 152:277.

59. Shorter D, Nielsen DA, Huang W, *et al.* Pharmacogenetic randomized trial for cocaine abuse: disulfiram and α1A-adrenoceptor gene variation. Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23:1401.

60. Mohamed S, Rosenheck RA, Lin H, *et al.* Randomized Trial of the Effect of Four Second-Generation Antipsychotics and One First-Generation Antipsychotic on Cigarette Smoking, Alcohol, and Drug Use in Chronic Schizophrenia. J Nerv Ment Dis 2015; 203:486.

61. Brunette MF, Drake RE, Xie H, *et al.* Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. Schizophr Bull 2006; 32:637.

ANEXO I. Evolutivo de tratamientos psicofarmacológicos

08/1999

- Decanoato de flufenazina 1/mes + levomepromazina.
- Decanoato de flufenazina 1/mes + olanzapina 20 mg/24 horas.

05/2004

- Decanoato de flufenazina 1/3 semanas + olanzapina 20 mg/24 h + lorazepam 5 mg/8 h.

07/2004

- Decanoato de flufenazina1/3 semanas+ olanzapina 10 mg/24 h + alprazolam 1 mg/8 h.

08/2004

- Olanzapina 20 mg/24 h + levomepromazina 25 mg/24 h+ clorazepato dipotásico 50 mg/24 h de rescate + alprazolam 2 mg/8 h.

03/2005

- Olanzapina 10 mg/24 h + levomepromazina 75 mg/8 h + decanoato de flufenazina 1/3 semanas.
- Olanzapina 20 mg/24 h + levomepromazina 50 mg/12 h + decanoato de flufenazina 1/3 semanas + alprazolam 1 mg/12 h.

06/2009

- Decanoato de flufenazina 1/2semanas + olanzapina 35 mg/24h + alprazolam (1-1-2) mg.

10/2011

- Olanzapina 20 mg/24 h + decanoato de flufenazina 1/mes + alprazolam 1 mg/12 h + levomepromazina 25 mg/24 h + mirtazapina 45 mg/24 h.

07/2012

- Decanoato de flufenazina 1/2 semanas + haloperidol 5 mg/24 h + olanzapina 30 mg/24 h + alprazolam 1 mg/12 h + clonazepam 2 mg/24 h.

02/2013

- Olanzapina 40 mg/24 h + alprazolam 0,5 mg/12 h + decanoato de flufenazina 1/2 semanas.

03/2013

- Olanzapina 35 mg/24 h + alprazolam 0,5 mg/8 h + decanoato de flufenazina 1/2 semanas.

02/2014

- Palmitato de paliperidona 100 mg 1/mes.

10/2014

- Palmitato de paliperidona 100 mg 1/mes + olanzapina 20 mg/12 h + clorazepato dipotásico 50 mg/8 h + haloperidol gotas 15/8 h + levomepromazina 100 mg/8 h + clotiapina 2/24 h.

06/2016

- Ácido valproico 500 mg 3/24 h, trazodona 100 mg/24 h, olanzapina 30 mg/24 h, flurazepam 30 mg/24 h, paliperidona, palmitato 150 mg/mes.

12/2016

- Lorazepam 5 mg/8 h, haloperidol 20 mg/24 h, alprazolam 0,5 mg/8 h, levomepromazina 300 mg/24 h, trazodona 100 mg/24 h, zuclopentixol depot 1/28 días.

07/2017

- Clozapina 200 mg/12 h, haloperidol 10 mg/24 h, lorazepam 2,5 mg/8 h.

Caso 11

Vives Hidalgo E, González Vega Z, Sanz Llorente S, Navalón Monllor V

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 24 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide y consumo perjudicial y abusivo de drogas, que viene siendo atendido en los dispositivos de Salud Mental desde que tiene 16 años, con múltiples ingresos en Unidad de Corta Estancia.

A los 15 años ya consumía cocaína, cannabis y otras drogas de abuso. A los 16 años pasó a ser valorado por la Unidad Infanto-Juvenil por inatención y falta de motivación en los estudios. A los 18 años debutó con el primer episodio psicótico, en el probable contexto del consumo de tóxicos.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: el primero de una fratría de dos hermanos, es soltero. Sus padres se han separado recientemente, él vive con su padre que es su tutor legal. Mantiene estrecho contacto con su madre. No concluyó estudios secundarios, no trabaja y, en la actualidad, percibe una pensión no contributiva por invalidez que es administrada por el padre.

Antecedentes familiares: destaca un hermano menor diagnosticado de trastorno del espectro autista que presenta un grado de discapacidad del 78% y se encuentra institucionalizado y abuela materna, y varios primos de ésta, con trastornos psicóticos que han requerido ingreso en Unidad de Corta Estancia.

Antecedentes psiquiátricos: se trata de un paciente con muy mala evolución clínica en los últimos años, en seguimiento en Unidad de Salud Mental y Centro de Día con asistencia muy irregular, con mala adherencia al tratamiento farmacológico y con resistencia y escasa motivación para llevar a cabo un tratamiento psicoterapéutico y/o psiquiátrico.

Además, presenta dificultades de convivencia con sus padres: ha tolerado muy mal su separación, con nula implicación en las labores del hogar, continuos reproches, culpabilizaciones y actitud retadora. Lleva una vida ociosa, sin objetivos ni interés, y presenta cada vez un mayor aislamiento. Desde hacía meses no acudía a las visitas con el especialista y dejó por completo de tomar cualquier psicofármaco, negándose a administrarse el depot (risperidona), lo que llevó al paciente a un deterioro grave y progresivo (abandono personal con falta de higiene, aislamiento en su habitación, vagabundeo en solitario, hábitos dietéticos dañinos), acompañado de un empeoramiento de su psicosis que motivó su visita a Urgencias y posterior ingreso en Unidad de Corta Estancia.

A su llegada a Urgencias, llama la atención la importante descompensación psicopatológica con soliloquios, autorreferencialidad, risas inmotivadas, insomnio, agresividad verbal y disforia, principalmente con su grupo primario de apoyo.

Al examen mental, destaca inestabilidad anímica, carencia de objetivos realistas, baja autoestima, inmadurez emocional, negación de la enfermedad mental y actitud de rebeldía hacia figuras de autoridad.

Destaca el estado de deterioro y alteraciones en el curso del pensamiento, presentando un discurso desorganizado con descarrilamientos que impiden darle coherencia global al relato. Llama la atención un empeoramiento en la atención y capacidad de concentración e incapacidad para la concreción (impresiona de estar instalándose un precoz y grave defecto psicótico).

Se continúa el tratamiento con risperidona. La reactividad emocional y la disforia disminuyen, pero el discurso sigue siendo descarrilado y, en ocasiones, incoherente. Por tal motivo y tras estudiar el caso, habiéndose probado ya otros tipos de tratamiento neuroléptico en este paciente (haloperidol, paliperidona, etc.) se decide iniciar tratamiento con clozapina. La respuesta al tratamiento con clozapina es favorable, lo que permite trabajar aspectos emocionales y conductuales.

Tras un mes de ingreso en Unidad de Corta Estancia y dada la evolución moderadamente favorable, con disminución de la sintomatología recogida, se decide su ingreso en la Unidad de Media Estancia para intentar mejorar el precoz y grave deterioro de los últimos años. Al alta de la Unidad de Corta Estancia, está en tratamiento con clozapina 100 mg (1/2-1/2-2) y lormetazepam 1 mg si insomnio; presenta menor disgregación, aunque persiste la clínica subaguda y la evidente clínica defectual en forma de apatía y pobre planificación y ejecución de actividades. Ante la reticencia del paciente, se procede al alta hospitalaria y traslado a la Unidad de Media Estancia de forma involuntaria para continuar el proceso de ajuste de tratamiento y rehabilitación.

A su ingreso en Unidad de Media Estancia se observa, durante los primeros días, persistencia de clínica psicótica con discurso desorganizado y tangencial, distraibilidad, descarrilamiento de ideas, inquietud y nula conciencia de enfermedad, por lo que se aumenta dosis de clozapina.

Dos semanas después ya se aprecia la mejoría, con un discurso cada vez menos desorganizado, cumple las tareas básicas que antes no cumplía y consigue permanecer en algunos grupos todo el tiempo de la actividad, con lo que se van concediendo permisos de salida gradualmente. La evolución posterior continúa siendo favorable. Un mes después presenta buena adaptación, está contento y tranquilo en el Centro, sin clínica psicótica y es capaz de elaborar planes de futuro con objetivos normalizados. A los tres meses, el paciente participa en grupos de ocio y gimnasia, cumple tareas básicas del hogar y acepta la necesidad de cambio en algunos aspectos de su vida.

A los cuatro meses, manifiesta inquietudes realistas en relación a amigos, padres... con buena capacidad de introspección y presenta conciencia de la enfermedad. En la actualidad, el paciente sigue en tratamiento con clozapina, acude a seguimiento en Centro de Día y, lo que es más importante, vive en un piso tutelado y se encuentra en situación laboral activa.

TEST

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Durante los primeros días del ingreso, el paciente muestra un tono hipertímico, predominando la disforia y la inquietud psicomotriz. El lenguaje es tangencial y descarrilado, evidenciándose ideación delirante de perjuicio sin estructurar, hacia la madre fundamentalmente, con nula conciencia de enfermedad. Realiza interpretaciones delirantes de conductas o acciones de los profesionales y muestra suspicacia y desconfianza franca y alucinaciones cenestésicas puntuales de cambios de temperatura y agrandamiento craneal. Se aprecia una pobre planificación, desplazando fundamentalmente en su madre las frustraciones laborales y personales, observándose conductas manipulativas.

PRUEBAS PSICOMÉTRICAS

Puntuación de escalas durante su ingreso en Unidad de Media Estancia:

- Escala HONOS al ingreso 17 sobre 48 a los 3 meses 11 y al año 3.
- Test de cronicidad al ingreso 61 sobre 84 a los 3 meses 52 y al año 32.
- Escala de funcionamiento personal y social (PSP) al ingreso 21 sobre 100 a los 3 meses 47 y al año 78.
- Test PANSS al ingreso puntuación total de 117 sobre 210 (escala positiva 25 de 49, escala negativa 37 de 49, psicopatología general 60 de 112), a los 3 meses de 52 (escala positiva 10, escala negativa 19, psicopatología general 25) y al año de 34 (escala positiva 7, escala negativa 12, psicopatología general 16).
- Test BPRS al ingreso de 56 sobre 126, a los 3 meses de 24 y al año de 20.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemogramas y bioquímicas seriadas según protocolo de clozapina en valores de normalidad durante la evolución del caso. Tóxicos en orina negativos. Niveles de clozapina en rango durante su estancia en unidad de media estancia. Serologías infecciosas negativas.

ECG: ritmo sinusal a 56 lpm sin alteraciones.

TAC craneal: no se aprecian alteraciones radiológicas de interés.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En el ámbito de la Medicina, muchas patologías pueden ser las causantes de sintomatología psicótica, no solo las relacionadas con la Salud Mental, sino también enfermedades de carácter orgánico y/o las inducidas por sustancias.

Por ello, ante un primer brote psicótico, el psiquiatra debe descartar, en primer lugar, un trastorno psicótico secundario.

Es un paciente que, desde una temprana edad, inicia un consumo de tóxicos (cannabis y cocaína) de manera perjudicial y a los 18 años debuta con un primer episodio psicótico, lo que inicialmente nos lleva a realizar un diagnóstico diferencial con trastorno psicótico de carácter orgánico, trastorno inducido por sustancias o episodio psicótico.

Todas las exploraciones complementarias realizadas, tanto de neuroimagen como analíticas, permiten descartar organicidad. En cuanto al trastorno psicótico inducido por sustancias (F 12.959 y F 14.959 CIE-10-MC) en nuestro caso es descartado, puesto que el paciente tiene sintomatología que persiste y está presente durante un periodo importante después del cese de la abstinencia o intoxicación (con el tiempo se corrobora mediante pruebas que la sintomatología psicótica permanece presente en ausencia de estos). El paciente no cumple criterios de trastorno esquizoafectivo según DSM-V, puesto que en su evolución no aparecen síntomas que nos hagan pensar en un episodio mayor del estado del ánimo, si bien llama la atención los síntomas negativos de la esquizofrenia que predominan en el cuadro de nuestro paciente (abulia, falta de autocuidado, desmotivación e incapacidad para realizar cualquier actividad) como bien son reflejados en los distintos tests, como es el ejemplo del PANS donde la sintomatología negativa refleja una puntuación de 37 puntos sobre 49.

Esto nos lleva a pensar y realizar un diagnóstico diferencial entre rasgos caracterológicos, trastorno de personalidad, síndrome amotivacional secundario al consumo de cannabis o simplemente síntomas negativos de la esquizofrenia. Tras iniciar tratamiento con clozapina el paciente presenta una gran mejoría de los síntomas negativos (pasando a una puntuación de síntomas negativos en PANS a los 3 meses de 19) lo cual nos permite trabajar aspectos conductuales y conseguir la evolución tan favorable que presenta el paciente a día de hoy, lo que nos demuestra que los síntomas negativos eran los que se desprendían de su propia esquizofrenia y nada tenían que ver con sus rasgos de personalidad o consumo de tóxicos previo.

TRATAMIENTO

Es un paciente con una esquizofrenia de larga evolución que ha llevado múltiples tratamientos con antipsicóticos a dosis altas durante largos periodos de tiempo, entre ellos, haloperidol, aripiprazol, risperidona, paliperidona, olanzapina, incluso, durante un tiempo, se trató con risperidona en su presentación depot. Ningún antipsicótico fue de utilidad en nuestro paciente llegando al límite de impresionar de estar instaurándose un grave defecto psicótico. Estando ante un paciente con esquizofrenia resistente, se inicia tratamiento con clozapina, resultando efectiva tanto para síntomas positivos como negativos y generando una evolución progresivamente favorable. Posteriormente en Unidad de Media Estancia, se continúa el tratamiento con clozapina y se realiza un abordaje psicológico y social (lo que hoy en día es conocido como tratamiento combinado), que es lo que ha conducido al paciente hasta una situación clínica estable y con integración social y laboral en la actualidad.

CONCLUSIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad mental severa que afecta a una persona de cada 100 y que a día de hoy aún continúa siendo un reto de gran importancia para el psiquiatra, tanto por el malestar que genera la propia enfermedad en la calidad de vida del paciente como por el impacto que genera en su ámbito sociofamiliar.

En nuestro caso, el paciente presentaba esquizofrenia durante largo tiempo que estaba evolucionando de forma desfavorable. Estábamos ante un caso que cumplía rigurosamente los criterios de resistencia a tratamiento antipsicótico que en su día propusieron Kane *et al.*, no solo el fracaso de respuesta a tres antipsicóticos distintos a dosis altas, sino también los síntomas positivos persistentes (BPRS al ingreso para síntomas positivos de 19 sobre 28), la enfermedad moderadamente grave (BPRS al ingreso de 56), la enfermedad persistente en los últimos años sin estabilidad la refractariedad a tratamiento y el fracaso en la mejoría.

Siendo clozapina el fármaco de elección en pacientes que no responden a tratamiento con otros antipsicóticos y basándonos en las conclusiones del estudio CATIE- donde indican que en caso de resistencia a un primer antipsicótico de segunda generación, la elección preferente es clozapina- parecía razonable que nuestro paciente era el claro candidato a recibir tratamiento con este fármaco.

Y así fue, presentando una gran mejoría no sólo en síntomas positivos sino también en síntomas negativos que permitieron abordar muchas áreas que resultaban defectuales en su caso. Esto es de sobra conocido, ya que múltiples estudios corroboran que clozapina tiene superioridad en el tratamiento tanto de los síntomas positivos como negativos de la enfermedad.

Por último y no menos importante, hay que señalar que el paciente mejora de forma significativa a los 3-4 meses de estar ingresado en la Unidad de Media Estancia, cuando ya llevaba aproximadamente 5 meses de tratamiento y no es algo casual, bien es sabido que un alto porcentaje de pacientes (57,1%) mejoran a los 6 meses de tratamiento, como bien se reflejó en el estudio "Inicio a la respuesta clínica en la esquizofrenia refractaria (Meltzer *et al.*, 1992)".

Clozapina ha sido y sigue siendo el *gold standard* para el tratamiento de la esquizofrenia resistente a tratamiento, como bien ilustra nuestro caso. A día de hoy, con 40 años de experiencia de uso y siguiendo una monitorización adecuada, sus efectos secundarios no deben generar dudas en el médico que la prescribe, pues está demostrado con múltiples estudios que estamos ante la molécula de mayor efectividad.

BIBLIOGRAFÍA

- Sadock BJ, Alcott V, Ruiz P. Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría. 11a edición. Walters-Kluwer; 2015.
- American Psychiatric Association (APA). DSM-V Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5ª edición. Panamericana; 2014.
- Oyebode F. SIMS Síntomas mentales. Manual de psicopatología descriptiva. 5ª edición. Elsevier; 2015.
- Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. In: Essali A, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009: CD000059.
- Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Psiquiatr Biológica. Elsevier; 2016 Sep;23(3):87–92.
- Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. Psychopharmacology (Berl). 1989;99 Suppl:S68-72.
- Ruiz-Doblado S, Baena-Baldomero A, Espárrago-Llorca G. Estrategias farmacológicas de potenciación en esquizofrenia refractaria a clozapina: más alla de la resistencia. Psiq Biol. 2010;17(3):96–101.
- Lieberman JA, Scott Stroup T, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, *et al.* Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. N Engl J Med. 2005; 353:1209-1223.

- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, *et al.* Effectiveness of clozapine versus olanzapine quetiapine and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. Am J Psychiatry. 2006; 163:600-610.
- McEvoy JP, Lieberman JA, Perkins DO, Hamer RM, Gu H, Lazarus A, Sweitzer D *et al.* Efficacy and Tolerability of Olanzapine Quetiapine and Risperidone in the Treatment of Early Psychosis: A Randomized Double-Blind 52-Week Comparison. Am J Psychiatry. 2007;164:1050–1060.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. The Clozaril Collaborative Study Group. Clozapine for the treatment resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:789-96.

Caso 12

Fachal Vázquez D, Blanco Pena TI

DESCRIPCIÓN

Varón de 38 años que convive con la madre. Es pensionista y acude diariamente al Centro de Rehabilitación Psicosocial "LAR".

ANTECEDENTES

Antecedentes médicos: no AMC. Septoplastia y teste en ascensor. Consumo de tóxicos: Fumador de 20 cigarrillos/día aproximadamente.

Antecedentes psiquiátricos: inicio de contacto con la especialidad en febrero 2008, tras un ingreso en la Clínica El Pinar con diagnóstico de consumo dependiente de alcohol y clínica afectiva depresiva, tras lo que se adicionó antidepresivos, presentando un episodio mixto.

El segundo ingreso fue en mayo de 2008 en UHA del CHOP, por sobreingesta medicamentosa. Seguimiento posterior en USM Vilagarcía y en SPAD de referencia donde mantiene oscilaciones entre lo tóxico y lo afectivo.

Tercer ingreso en agosto 2013, por recaída enólica y sintomatología depresiva. Varios ingresos en UHA del CHOP y Clínica el Pinar.

Último ingreso en UHP de Hospital Provincial en abril del año en curso (21- 24 de abril de 2016). Desde dicho ingreso asiste a CRPS LAR diariamente.

Constan diagnósticos formales de trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad (CIE-10, F60.3) y trastornos mentales y del comportamiento debidos al consumo de múltiples drogas o de otras sustancias psicótropas (CIE-10, F19.1).

Medicación: clonazepam 2 mg (1-1-1), olanzapina bucodispersable 5 mg (1-1-0), olanzapina bucodispersable 15 mg (0-0-1), venlafaxina 150 mg retard (1-1-0), bupropión 300 mg (1-0-0), clotiapina 40 mg (0-0-2), quetiapina prolong 400 mg (0-0-1), quetiapina prolong 200 mg (1-0-0), zonisamida 100 mg (0-0-1) paliperidona 9 mg (1-0-1), paliperidona inyectable 100 mg c/28 días, levomepromazina 100 mg (0-0-1) y mianserina 30 mg (0-0-1).

En los años que lleva en seguimiento el paciente ha ido progresando hacia el deterioro de las funciones psicosociales, siendo cada vez más notorio el aislamiento y las dificultades en la vida diaria.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Se refleja bradipsíquico, facies hipomímica, con aumento de latencia de respuesta. Atención fácil de captar, pero difícil de mantener, con apariencia de indiferencia por momentos. Afecto embotado, escasamente reactivo. Presencia de ansiedad ante incapacidad de manejo de rumiaciones de contenido vital, vividas como estresoras para el paciente, con gran sufrimiento psíquico, pero que no se traduce en expresividad, ni labilidad durante la entrevista.

Sentimientos de vacío, apatía. Abulia con tendencia a la inactividad y clinofilia. Ha presentado sintomatología de índole psicótica, con autorreferencialidad intensa y alucinaciones auditivas. Los impulsos autolesivos han sido habituales y de difícil control.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Bioquímica, hemograma y coagulación en rango, tanto antes de iniciar tratamiento con clozapina como en las analíticas semanales que mantiene actualmente en la decimosexta semana de tratamiento.

El paciente experimentó rubicundez facial por fotosensibilidad de origen iatrogénico por polifarmacia, mejorando con descenso de tratamiento y búsqueda de mejor perfil en cuanto a tolerancia/metabolización.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El paciente se ha mostrado resistente a tratamiento y la respuesta al mismo ha sido pobre. Su curso evolutivo y deterioro a nivel global, así como la referencia a sintomatología de primer rango, han hecho reformular el diagnóstico al de trastorno esquizoafectivo sin especificación (F25.9 de la CIE-10).

TRATAMIENTO

Dado lo abigarrado de la sintomatología, se han precisado a lo largo de su evolución dosis parciales de psicofármacos, utilizando como planteamiento habitual la polifarmacia. Por ello y de cara a evitar estas dos actitudes, se decide iniciar el tratamiento con clozapina.

El paciente ha precisado ajustes semanales de psicofármacos durante los últimos 5 meses. Tras ello, se ha objetivado una mejoría a nivel cognitivo y de reactividad, con una sensación subjetiva de mejor rendimiento a nivel atencional y disipación de ciertas quejas de anestesia emocional.

El tratamiento actual consiste en clozapina 100 mg (0-0-2), clonazepam 2 mg (1-1-1), desvenlafaxina 200 mg (1-0-0), bupropión 300 mg (1-0-0), quetiapina prolong 400 mg (1-0-1), paliperidona 9 mg (1-0-1), paliperidona inyectable 150 mg c/28 días, levomepromazina 100 mg (1/2-1/2-1/2) y mianserina 30 mg (0-0-1).

CONCLUSIÓN

La adición de clozapina ha supuesto una mejoría clínica significativa. En titulación progresiva, que aún se está realizando, ha permitido reducir la polifarmacia sin el detrimento del estado psicopatológico.

BIBLIOGRAFÍA

- O.M.S.: CIE-10. Trastornos Mentales y del Comportamiento. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Descripciones Clínicas y pautas para el diagnóstico. Organización Mundial de la Salud, Ginebra; 1992.

Caso 13

Sánchez Palacio A, Peña Rotella A, Cabezas Garduño J

DESCRIPCIÓN

Se trata de un varón de 25 años, que realiza seguimiento en la Unidad de Primeros Episodios Psicóticos.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: nacionalidad española, es el menor de una fratría de tres hermanos. Residió junto con sus padres y sus hermanos hasta los 13 años de edad, momento en que sus padres se separan. A partir de este momento ha vivido junto con su madre y sus hermanos, en la actualidad solo uno de ellos se ha independizado.

En la entrevista familiar, la madre refiere embarazo, parto, periodo neonatal y lactancia sin complicaciones. Niega, asimismo, alteraciones en la adquisición de los hitos del neurodesarrollo.

La madre fue la principal cuidadora los primeros años de vida. Inició la escolarización a los 5 años, buena adaptación, sin problemas para establecer relaciones con niños de su edad. Rendimiento académico aceptable, completó estudios de Bachillerato y de hostelería (Formación Profesional de grado superior).

Socialmente activo, mantiene relación con grupo de amigos, no muy extenso, pero estable. Ha tenido varias relaciones de pareja, pero ninguna estable.

A nivel familia, mantiene relación estrecha con su madre, destacando conflictividad en el domicilio por las alteraciones de la conducta de su hermano. Escasa relación con su padre.

Antecedentes médico-quirúrgicos: sin alergias medicamentosas conocidas. Sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Hábitos tóxicos: fumador de 15 cigarros/día desde los 16 años de edad. Consumo de alcohol de inicio en la adolescencia, principalmente, fines de semana, con tendencia al patrón compulsivo.

Inició consumo de cannabis a los 16 años, con finalidad recreativa y social, con patrón de consumo variable durante estos años, alternando temporadas de consumo diario con algún periodo de abstinencia. Asimismo, inició en la adolescencia consumo de psicoestimulantes por vía inhalada (cocaína y anfetaminas), asociado habitualmente al consumo de alcohol.

Antecedentes familiares: madre en tratamiento por clínica ansiosa y hermano en seguimiento por consumo de múltiples tóxicos y trastorno psicótico.

Antecedentes psiquiátricos: se trata de un varón con rasgos impulsivos de personalidad, conductas de juego patológico y consumo compulsivo de alcohol con efecto ansiolítico. Inició tratamiento ambulatorio en abril del año 2013 por clínica psicótica consistente en ideación delirante autorreferencial y de perjuicio y alucinaciones auditivas en forma de voces comentadoras, con elevada repercusión emocional. Reconoció que había consumido cocaína y metanfetamina el día anterior, habiendo cedido las alteraciones sensoperceptivas en pocas horas, con persistencia de ligera autorreferencialidad y mayores niveles de ansiedad.

Se inició tratamiento con paliperidona hasta 6 mg con buena respuesta y desaparición de clínica psicótica, iniciándose, posteriormente, tratamiento con escitalopram hasta 15 mg para control de clínica ansiosa.

Persiste, al inicio del seguimiento, el consumo de alcohol los fines de semana con tendencia al consumo compulsivo y posteriores sentimientos de culpabilidad, manteniéndose el paciente abstinente a otros tóxicos. Persisten también las conductas de juego patológico, se motiva al paciente a acudir a Asociación de Ayuda a Ludópatas, pero este se niega, mostrando escasa conciencia de la problemática y repercusión que esto supone.

Tras siete meses de tratamiento farmacológico, el paciente expresa quejas de disfunción sexual por lo que se cambia el tratamiento antipsicótico a aripiprazol hasta 10 mg con buena tolerancia, pero con reaparición de autorreferencialidad, mostrándose más interpretativo en la línea del perjuicio, sin llegar a estructurar ideación delirante, sin alucinaciones ni fenómenos de pasividad del pensamiento. Asociado a esta clínica, aparece la disminución de su rendimiento académico, por lo que se inicia tratamiento con asenapina hasta 10 mg.

Tras estabilidad durante unos meses, coincidiendo con el inicio de actividad laboral, de nuevo se encuentra más autorreferencial e interpretativo, síntomas que se acentúan con el consumo de alcohol, por lo que se decide cambio a olanzapina hasta 10 mg, con quejas de excesiva sedación e incremento de apetito con ganancia ponderal, pero sin mejoría significativa, por lo que de nuevo se ensaya con paliperidona hasta 12 mg sin conseguir respuesta.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientado en tiempo, espacio y persona. Buen aspecto físico, actitud colaboradora y adecuado conductualmente en la consulta. Discurso fluido, espontáneo y coherente, verbalizando ideación delirante de perjuicio, escasamente estructurada, centrada en personas de su barrio.

Alucinaciones auditivas en forma de voces masculinas de personas desconocidas, insultantes y comentadoras de actividad. Niega otras alteraciones sensoperceptivas o fenómenos de pasividad del pensamiento.

Ánimo bajo y clínica ansiosa, reactivo a clínica psicótica productiva, con aparición de ideas de muerte en momentos de mayor angustia, sin planificación suicida estructurada. Desorganización de horarios, con horas de sueño conservadas. Apetito conservado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicitaron pruebas complementarias de rutina con los siguientes resultados.

- Analítica hemática:
  - Hemograma, bioquímica general y hormonas tiroideas dentro de los límites normales.
  - Vitamina B12, ácido fólico y metabolismo del hierro: sin alteraciones.
  - Serologías (estudio de lúes, hepatitis B, hepatitis C y VIH): negativas.
- Analítica orina: positivo a cannabis.
- TAC cerebral: sin alteraciones patológicas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Impresión diagnóstica de esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

A pesar de los múltiples cambios con todos los tratamientos mantenidos durante un periodo de tiempo suficiente, persiste la autorreferencialidad, las interpretaciones delirantes y comienza a verbalizar, con importante angustia, la ideación delirante de perjuicio centrada en personas inmigrantes de su barrio y alucinaciones auditivas egodistónicas de voces insultantes y comentadoras.

Secundario a la clínica psicótica productiva, existe un importante aislamiento social, sintomatología ansiosa y ánimo bajo. Además, se ha acentuado la impulsividad, con consumos puntuales de alcohol, bebidas estimulantes y de nuevo conductas de juego patológico.

Se realiza un cambio cruzado de tratamiento con disminución de paliperidona e instauración de clozapina hasta 400 mg.

Progresivamente, se da una menor frecuencia e intensidad de experiencias de autorreferencialidad, ganando en el curso del tratamiento con clozapina mayor distanciamiento emocional y conductual de las mismas. Persiste la tendencia al aislamiento y la evitación de salidas sin acompañamiento por el barrio pues, al exponerse y salir solo a la calle, describe agudización ansiosa e hipervigilancia con intrusión de pensamientos relacionados con ideas delirantes del pasado, consiguiendo manejar la reacción ansiosa de forma autónoma y espontánea.

EVOLUCIÓN

Tras la estabilización psicopatológica, el paciente consigue la normalización de los horarios, con aumento de actividades y adquisición de hábitos de vida más saludables (dieta hipocalórica y ejercicio físico moderado) con discreta pérdida de peso. Asimismo, comienza a elaborar planes de futuro a corto/medio plazo adecuados, como realizar formación o buscar empleo.

Cede, casi por completo, el consumo de alcohol, siendo los episodios de embriaguez algo muy puntual. Asimismo, se plantea el abandono del juego patológico por el problema económico que representa, por lo que se sugiere convenir unas medidas conductuales que le ayuden en ese objetivo con su familia. Posteriormente, comienza a acudir a Asociación de Ayuda a Ludópatas, logrando la abstinencia mantenida de juego con apuesta.

Comienza de manera regular a acudir al gimnasio, a clases de idiomas y, por recomendación de la trabajadora social, a una organización para la inclusión sociolaboral de las personas con enfermedad mental. Refiere reactivación ocasional de sus vivencias de perjuicio en espacios concurridos y con gente inmigrante del barrio, sin pasar del plano interpretativo, con manejo adecuado de la situación y crítica posterior.

Tras un año de estabilidad psicopatológica, comienza a trabajar de nuevo en una cafetería los fines de semana, con adecuada funcionalidad y buenas relaciones interpersonales en el lugar de trabajo, manteniendose estable hasta el momento actual.

Tratamiento actual: escitalopram 15 mg al desayuno, clozapina 400 mg al acostarse y lorazepam 1 mg, si se precisa por agudización de clínica ansiosa.

CONCLUSIÓN

Clozapina es un tratamiento eficaz en personas con esquizofrenia resistente al tratamiento con otros fármacos antipsicóticos, estimándose que entre el 25 y el 30% de los individuos cumplen con los criterios de esquizofrenia resistente al tratamiento.

Sin embargo, y como sucedió en el caso de nuestro paciente, la evidencia indica que el inicio de tratamiento con clozapina es a menudo demasiado tardío y que se utiliza comunmente polifarmacia a altas dosis y antes que clozapina, a pesar de que las guías clínicas recomiendan que clozapina se ofrezca lo más pronto posible a los pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento.

Los trastornos por uso de sustancias (TUS) coexistentes, incluyendo el alcohol, son comunes en la esquizofrenia y se asocian con mal pronóstico (síntomas psiquiátricos más graves, menor adherencia al tratamiento y tasas mayores de hospitalización) en comparación con los pacientes con esquizofrenia solo.

Clozapina podría ser particularmente beneficiosa para pacientes con esquizofrenia y TUS comórbidos. Tal y como se describe en el caso expuesto, existen series de casos, estudios retrospectivos y ensayos clínicos abiertos que demuestran mejoras notables tanto en los síntomas psicóticos como en el uso de sustancias después del tratamiento con clozapina. Faltan, sin embargo, ensayos clínicos aleatorizados y dada la importancia clínica del trastorno por uso de sustancias concomitante en pacientes con esquizofrenia, se necesita más investigación para esta población. Asimismo, los posibles mecanismos que sustentan tales mejoras con clozapina siguen siendo indeterminados.

BIBLIOGRAFÍA

- Akerman SC, Brunette MF, Noordsy DL, Green AI. Pharmacotherapy of Co-Occurring Schizophrenia and Substance Use Disorders. Curr Addict reports. NIH Public Access; 2014 Dec;1(4):251–60.
- Dan I. Lubman *et al.* Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 2010;22(2):191-201. 1. Lubman DI, King JA, Castle DJ. Treating comorbid substance use disorders in schizophrenia. Int Rev Psychiatry. 2010 Jan 26;22(2):191–201.
- Howes OD, Vergunst F, Gee S, McGuire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. Br J Psychiatry. 2012 Dec 2;201(6):481–5.
- Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the Pharmacotherapy of Schizophrenia in Adults. Can J Psychiatry. 2017 Sep 13;62(9):604–16.

Caso 14

González Vega Z, Sanz Llorente S, Navalón Monllor V, Vives Hidalgo E, Gómez G, Pereyra Grustán L

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 48 años de edad.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: el mayor de una fratría de dos hermanos. Reside en Andorra, es soltero y en la actualidad vive en domicilio familiar bajo tutela de su hermano, tras su incapacitación civil. Tiene estudios universitarios de Ingeniería informática, si bien nunca ha tenido empleo remunerado. Presenta una minusvalía del 66% y percibe una pensión no contributiva del IASS desde 2012.

Antecedentes familiares: padre con diagnóstico de esquizofrenia paranoide con suicidio por ahorcamiento en 1987.

Antecedentes psiquiátricos: en seguimiento por Unidad de Salud Mental desde 1988 por trastorno de ideas delirantes, sin conciencia de enfermedad ni adecuada adherencia terapéutica. Con dos ingresos en Unidad de Corta Estancia hasta la fecha (2011 y 2016) por presencia, en ambos casos, de ideación delirante y psicótica activa, ya cronificada.

Hábitos tóxicos: fumador de 3 paquetes/día. Consumo perjudicial de cannabis y alcohol desde los 25 años. Con un patrón crónico, intermitente, que se intensifica coincidiendo con descompensaciones de su psicopatología de base. Con una frecuencia diaria, las cantidades oscilan entre 8 - 10 UBE de cerveza y 3 porros al día, respectivamente. Ha tenido repercusiones legales relacionadas con la conducción –retirada temporal del carnet de conducir–, así como múltiples episodios de heteroagresividad a terceros. Hasta la fecha no ha estado en centros de desintoxicación ni de deshabituación.

Derivado a nuestro Servicio de Urgencias, desde la Unidad de Salud Mental de referencia, para ingreso en Unidad de Hospitalización Breve por presentar un episodio de agitación psicomotriz en el domicilio familiar, desencadenado por una posible interferencia de clínica psicótica de base. El paciente resalta que mantiene buena relación con sus familiares y, aunque no desconfía de ellos, cree vehementemente que están siendo manipulados a través mensajes para forzarle a un ingreso y tomar medicación. Esto provocó una escalada de agitación que termina con un episodio de heteroagresividad verbal y física hacia el hermano.

Al interrogarle sobre lo sucedido, el paciente verbaliza que todo comenzó hace 22 años, a raíz de una relación "romántica suicida", y sus conocimientos sobre el desarrollo de energía centran sus habilidades creativas y de negocios, produciéndose un complot en su contra por los "telépatas" del pueblo para hacerle creer que tenía esquizofrenia paranoide y que ha durado hasta la actualidad.

Dice también tener poderes especiales "soy el elegido para crear al humano del futuro: con sentimientos, inteligencia y *dopping* para que vayan a la utopía".

Además, refiere ideas de envenenamiento con el consiguiente abandono de la medicación "el diazepam que me dan es malo, tiene una placa que inactiva mis habilidades de creación". Comenta además que "los telépatas" le insertan ideas violentas hacia terceros y autodestructivas, hasta el momento solo ha presentado un gesto autolítico en contexto de intoxicación alcohólica mediante asomo por la ventana, que fue evitado por familiares. También presenta la creencia de que le programan los sentimientos en el bulbo raquídeo, mermándole su libertad. Para contrarrestar este "efecto", el paciente reacciona incrementando el consumo de cervezas para "descongestionarse".

Asociado a todo lo descrito, los últimos 5 días el paciente ha presentado insomnio global, irritabilidad importante, alteraciones conductuales en el domicilio y con los vecinos del pueblo, imposibilitando mayor tiempo de contención ambulatoria.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientado auto y alopsíquicamente. Aspecto descuidado y desaliñado. Contacto ocular esquivo. Aumento de ansiedad basal. Con episodios de heteroagresividad verbal y riesgo de paso al acto ante mínimas confrontaciones.

Lenguaje disgregado, con ideación delirante de perjuicio y megalomaníaca. Fenómenos de inserción y robo del pensamiento, descarrilamientos. Posibles alucinaciones auditivas. Labilidad emocional sin sintomatología depresiva mayor. Ideación tanático-autolítica en contexto de intoxicación. Consumo perjudicial de alcohol y otros tóxicos. Insomnio mixto. Normorexia. Sin cambios ponderales. *Insight* nulo. Juicio de realidad mermado.

ANALÍTICAS AL INGRESO

- Hemograma, sin hallazgos de interés.
- Bioquímica: colesterol total, 120; triglicéridos, 354; hierro, 230; ferritina, 8.966; vitamina B12 superior a 2.000; GOT, 6.209; GPT 2.822; fosfatasa alcalina, 172; GGT, 159.
- Función tiroidea normal.
- Coagulación: INR, 1,58; TTPA, 46,6 segundos; fibrinógeno, 550.
- Serología: VIH, VHC, VHB y lúes negativas.
- ECG: ritmo sinusal a 125 lpm; eje 60 grados; PR normal; QRS estrecho; intervalo Qt normal. No alteraciones en la repolarización.

INTERCONSULTA DE MEDICINA INTERNA

Se solicita valoración dadas las alteraciones analíticas del ingreso el paciente se encuentra asintomático. Solicitan nuevas analíticas de control y ecografía abdominal. Dadas las características de las alteraciones analíticas y de los antecedentes del paciente, se sugiere una hepatitis tóxica multifactorial secundaria a los fármacos y el alcohol. Con la reducción de los fármacos hepatotóxicos, así como la abstinencia alcohólica, la hidratación intravenosa y la dieta absoluta, se observa una progresiva mejoría en los controles analíticos hasta la práctica normalización de las cifras bioquímicas alteradas.

Ecografía abdominal. Leve aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático de modo difuso y homogéneo por esteatosis. Leve ectasia piélica en ambos riñones. Grado I. Resto sin interés.

Analítica al alta. Hemograma sin hallazgo patológicos. Normalización del perfil hepático y férrico. GOT: 27, GPT: 74, GGT: 135, fosfatasa alcalina: 133.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Para plantearnos los posibles diagnósticos diferenciales que se aplican en este caso, nos hemos centrado en el grupo de enfermedades definidas como psicosis que comparten como características comunes la pérdida del juicio de realidad, déficits cognitivos y la aparición de alteraciones de la percepción, el pensamiento, afectividad y conducta que comparten, a su vez, el riesgo de recurrencia y tendencia a la cronicidad.

Entre ellos tenemos:

Los **trastornos delirantes persistentes** que, si bien se caracterizan, como en este caso, por un delirio sistematizado de más de 3 meses de duración, sí hay una afectación de la personalidad, interviniendo negativamente en el funcionamiento y la adaptación social.

Por otro lado, también podríamos pensar en el **trastorno esquizotípico**, resaltando la permanencia del comportamiento extravagante y solitario, pero sin llegar a presentar delirios y alucinaciones, lo cual hace que excluyamos este diagnóstico de nuestras propuestas. Durante toda la evolución psicopatológica de este paciente, en ningún momento han coexistido episodios afectivos graves en un periodo mayor de dos semanas, excluyendo de esta forma como posibilidad diagnóstica el **trastorno esquizoafectivo**.

Si bien queremos resaltar el efecto del consumo perjudicial de alcohol y cannabis; dado el criterio de la temporalidad, consideramos que el trastorno psiquiátrico y el trastorno por uso de sustancias son coexistentes, con origen independiente. Planteándonos finalmente, como diagnóstico definitivo, una **esquizofrenia paranoide resistente**.

TRATAMIENTO

La esquizofrenia es una enfermedad que puede producir una grave incapacidad en la edad más productiva del ser humano. Constituye el paradigma de la enfermedad mental, sufriendo por añadidura las consecuencias de la enfermedad toda la unidad familiar. Si bien la terapia farmacológica de la esquizofrenia paranoide está basada en los antipsicóticos, la elección del mismo estará en dependencia de múltiples factores.

En este caso en concreto, se inicia el tratamiento con clozapina, dada la efectividad demostrada en el grupo de pacientes resistentes, teniendo un efecto antisuicida demostrado y disminuye además el consumo de sustancias y la agresividad; estas características son predominantes en el cuadro que nos ocupa.

CONCLUSIÓN

El paciente llega a nuestras Urgencias con un diagnóstico inicial de trastornos por ideas delirantes sin conciencia de enfermedad ni adherencia terapéutica. Su evolución a lo largo de los años ha sido tórpida, predominando el aislamiento social, la irritabilidad, la escasa tolerancia a la frustración, así como a la instauración de límites, presentando reacciones de agresividad marcada e ideación autolítica en momentos de mayor descompensación psicopatológica.

Se han ensayado múltiples tratamientos a lo largo de este periodo risperidona inyectable hasta una dosis de 75 mg cada 15 días, quetiapina 600 mg/día, paliperidona oral (12 mg/día) o paliperidona inyectable 150 mg/cada 28 días– en monoterapia o asociados con benzodiacepinas y antidepresivos-ISRS, sin lograr alcanzar una remisión completa y persistiendo, en todo momento, la sintomatología psicótica positiva. También presenta un seguimiento a través de ASAPME (Asociación Aragonesa Pro-Salud Mental) con control domiciliario semanal.

Tras varios días de ingreso, y a pesar del ajuste del tratamiento farmacológico, es necesario notificar al juez el paso de un ingreso voluntario a involuntario debido a la nula conciencia de enfermedad, la negativa de permanecer ingresado de forma insistente y las conductas heteroagresivas hacia el personal de Enfermería (con franca capacidad volitiva y del juicio mermadas).

Se plantea, como objetivo del actual ingreso, el inicio del tratamiento con clozapina con la idea de mitigar/eliminar los trastornos del pensamiento que sufre el paciente y proceder a su derivación a Unidad de Media Estancia. Aunque, como hemos mencionado en un principio, el paciente se mostraba reticente a ambas cosas, progresivamente va aceptando.

El paciente tolera de forma adecuada clozapina, apreciándose una disminución importante de los fenómenos sensoperceptivos y las alteraciones del pensamiento, así como de la hostilidad que predominaba, sobre todo en momentos de confrontación ante las indicaciones terapéuticas o la importancia del abandono del consumo perjudicial de tóxicos. Al transcurrir los días, no solo acepta el traslado a la Unidad de Media Estancia de forma pasiva, sino que solicita el inicio de tratamiento para el abandono del consumo de alcohol. Demostrándose una vez más que, a pesar del temor que aún persiste en muchos facultativos por las reacciones adversas graves, clozapina es un fármaco de utilidad comprobada en este grupo de pacientes que debemos conocer y utilizar con mayor confianza.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-V. Madrid: Panamericana; 2014.
- Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Psiquiatr Biológica. Elsevier; 2016 Sep;23(3):87–92.
- Kaplan Benjamin J, Sadock Virginia A. Sinopsis de psiquiatría. 8ª edición. Madrid: Panamericana - Williams & Wilkins; 1999. Moreau L. *et al.* (editores).
- Soler IP, Gascón BJ (eds). RTMIV Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. En: Madrid, Cyesan; 2012.

3. ESQUIZOFRENIA Y AGRESIVIDAD

Caso 1

Suárez Viñas C

La discapacidad intelectual se define por la coincidencia de un bajo nivel intelectual y una incapacidad para adaptarse a las necesidades del entorno de inicio en la infancia o adolescencia. La intervención psiquiátrica se centraría en el tratamiento de los síntomas conductuales que acompañan a esta patología.

Siendo los comportamientos anómalos que aparecen en el seno del retraso mental un problema frecuente que causa gran sufrimiento a las familias, a veces no se les da la importancia que seguramente merecerían. Muchas veces nos limitamos a tratar al paciente "para que esté tranquilo" y no dé problemas mayores, otras tenemos que intervenir en Urgencias ante una situación descontrolada. Pero, ¿alguna vez nos planteamos si es posible algún grado de recuperación, de rehabilitación a través del tratamiento farmacológico?

Voy a exponer el caso clínico de una paciente a quien atendí hace ya 20 años. No me encontraba en el Hospital donde actualmente trabajo, ni siquiera en este país. La decisión de relatar este caso radica en tres razones: la primera es que se trata de uno de los pocos pacientes graves a quien tuve la posibilidad de dar seguimiento durante todos estos años. La segunda, mi amistad con la familia de la paciente me sensibilizó ante esta seria problemática. Y, la tercera, porque supuso el inicio de mi "efectiva relación" con clozapina.

Hay, por supuesto, una razón superior a estas consideraciones personales que sería intentar responder a la pregunta planteada.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 25 años de edad portadora de discapacidad intelectual moderada que ingresa de manera programada en la U.H.P. del HUCA (Coimbra), tras solicitud de la familia, por presentar conductas muy disruptivas desde hacía varios años y que, últimamente, venían agravándose.

Imposibilidad, por parte de la familia, de continuar manejando esta situación.

A nivel ambulatorio no se había conseguido un control razonable, motivo por el cual se procede al ingreso.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: C. es una mujer soltera, natural y residente en una pequeña villa del interior de Portugal. Vive con sus padres: el padre de 54 años abogado y la madre de 55 años, propietaria y artesana de un taller de bordados. Ambos sanos. El nivel socioeconómico es medio-elevado. Tiene solo una hermana gemela, médico de profesión. El ambiente familiar, cuando no está interferido por la patología de la paciente, es bueno.

Desarrollo psicomotor atrasado adquiriendo la capacidad para deambular a los dos años y medio y el habla un año después. Presentó enuresis nocturna hasta los 8 años. Inicia estudios primarios con 6 años y consigue finalizarlos con 12. Posteriormente y debido al fracaso escolar, su familia decide que abandone los estudios y comience a aprender el oficio en el taller de bordados de su madre.

Durante toda su infancia se mostró como una niña dócil, alegre y obediente. Los únicos problemas de convivencia que surgieron en esta primera etapa de la vida fueron en relación con los celos que siempre sintió de su hermana gemela. Con frecuencia surgían conflictos debido a las diferencias que había entre ellas y que C. percibía. Su hermana intentaba evitar estas desavenencias y ejercía un papel de "hermano mayor cuidador".

Los problemas más serios comenzaron tras la desescolarización y coincidiendo con el inicio de la adolescencia de la paciente, a los 13 años. Progresiva y paulatinamente comenzó a desarrollar un cuadro comportamental bastante anómalo:

- Comenzó a comer de forma desmesurada llegando a pesar con 15 años 90 Kg.
- Frecuentemente huía de casa llegando a pasar hasta 3 días desaparecida. "Se metía en casas abandonadas y pasaba allí el tiempo".
- Comenzó a consumir bebidas alcohólicas de manera habitual.
- Inicia comportamientos sexuales bastante promiscuos. Su madre relata que "se iba con cualquiera". Se queda embarazada con 16 años. Con autorización de la paciente, se realiza entonces una IVE y ligadura de trompas en la misma cirugía.
- A menudo mentía para obtener favores o evitar obligaciones.
- Sus accesos de ira se hicieron cada vez más frecuentes y violentos "por cualquier cosa se alteraba". Cuando esto ocurría vociferaba, insultaba a sus padres, destruía objetos de la casa, etc. En alguna ocasión, llegó a agredir de forma leve a su madre y a su sobrino.
- Presentaba a diario conductas muy aberrantes, por ejemplo, bebía de forma compulsiva varios litros de agua. No existía patología orgánica que explicase tal comportamiento. Después se orinaba varias veces por día. Su madre decía que "no hay hora en el día que descanse la lavadora: funciona de día y de noche estoy agotada".

Su hermana, a los 18 años, deja la casa familiar y se desplaza a la ciudad para realizar estudios universitarios. Se casa y es madre con 21 años. Tras el nacimiento de su sobrino, C. traslada sus celos a este. Tras una agresión leve de la paciente al bebé, la familia tiene miedo y evita el contacto entre ellos.

Antecedentes médicos: a los 6 meses de edad sufre una meningitis meningocócica que le deja como secuela una discapacidad intelectual moderada.

No constan otros antecedentes médico-quirúrgicos ni alergias farmacológicas conocidas. No hay antecedentes médicos de relevancia en la familia.

Antecedentes psiquiátricos: destaca que llevaba en seguimiento ambulatorio desde los 13 años con poco éxito en cuanto al control comportamental. Sí era posible conseguir sedación, a veces intensa, pero cuando se intentaba ajustar la dosis para normalizar su estado de conciencia, sus actitudes disfuncionales reaparecían.

Se intentaron varios fármacos a dosis elevadas y en diferentes combinaciones que apenas mencionaré para no alargar en exceso el relato: haloperidol, levomepromazina, ácido valpróico, carbamazepina, risperidona, amisulpiride, decanoato de haloperidol, zuclopentixol decanoato.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Al ingreso la paciente se encontraba orientada, hiperalerta, presentaba moderada inquietud psicomotriz. Discurso muy pobre y reiterativo. Afecto disfórico. Ansiedad elevada. Refería insomnio mixto. Negaba ideación autolesiva. Autorreferencialidad y suspicacia hacia su familia y hacia el personal del hospital sin llegar a conformar ideación delirante estructurada. Juicio de realidad mermado. Nula conciencia de enfermedad. Acepta ingreso voluntario con la condición de que su hermana la visite todos los días.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Discapacidad intelectual moderada: 318.0 (F71).Trastorno de la conducta secundario: 318.82 (F91.2).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Estuvo un mes y medio hospitalizada en el servicio. Cuando ingresó, se encontraba realizando el siguiente tratamiento: decanoato de haloperidol 200 mg/mes + amisulpiride 100 (1-0-2) + lorazepam 5 (1/2-1/2-1).

Se decide suspender haloperidol depot, disminuir progresivamente las dosis de amisulpiride y lorazepam e iniciar lentamente tratamiento con clozapina a dosis bajas ascendentes y con control hematológico, según protocolo. En la Unidad, al inicio, mostró una actitud hostil y retraída que con el paso de las semanas fue desapareciendo. Al alta, con 600 mg de clozapina + 100 de amisulpiride + 3 mg de lorazepam se encontraba con una conducta mucho más reconducible, aceptaba indicaciones con facilidad e incluso se mostraba disponible voluntariamente a ayudar a otros pacientes.

Este “nuevo” comportamiento se mantuvo en su domicilio: disminuyeron sensiblemente los “ataques de ira” los episodios de potomanía y enuresis, las fugas continuas. Se mostraba más razonable, adecuada y obediente. Sus hábitos alimenticios también se normalizaron, llegando a adelgazar al año de tratamiento unos 20 Kg. Inició una relación de complicidad con su madre pasando gran parte del día en su compañía en el taller de bordados. En una consulta de revisión, más o menos un año después del alta hospitalaria, me trajo como detalle un pequeño cuadro en el que ella había bordado mi inicial en “encaje de arraiolos”. También mejoró la relación con su hermana percibiendo a su sobrino como un bebé al que cuidaba y mimaba.

Aún mantengo relación con esta familia ya que su hermana es amiga personal. Tras 20 años con este tratamiento, mantiene mejoría no habiendo sido necesario ajuste de dosis. Tampoco presentó durante este periodo efectos secundarios de importancia.

Como ya fue referido, durante los últimos 20 años su tratamiento es clozapina 200 (1-0-2), amisulpiride 100 (0-0-1) y lorazepam 1 (1-1-1).

No ha sido necesario ajuste de dosis por el momento. Posiblemente haber mantenido los 100 mg de amisulpiride evitó la molesta y frecuente sialorrea característica.

CONCLUSIÓN

Volviendo a la pregunta con la que inicié este relato: ¿alguna vez nos planteamos si es posible algún grado de recuperación, de rehabilitación, a través del tratamiento farmacológico en el RM?

La respuesta, como ya hemos visto en este ejemplo es "a veces, sí". Soy consciente de que éste es apenas un ejemplo. Quizá, en la gran mayoría de ocasiones aún nos encontremos lejos de conseguir una mejoría real. También es una evidencia que "infrautilizamos" clozapina. Muchos compañeros sienten miedo o pereza ante esta molécula: sus potenciales efectos secundarios graves y el "engorro" del necesario control hematológico muchas veces nos inhiben de utilizarla.

Por otro lado, tal vez pequemos de excesivamente reduccionistas, limitando su uso a pacientes con esquizofrenia refractaria. Clozapina es útil en otras patologías y soy testigo de ello. No solo el retraso mental, también en cuadros orgánicos de diferente etiología, comorbilidad con patología neurológica como los trastornos delirantes que aparecen frecuentemente en la enfermedad de Parkinson, etc. La acción beneficiosa de clozapina sobre la conducta es algo probado y del conocimiento de todos. Siempre que exista un soporte familiar/social adecuado, no haya patologías médicas que nos lo impidan y sea posible tratamiento oral, pienso que es un fármaco de primera elección en las patologías a las que he hecho referencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Asociación Americana de Psiquiatría. Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V). Barcelona: Panamericana; 2014.
- Burbach JP, Van der Zwaag B. Contact in the genetics of autism and schizophrenia. Trends Neurosci. 2009. Kaplan HI, Sadock BJ. Sinopsis de Psiquiatría. 10ª ed. Barcelona: Lippincott Willians Wilkins; 2008.
- Stahl S. Psicofarmacología esencial de Stahl. Guía del prescriptor- 4ª ed. Madrid: Aula Médica;2012.
- Vallejo Ruiloba J. Introducción a la Psicopatología y a la Psiquiatría. 7ª ed. Barcelona: Elservier Masson; 2011.

Caso 2

Pérez Rodríguez B, Maldonado Orellana S, Recio Méndez AI

DESCRIPCIÓN

Varón de 54 años, acude al servicio de Urgencias de manera involuntaria para valoración de ingreso por descompensación de su patología de base. El paciente relata que, sin motivo aparente, se puso muy nervioso mostrándose minimizador y negando los hechos que relató su familiar.

ANTECEDENTES

Antecedentes médicos: síndrome parkinsoniano secundario a neurolépticos. Independiente para actividades básicas de la vida diaria.

Hábitos tóxicos: fumador de 1 paquete de tabaco al día.

Antecedentes psiquiátricos: esquizofrenia residual.

El paciente cuenta con una larga historia de ingresos previos en Unidades de Hospitalización Breve, manteniéndose estable en los últimos años.

En el episodio actual sin desencadenante aparente, el paciente protagoniza un episodio de heteroagresividad contra objetos en el domicilio, presenta conductas extravagantes desde hace dos semanas así como negativa a la toma del tratamiento en la última semana, por lo que un familiar solicita ayuda a los servicios de Emergencias que deciden su traslado al centro hospitalario más cercano para valorar la posibilidad de ingreso hospitalario.

Medicación previa: propranolol 40 mg 0,5-0-0,5, biperideno 4 mg 1-0-1-0, levodopa/carbidopa 100/25 mg 1-1-1, aripiprazol 15 mg 1-1-0-1, quetiapina 100 mg 1-1-0-0, quetiapina 200 mg 0-0-0-2, quetiapina 300 mg 0-0-0-2, clotiapina 40 mg 0-0-0-1, lormetazepam 2 mg 0-0-0-1, clonazepam 2 mg 1-1-0-1.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientado en persona, tiempo y espacio. Abordable y colaborador. Contacto defectual. Euprosexia. Discurso disártrico, empobrecido y repetitivo, poco coherente y parcialmente desorganizado.

No se pueden descartar alteraciones en el contenido del pensamiento. Niega alteraciones de la sensopercepción que tampoco son descartables.

Eutimia referida. Afecto aplanado, escasa resonancia afectiva. Niega alteraciones mayores de la afectividad.

Insomnio de mantenimiento. Juicio de realidad alterado.

Presenta flexión de tronco de 90 grados aproximadamente.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Distonía axial hacia la derecha y anterocollis. Bradicinesia leve global.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia residual. Distonía tardía de tronco.

TRATAMIENTO

El paciente se mostró, durante la mayor parte del ingreso hospitalario, con sintomatología predominantemente defectual, sin sintomatología psicótica productiva y sin trastorno de conducta.

Progresivamente, se fue disminuyendo hasta suprimir las dosis de fármacos que el paciente tomaba previamente al ingreso: quetiapina, aripiprazol, levodopa, propranolol y biperideno, con el objetivo de ajustar dosis eficaz de clozapina como único antipsicótico para intentar mejorar la distonía que presentaba el paciente. Mostró buena eficacia y tolerancia salvo sialorrea, mejorando la distonía de tronco.

Al recibir el alta por mejoría clínica el paciente podía recuperar la posición erguida voluntariamente y la mayoría de los días mantenía una flexión de tronco de entre 30 y 45 grados.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg 0,5-0,5-1, clonazepam 2 mg 0,5-0,5-1, lormetazepam 2 mg 1 comprimido si insomnio.

CONCLUSIÓN

La elección de tratamiento con clozapina en este paciente se basó fundamentalmente en la refractariedad a otros fármacos antipsicóticos y en la búsqueda de un fármaco con menor probabilidad de inducir reacciones extrapiramidales en relación a otras alternativas terapéuticas.

El uso de clozapina como único tratamiento antipsicótico permitió simplificar la posología, ya que se redujo considerablemente el número de fármacos que eran necesarios para conseguir la estabilidad clínica aumentando así la adherencia terapéutica y previniéndose futuras descompensaciones psicopatológicas por abandono del tratamiento.

Del mismo modo, la disminución del número de fármacos permitió un menor número de potenciales interacciones farmacológicas.

A nivel neurológico, el tratamiento con clozapina permitió reducir casi a la mitad la distonía de tronco que presentaba el paciente, secundaria a la toma continuada de neurolépticos, mejorando así su situación funcional.

Todo ello permitió una sustancial mejora del bienestar y de la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Dressler D. Nonprimary dystonias. Handb Clin Neurol. 2011;100:513-38.
- Grover S, Hazari N, Kate N, Chakraborty K, Sharma A, Singh D, Gupta J, Lahariya S. Management of tardive syndromes with clozapine: a case series. Asian J Psychiatr. 2014 Apr; 8:111-4.
- Hazari N, Kate N, Grover S. Clozapine and tardive movement disorders: a review. Asian J Psychiatr. 2013 Dec; 6(6): 439-51.
- Snaith A, Wade D. Dystonia. BMJ Clin Evid. 2014 Feb 28; 2014.

Caso 3

Avellón Juárez V, Cervera Martínez J, Brotons López J, Genovés Muñoz R, Martinez Raga J

DESCRIPCIÓN

Varón de 38 años de edad, acude a Urgencias de forma voluntaria y acompañado por su madre solicitando atención psiquiátrica.

En la última semana el paciente refiere reagudización de alteraciones sensoperceptivas en forma de voces, generándole gran angustia psíquica e inquietud psicomotriz. Son voces masculinas algo feminizadas ("la voz de espinete") que le incitan a cometer acciones autoagresivas y verbalizan ideas suicidas. En los últimos dos días, se añaden voces imperativas que le dicen que agreda y mate a alguien "mata a gente para coger su alma buena y curarse".

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: su tía, junto a quien convive, es pensionista por enfermedad mental.

Antecedentes médicos: alergias a metamizol y penicilina. Intolerancia al haloperidol. Refiere reacciones cutáneas adversas derivadas de la toma de paliperidona, risperidona y aripiprazol (su dermatóloga recomienda no pautarle) por lo que ha abandonado numerosos tratamientos, incluidos los inyectables de larga duración.

Intervenciones quirúrgicas: hemorroides.

El paciente padece una osteoartritis degenerativa coxofemoral izquierda que le produce graves molestias y le incapacita en su actividad diaria. Se encuentra a la espera de ser intervenido para la colocación de una prótesis.

Antecedentes psiquiátricos: diagnosticado de trastorno esquizoafectivo en seguimiento en su Centro de Salud Mental, llevando tratamiento psicofarmacológico con quetiapina 300 mg/noche, olanzapina 20 mg/día y diazepam 10 mg/8horas. Su psiquiatra, a nivel ambulatorio, le ha ido ajustando el tratamiento al alza dada la creciente descompensación psicótica a partir de diazepam y olanzapina.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A la exploración del estado mental, se encuentra consciente y orientado de forma global, aparentemente tranquilo, colaborador, abordable y atento. Su discurso es coherente estructurado, sin alteraciones en forma ni flujo, centrado en describir alteraciones sensoperceptivas y sus repercusiones a nivel emocional y funcional. Ánimo bajo, reactivo a recaída actual, con oscilaciones ansiosas y episodios de irritabilidad así como angustia psíquica mantenida y temor por llegar al acto. No refiere la presencia de otro tipo de alteraciones ideoperceptivas. Insomnio de mantenimiento, los últimos días descansando apenas un par de horas.

Niega consumo de sustancias tóxicas. Mantiene una adecuada conciencia de enfermedad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hematología general:

- Al ingreso: neutrófilos absolutos: 4,60 x10^9/l; linfocitos absolutos: 2,70 x10^9/l.
- Primera analítica durante el ingreso: neutrófilos absolutos:5,30 x10^9/l; linfocitos absolutos: 3,40 x10^9/l.
- Segunda semana ingreso: neutrófilos absolutos:5,20 x10^9/l; linfocitos absolutos: 3,10 x10^9/l.
- Al inicio con clozapina: neutrófilos absolutos: 6,50 x10^9/l; linfocitos absolutos: 3,20 x10^9/l.
- Primer control: neutrófilos absolutos: 4,50 x10^9/l; linfocitos absolutos: 3,20 x10^9/l.
- Segundo control: neutrófilos absolutos: 4,60 x10^9/l; linfocitos absolutos: 3,10 x10^9/l.
- Tercer control: neutrófilos absolutos: 3,00 x10^9/l; linfocitos absolutos: 2,90 x10^9/l.
- Último control previo al alta: neutrófilos absolutos: 4,60 x10^9/l; linfocitos absolutos: 3,20 x10^9/l.

TC Cerebro: no se visualizan alteraciones significativas en cerebro, cerebelo ni tronco de encéfalo. No se objetiva desviación de línea media ni signos de sangrado agudo intracraneal. No se observan lesiones óseas craneales. Cóndilo mandibular derecho displásico como hallazgo incidental. Resto del estudio, sin alteraciones significativas. Ateromatosis calcificada en sifones carotídeos.

Dado el actual estado del paciente, se procede a su ingreso hospitalario de forma voluntaria para estabilización del episodio actual y estudio de otras posibilidades de tratamiento.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno esquizoafectivo.

EVOLUCIÓN

En el primer momento del ingreso, el paciente presentaba un aumento en la intensidad de las alucinaciones auditivas en forma de voces imperativas, esto le producía un incremento en su ansiedad basal así como fobias de impulsión basadas en el miedo a perder el control de sus actos por culpa de las voces anteriormente descritas.

En las primeras semanas de ingreso, además de los problemas dermatológicos asociados al uso de antipsicóticos, el paciente informa que no existe un descenso en la intensidad y la frecuencia de las voces y, aunque consigue controlarlas de manera puntual con los rescates a demanda de olanzapina 10 mg, no consigue mantener una situación estable que le permita descender sus niveles de ansiedad reactivos al sufrimiento que le producen estas alucinaciones.

Esta situación repercute en su estado de ánimo, puesto que le provoca gran angustia la percepción que tiene de falta de control sobre sus actos negándose a recibir visitas o ver a su hijo.

TRATAMIENTO

Durante la tercera semana del ingreso, decidimos iniciar tratamiento con clozapina debido a los efectos secundarios presentados con los antipsicóticos usados con anterioridad y a su fracaso terapéutico. En la primera semana de tratamiento, el paciente se queja de somnolencia y sialorrea por lo que se inicia amisulprida 200 mg en la noche resolviendo la sialorrea completamente.

Tras cuatro semanas de tratamiento, el paciente manifiesta un adecuado control de las alucinaciones auditivas ya sea mediante ejercicios de relajación o mediante rescate farmacológico, además de un descenso de la somnolencia diurna presentada en el inicio del tratamiento antipsicótico en planta.

Ajustado conductualmente, la conciencia de enfermedad por parte del paciente es muy buena y, en ese momento, desea retomar el contacto con familiares e hijo. Debido al adecuado control de los síntomas que propiciaron el ingreso, los planes de futuro y el deseo del paciente de retomar su actividad diaria, se decide de común acuerdo el alta con destino domiciliario y el control por su psiquiatra de zona.

Tras el alta, la situación clínica del paciente ha mejorado sustancialmente, acude de manera regular a sus visitas con el psiquiatra informando que las alucinaciones han desaparecido completamente y que los controles analíticos transcurren sin incidencias.

TRATAMIENTO AL ALTA

Clozapina 200 mg un comprimido en cena, clozapina 100 mg medio comprimido en desayuno, medio en comida y uno en cena, ácido valproico 500 mg dos comprimidos después de la cena, amisulpiride 200 mg un comprimido después de cenar, etoricoxib 60, un comprimido al día para controlar el dolor artrósico.

CONCLUSIÓN

Aunque en una gran cantidad de pacientes el tratamiento psicofarmacológico puede suprimir los síntomas psicóticos, se estima que, aproximadamente, un 20% son resistentes al tratamiento[1,2] continuando con la manifestación de alucinaciones y con un trastorno claro del pensamiento.

En el caso que nos ocupa, además de la pobre respuesta de los antipsicóticos usados con una prácticamente nula acción sobre las alucinaciones auditivas que presentaba el paciente y que tanta repercusión anímica le generaban, tenemos el problema añadido de las diferentes reacciones adversas, mayoritariamente dermatológicas, que había sufrido desde su diagnóstico.

Por ello, este paciente representa el "target" idóneo[2,3] para la utilización de clozapina consiguiendo, en este caso, una total recuperación y desaparición de las alucinaciones auditivas antes presentadas, permitiéndole afrontar sus relaciones sociales sin los temores que presentaba debido a la autopercepción de falta de control de sus actos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bobon DP, Janssen PA, Bobon J. The Neuroleptics: Modern Problems of Pharmacopsychiatry vol.5; Basel Switzerland: Karger 1970.
2. Elizondo Armendariz J. Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. Ars Pharmaceutica Norteamérica 49 jun. 2016.
3. Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippius H. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side effects. Br J Psychiatry 1992; 160 (suppl. 17): 54-59.

Caso 4

Casas Gómez MC, Navarro Pablo R

La esquizofrenia es el trastorno psiquiátrico que constituye el paradigma de la enfermedad mental[1] y, si bien los medios de comunicación tienden a exagerar cuando describen a estas personas como agresivas y violentas, los riesgos para algunos comportamientos agresivos son, de hecho, más altos en los individuos con esquizofrenia[2].

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso clínico de un paciente varón de 43 años.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: quinto de 5 hermanos. Convive con su madre que actúa como cuidadora principal. Padre fallecido por cáncer de vejiga en 2010 (historia personal de alcoholismo). Las hermanas aparecen intermitentemente y normalmente preocupadas por la madre. Intentan mantener límites pero se ven descalificadas por esta.

La actitud familiar ha sido hermética ante la intervención sanitaria, viviéndola de forma negativa y agresiva. Impresiona que no exista una idea clara y real de la situación clínica del paciente, así como una falta de previsión con respecto a su cuidado en el futuro. Posee estudios primarios incompletos. Tiene reconocida minusvalía de 67%, prestación que maneja su madre, quien percibe otra pensión no contributiva. Disfunción familiar importante con actitud ambivalente de la cuidadora principal. Demanda ayuda periódicamente, pero boicotea activamente las opciones terapéuticas y las intervenciones sanas de otros miembros de la familia (hermana).

Antecedentes familiares: padre con alcoholismo y tío paterno fallecido por autolisis.

Antecedentes médico-quirúrgicos: no reacciones alérgicas medicamentosas. Síndrome de Mallory Weiss. Intervenido de hipospadias con 8 años. Sin hábitos tóxicos, salvo consumo esporádico de tabaco.

Antecedentes psiquiátricos: los primeros síntomas psicóticos aparecieron durante el servicio militar (Legión en Ceuta, en 1992) y requirieron ingreso y tratamiento en el Hospital Militar, no acabando el servicio militar. Inició el seguimiento en el equipo en 1994.

Realizó seguimientos regulares hasta el año 2001, acudiendo a revisiones por facultativo y extracciones de sangre, ya que estaba en tratamiento farmacológico con clozapina desde 1994. Dicho tratamiento se prescribió durante el primer ingreso hospitalario por presentar trastornos de conducta con agresividad en su medio familiar.

Hasta 2001, los resultados evolutivos muestran estabilidad en la clínica con ausencia de síntomas positivos.

Desde 2002, se niega de forma reiterada a acudir al equipo, limitando el contacto progresivamente. No había tenido entrevistas con su facultativo de referencia en el centro durante 5 años, excepto en una ocasión en la que se había realizado la visita a domicilio. La familia se mostraba renuente a contactos más estrechos e intentaba limitar el número de evaluaciones sospechando, durante ese periodo, una administración irregular de la medicación por parte de la madre y de la minimización de los trastornos de conducta en su medio.

Sus hermanas intentaron movilizar la situación solicitando ayuda para proteger a su madre ante los episodios de heteroagresividad de su hermano y, en el 2005, se realizó un informe al juzgado de primera instancia para promover un ingreso involuntario programado que, finalmente, no se realiza por la negativa de la madre.

En 2010, se produce un nuevo ingreso y, posteriormente, otro en 2012, ambos por descompensación psicopatológica con trastornos de conducta. En el último ingreso, se inicia dado el historial de incumplimiento terapéutico, tratamiento con antipsicótico inyectable (paliperidona mensual) y se trabaja la vinculación al equipo.

En 2013, el paciente acude a consulta demandando cambio de antipsicótico, solicitando la reinstauración de clozapina (que refieren estuvo tomando al inicio de la enfermedad). El paciente refería: "Estoy muy malo, me encuentro con la enfermedad, con náuseas todas las mañanas, con fatiga, con malestar … no estoy igual de bien que antes…" Mostrándose impermeable a cualquier planteamiento.

TESTS

La exploración clínica fue dificultada por la conducta huraña del paciente, con tendencia a la minimización de los síntomas y a la agresividad latente, con una actitud negativista hacia el personal sanitario. Se objetivó agresividad verbal hacia la madre, que además insistía en que estaba bien "es un niño muy bueno".

En ocasiones, se mostraba con una conducta pueril con dificultad para aceptar límites y una acomodación de la familia a los deseos y la psicopatología del paciente. Por la información que aportaba la hermana, impresionaba que persistían síntomas positivos en la línea de lo delirante y alteración del ritmo de vigilia.

Tendencia a la inactividad y al aislamiento que vivía con normalidad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Se decide iniciar tratamiento con clozapina, con incremento gradual hasta los 100 mg en administración única nocturna que el paciente, inicialmente, ha tolerado sin efectos secundarios relevantes y manteniendo una buena cumplimentación terapéutica.

Desde el inicio del tratamiento con clozapina, el paciente ha acudido a las revisiones y se ha mostrado psicopatológicamente estabilizado, sin alteraciones de conducta reseñables, no precisando ningún ingreso desde entonces. No obstante, en últimas revisiones, el paciente hace referencia a la aparición de síntomas obsesivos –sobre todo de temática hipocondríaca–, con tendencia a la rumiación de los mismos, pero con escasa repercusión tanto afectiva como conductual.

CONCLUSIÓN

La reducción del riesgo de comportamiento violento y agresivo en pacientes con esquizofrenia es una prioridad clínica[3].

Clozapina sigue siendo uno de los medicamentos, basados en la evidencia, más infrautilizados disponibles en el campo psiquiátrico de los Estados Unidos a pesar de que constituye una opción viable y recomendada en la población forense y puede ser útil en el camino hacia la recuperación, y puede aportar importantes ahorros al sistema de justicia penal[2], además, de no limitarse la mejora exclusivamente a pacientes diagnosticados de esquizofrenia, sino también en otras patologías como trastornos el espectro autista o trastorno afectivo bipolar[3].

También hay que señalar que, dentro de los posibles efectos secundarios del tratamiento antipsicótico, sobre todo de clozapina, encontramos que puede empeorar o incluso provocar la aparición de síntomas obsesivo-compulsivos[4,5], como hemos recogido en nuestro paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Psiquiatr Biológica. 2016 Sep 1;23(3):87-92.
2. Patchan K, Vyas G, Hackman AL, Mackowick M, Richardson CM, Love RC, *et al.* Clozapine in Reducing Aggression and Violence in Forensic Populations. Psychiatr Q. 22 de junio de 2017.
3. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. Int J Neuropsychopharmacol. 2012 Oct;15(9):1351-71.
4. Schreiter S, Hasan A, Majic T, Wullschleger A, Schouler-Ocak M, Bermpohl F, *et al.* [Obsessive-Compulsive Symptoms in a Sample of Patients with Chronic Schizophrenia Under Clozapine Treatment]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2016 Nov;84(11):675-81.
5. Schirmbeck F, Zink M. Comorbid obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: contributions of pharmacological and genetic factors. Front Pharmacol. 2013;4:99.

Caso 5

Orquín Segura E, Martínez Mollá P

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso clínico de un varón de 29 años.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: es soltero y sin hijos. Menor de dos hermanos. Vive con sus padres, su padre de 58 años es agricultor y su madre (49 años) ama de casa.

Recibe una pensión no contributiva y se encuentra Incapacitado Civilmente, tutorizado por la madre.

Antecedentes médico-quirúrgicos: antecedentes personales orgánicos de alergia a la penicilina. Intervenido de apendicectomía, sin otras alteraciones médicas de interés.

Fumador de medio paquete de tabaco al día. No consume otros tóxicos.

Antecedentes familiares: en la familia existen antecedentes de contactos con los servicios de Salud Mental en la madre, afectada de trastorno adaptativo crónico y en tío paterno, con diagnóstico de trastorno esquizoafectivo tipo depresivo.

Antecedentes psiquiátricos: consultó por primera vez en 2013, con 24 años. Ha precisado hasta la fecha tres ingresos en Unidad de Hospitalización Psiquiátrica.

- El primero coincidió con el debut de la enfermedad, en abril de 2013.
- El segundo fue en julio del mismo año y se debió al abandono del tratamiento.
- El tercero fue en septiembre de 2016.

Actualmente en tratamiento con clozapina 100 mg/12 h y clonazepam 2 mg/24 h.

ENFERMEDAD ACTUAL

Debut del cuadro con 24 años cuando ingresó tras un grave episodio de agitación en el domicilio. El incidente finalizó con la ruptura de la totalidad de aparatos electrónicos del hogar y una agresión importante al padre con fractura de radio y cúbito.

Entonces con 24 años, el paciente llevaba meses recluido en el domicilio, prácticamente viviendo en su habitación, durmiendo de día y viviendo de noche. La crisis fue desencadenada por ideas delirantes paranoides (perjuicio) con la convicción de estar siendo vigilado mediante un entramado de micrófonos injertados en la red eléctrica del domicilio.

Al alta, el tratamiento consistía en 6 mg/24 h de risperidona al día y 10 mg/12 h de clorazepato. No acude a la Unidad de Salud Mental de zona y abandona el tratamiento pocos días después del alta.

Sin llegar al nivel de agresividad del momento inicial, ingresa tres meses más tarde con pauta de risperidona inyectable de larga duración 75 mg/14 días, levomepromazina 50 mg/8 h y clonazepam 1 mg/12 h.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientado en las tres esferas; tranquilo, parcialmente abordable y colaborador. Aspecto ligeramente descuidado.

Discurso desorganizado, tangencial y con bloqueos. Sin trastornos del contenido del pensamiento; pseudoalucinaciones auditivas. Eutímico. Afectividad inapropiada.

No alteraciones relevantes de la vida instintiva. No ideas de muerte ni autolíticas. No heteroagresividad manifiesta.

Juicio de realidad alterado. Conciencia de enfermedad nula.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- En última **analítica** realizada en julio del presente año no encontramos hallazgos de interés, salvo ligera eosinofilia: glucosa (sangre) 103 mg/dl (74 – 106); urea 43 mg/dl (17 – 43); urato 7 mg/dl (3,5 – 7,2); creatinina (sangre) 1,13 mg/dl (0,84 – 1,25); colesterol total 197 mg/dl (100 – 250); colesterol HDL 36 mg/dl (35 – 80); colesterol LDL calculado 141 mg/dl (60 – 150); triglicéridos (sangre) 98 mg/dl (70 – 250); aspartato-aminotransferasa (GOT) 18 UI/l (5 – 45); alanina-aminotransferasa (GPT) 26 UI/l (5 – 40); gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT) 38 UI/l (5 – 60); hierro 78 Ug/dl (40 – 180); TSH (tirotropina) 1,088 mU/l (0,380-5,330); leucocitos (en sangre) 8,2 x 10^9/l (3,50 – 12,00); neutrófilos (en sangre) 52% (40,0 – 75,0); linfocitos (en sangre) 30% (20,0 – 50,0) monocitos (en sangre) 8,4% (5,0 – 15,0); eosinófilos (en sangre) 8,7% (0,0 – 7,0); basófilos (en sangre) 0,9% (0,0 – 2,0); neutrófilos absolutos (en sangre) 4,3 x 10^9/l (2,01 – 8,50); linfocitos absolutos (en sangre) 2,5 x 10^9/l (1,50 – 4,50); monocitos absolutos (en sangre) 0,7 x 10^9/l (0,20 – 1,10); eosinófilos absolutos (en sangre) 0,7 x 10^9/l (0,04 – 0,70); basófilos absolutos (en sangre) 0,1 x 10^9/l (0,00 – 0,20); hematíes (en sangre) 5,91 x 10^{12}/l (4,00 – 6,00); hemoglobina (en sangre) 16,7 g/dl (13,5 – 17,0); hematocrito (en sangre) 50,2% (38,0 – 55,0); volumen corpuscular medio (en sangre) 85 fl (80,0 – 100,0); hemoglobina corpuscular media (en sangre) 28,3 pg (25,0 – 35,0); concentración hemoglobina corpuscular media (en sangre) 33,3 g/dl (28,0 – 37,0); ancho distribución eritrocitos (en sangre) 13% (10,5 – 15,0); plaquetas (en sangre) 176 x 10^9/l (130 – 400); volumen plaquetar medio (en sangre) 11,1 fl (6,0 – 12,5).
- En la **orina** tampoco hay resultados patológicos: densidad (en orina) 1,031 (1,003 – 1,035); pH (en orina) 6 (5,0 – 8,0); leucocitos (en orina) negativo (0,0 – 24,0); nitritos (en orina) negativo; proteínas (en orina) 20 mg/dl; glucosa (en orina) normal; cuerpos cetónicos (en orina) negativo; urobilinógeno (en orina) normal; bilirrubina (en orina) negativo; hematíes (en orina) negativo (0,0 – 10,0).
- **TAC craneal** (abril 2013): no se observan signos de isquemia aguda ni se aprecia sangrado intra/extra axial o loes. Talla ventricular y línea media mantenidas.
- **Electroencefalograma** (mayo 2013): actividad de fondo normal sin grafoelementos epileptiformes intercríticos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia curso continuo (F20.9).

Gravedad: alucinaciones ¼, ideas delirantes ¼, discurso desorganizado ¾, comportamiento psicomotor anormal ¼ y síntomas negativos ¾.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Durante dos años admitió visitas semestrales únicamente y los cambios de medicación fueron más bien escasos (oposicionismo del paciente y familia), buscando principalmente la sedación y el control comportamental.

A nivel funcional, nula interacción con el grupo de iguales y puntualmente algún episodio de agitación leve, contenido en el domicilio mediante pauta de rescate con levomepromazina 100 mg y clonazepam 2 mg vía oral.

Aproximadamente hace dos años, y tras plantear otros objetivos en la clínica se ensayan tratamientos varios con antipsicóticos típicos y atípicos y combinación de ambos con empeoramiento notorio de la clínica, principalmente a nivel comportamental.

Hace ahora algo más de 6 meses, se inicia tratamiento con clozapina. A pesar de no conseguir una clara mejoría en la desorganización conceptual, lo llamativo del caso, se ha conseguido la adherencia del paciente a un programa de Rehabilitación Psicosocial.

Si bien, la clínica positiva permanece en un segundo plano desde el primer ingreso, la cumplimentación terapéutica y la agresividad han desaparecido por completo.

CONCLUSIÓN

Se trata de un paciente de indudable gravedad psicopatológica y un pronóstico desfavorable (varón, síntomas defectuales, ausencia remisión en tres años, etc.). Inicialmente fue diagnosticado de esquizofrenia indiferenciada con progresión y predominio de la desorganización conceptual y comportamental.

A pesar de la limitación psicosocial del paciente, el grado de satisfacción familiar y la adherencia del mismo a un programa rehabilitador, suponen un avance notable en la biografía del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan Benjamin J, Sadock Virginia A. Sinopsis de psiquiatría. 9ª edición. Madrid: Panamericana - Williams & Wilkins; 2009. Moreau L. *et al.* (editores).
- Sadock BJ, Sadock V, *et al.* Kaplan & Sadock. Sinopsis de psiquiatría clínica. 10 ed. Madrid.

Caso 6

Bezanilla Igareda A, Ramírez Bonilla ML

DESCRIPCIÓN

Paciente de 27 años que ingresa en Centro de Media Estancia procedente de Unidad de Agudos (cuarto ingreso) con diagnóstico de esquizofrenia. Se solicita traslado a Unidad de Media Estancia dada la lenta evolución del cuadro y para continuar con la estabilización clínica.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero y sin hijos, reside con sus padres y viven en entorno de alta expresividad emocional. Posee estudios básicos, no llegó a acabar la enseñanza obligatoria, le costaba y repetía cursos. Ha tenido algún trabajo esporádico como repartidor de Telepizza o haciendo cursillos de electricidad. Actualmente, se encuentra pensionado por la enfermedad mental.

Hábitos tóxicos: consumo de alcohol y cannabis esporádicos.

Antecedentes psiquiátricos: la enfermedad debutó con 20 años, su familia describe un cambio "con manías, no comía porque todo le olía mal, hablaba solo y se encerraba todo el día en su habitación".

El primer ingreso se precipita por un cuadro de agresividad secundario a ideas de perjuicio, posibles fenómenos de inserción de pensamiento y discurso tangencial.

Se introduce quetiapina a dosis de 600 mg con buena evolución y derivación al alta a programa de primeros episodios.

El segundo ingreso a los siete meses, con aparente cumplimiento de medicación, de características similares con autoheteroagresividad en contexto de discusiones; se instaura tratamiento con risperidona inyectable a 50 mg/2 semanas más 3 mg orales y topiramato a dosis de 400 mg. Al alta, se remite el caso a consulta y a Centro de Rehabilitación Psicosocial (CRPS) en la Comunidad.

Al mes y medio, se realiza un tercer ingreso en Unidad de Agudos por irritabilidad y varios gestos autolíticos (conatos de precipitación, cortes, se prende fuego envuelto en una manta), ideación de perjuicio centrada en su entorno, con ánimo bajo y pensamientos de muerte. Inicialmente se mantiene tratamiento habitual, pese a lo cual existen episodios de heteroagresividad y síntomas positivos en aumento, por lo que se introduce clozapina a dosis de 500 mg en combinación con risperidona depot a 75 mg, sertralina a 200 mg y topiramato a 400 mg.

Se remite el caso a Media Estancia ante la dificultad de manejo ambulatorio, allí se suspende risperidona depot y se aumentan las dosis de clozapina a 700 mg. El ingreso dura 10 meses, con mejoría de síntomas positivos y negativos durante el mismo, nunca presentó ideación autolítica. Al alta, retoma CRPS.

El paciente se mantiene estable 4 años, con funcionamiento limitado y clínica residual, llegando a ajustarse el tratamiento de mantenimiento a clozapina en monoterapia.

ENFERMEDAD ACTUAL

El episodio actual comienza sin desencadenante aparente, con irritabilidad, inquietud y comportamientos agresivos y desorganizados. Se introduce de forma ambulatoria amisulprida y sertralina para paliar dicha sintomatología, con empeoramiento progresivo por lo que acaba ingresando (cuarto ingreso).

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

El cuadro consiste en importante irritabilidad e impulsividad ante mínimos estímulos, con afecto aplanado, risas inmotivadas, discurso parco –en ocasiones incoherente–, con ideación delirante, polimorfa, no estructurada (de perjuicio, erotomaníaca y grandeza), falsos reconocimientos y autorreferencialidad y comportamiento muy desorganizado con tendencia a la agresividad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL INGRESO

- Hemograma y bioquímica: sin hallazgos significativos. TSH, ácido fólico y vitamina B12 normales.
- Tóxicos en orina: positivo en benzodiacepinas, el resto negativo.
- Niveles de clozapina a 350 mg/día de 695 µg/l elevados en probable relación con comienzo de tratamiento con sertralina (al alta con dosis de 400 mg, niveles de 258 µg/l).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de esquizofrenia se realiza por la presencia de síntomas típicos (delirios, alucinaciones, conducta desorganizada y síntomas negativos), con ruptura biográfica, sin presencia de episodios afectivos concurrentes con la fase activa y sin consumo de tóxicos en relación a la causa-efecto con la clínica descrita. Aunque en el actual DSM-V se han omitido los subtipos de esquizofrenia en base a su estabilidad diagnóstica limitada, el caso que nos ocupa encajaría en el subtipo desorganizado, según el DSM-IV, o en el hebefrénico, según CIE-10, con ideas delirantes transitorias y desestructuradas y comportamiento imprevisible.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El tratamiento inicialmente se ajusta con clozapina a niveles óptimos y amisulprida. Tras un mes de ingreso con mala evolución, se remite el caso a Media Estancia.

En este Centro predomina en él un discurso disgregado, ideas delirantes de perjuicio y alucinaciones auditivas poco consistentes, con predominio de desorganización conductual (rompe objetos, se sube encima del mobiliario, manipula los elementos del entorno, se desnuda, se tumba en el suelo largos ratos, etc.) que ponen en riesgo su integridad física (llegando a aplastarse una mano manipulando una cama). En consecuencia, se añade al tratamiento perfenazina a 16 mg, pero no mejora. Finalmente, se introduce ácido valproico a dosis de 1500 y niveles en rango, con mejoría progresiva, discurso y conductas más organizadas, pero con referencias delirantes residuales, con ideas de suplantación sin repercusión, hasta que finalmente predomina un funcionamiento residual con deterioro funcional, que conlleva la necesidad de estímulo y supervisión, pero con conducta manejable y ajustada que permite el alta al domicilio tras 13 meses de ingreso, remitido a consulta y CRPS.

Actualmente, pasados dos años y medio desde el último ingreso, se mantiene estable en tratamiento con clozapina, amisulprida y ácido valproico.

CONCLUSIÓN

Parece que no existen estudios concluyentes para casos de esquizofrenia resistente que no responde a clozapina en monoterapia y se refuerza combinándola con ácido valproico.

Sí se recoge el uso conjunto de ambos fármacos, por la acción anticonvulsivante del ácido valproico cuando se precisan dosis altas de clozapina y también que la asociación de ácido valproico al tratamiento antipsicótico puede acelerar la respuesta a los mismos. Fuera de esto, la recomendación es la monoterapia basada en la falta de evidencia convincente para ninguna estrategia de combinación.

Sin embargo, el uso de ácido valproico en combinación con antipsicóticos, y en concreto con clozapina, está muy extendido en la práctica clínica para potenciar la acción de ésta. En dicha indicación hay siempre que tener en cuenta los efectos secundarios y hacerla de forma individualizada, valorando el balance beneficio-riesgo, para lo cual, definir un perfil de uso de esta combinación en casos de placientes esquizofrénicos con falta de respuesta a clozapina en monoterapia, sería aconsejable.

Este caso clínico pretende ser un ejemplo práctico de paciente respondedor a la asociación de clozapina más ácido valproico. El paciente con esquizofrenia refractaria sin componente afectivo, que pudiera justificar la respuesta favorable en el que predomina la desorganización conductual y, aunque también existen síntomas positivos, no se valora como el sustrato psicótico que motive dichas conductas, que son más bien impredecibles e impulsivas.

En esquizofrenias de predominio desorganizado resistentes a clozapina, la potenciación con ácido valproico es una opción a tener en cuenta de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

- DSM-V. Manual diagnóstico y estadistico de los trastornos mentales. Quinta edición. Panamericana (2014).
- Kaplan & Sadock. Manual de bolsillo de tratamiento psicofarmacológico (pp 266-273).
- Leucht S, Heres S, Kissling W, Davis JM. Farmacología basada en la evidencia de la esquizofrenia. En: Stein D, Lerer B, Stahl SM. Psicofarmacología esencial basada en la evidencia. Grupo aula médica SL. Segunda edición. 2013; pp 18-30.
- Lippincott Willians and Wilkins. Wolters Kluwer health. Quinta edición (2012).
- Martínez-Lazcano MT, Esplá-González S, Herraiz-Robles P, Hernández-Pérez P, Chillerón-Cuenca R, Pol-Yanguas E. Uso de ácido valproico en unidades de psiquiatría de estancia prolongada. Farm Hosp. 2015;39(2):92–101.
- Ruiz-Doblado S, Baena-Baldomero A, Espárrago-Llorca G. Estrategias farmacológicas de potenciación en esquizofrenia refractaria a clozapina: más allá de la resistencia. Psiquiatr Biológica. Elsevier; 2010 Jul;17(3):96–101.

Caso 7

Sánchez García MA, Rubio Rodríguez L

El Centro de Tratamiento Integral de Montevil está orientado a la atención de pacientes que sufren un trastorno mental grave, es decir, diagnosticados de psicosis con un periodo de evolución superior a dos años y con una pérdida de su capacidad funcional en lo referente al rendimiento sociofamiliar, laboral o del autocuidado.

DESCRIPCIÓN

El paciente fue derivado desde el Centro de Salud Mental al Centro de Tratamiento Integral de Montevil en el año 2007. El objetivo fundamental de la derivación era aumentar la autonomía personal, ya que en aquel momento refería un elevado nivel de ansiedad por el que exigía la presencia constante de sus padres.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: varón de 36 años, licenciado en informática, soltero y sin hijos, el menor de dos hermanos de una familia de clase media y que, pese a tener su propio domicilio, convive con sus padres (como consecuencia de su clínica). Tras terminar sus estudios, trabajó durante 6 años en su área de formación sin dificultad alguna. Abandonó espontáneamente su trabajo, ante la actitud hostil hacia él que comenzó a observar en una de sus compañeras. En el momento de la primera consulta llevaba ya 6 años sin trabajar y percibía una pensión por enfermedad.

Al parecer no fue capaz de conseguir un nuevo trabajo y su conducta se fue volviendo cada vez más extraña, se aisló de su grupo de amigos –que nunca había sido muy numeroso– y dejó de practicar las actividades deportivas que antes le gustaban.

Antecedentes psiquiátricos: hostil hacia su familia a la que responsabilizaba de su situación, pues creía que habían "pinchado su ordenador" para mantenerle aislado del resto del mundo. Además, dejó de realizar cualquier actividad formativa ya que creía que todo lo que aprendía en los cursos se comentaba luego, voces en su cabeza, que cuestionaban también su escasa aptitud laboral.

En el año 2005 y tras una situación de violencia en el domicilio, fue ingresado con carácter urgente en una Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Durante dicho ingreso, se le diagnosticó esquizofrenia paranoide, se inició tratamiento con olanzapina y se derivó al Centro de Salud Mental correspondiente para seguimiento ambulatorio.

En dicho dispositivo se modificó el tratamiento con olanzapina, debido a la somnolencia que le producía, sustituyéndolo por risperidona, que hubo que suspender por falta de eficacia. Posteriormente, se indicó el tratamiento con quetiapina, que también generó una somnolencia excesiva.

En el momento de la derivación al Centro de Tratamiento Integral, el tratamiento prescrito era el siguiente: amisulprida 400 mg/24 horas, clomipramina 150 mg/24 horas, lorazepam 6 mg/24 horas y alprazolam 3 mg /24 horas.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En el momento de la primera evaluación el paciente mostraba una actitud inhibida, se negaba a ser visto sin la presencia de ambos padres. El discurso era parco y poco espontáneo, refería ideación delirante autorreferencial de perjuicio –con tintes megalomaníacos– bien estructurada y elaborada a partir de interpretaciones delirantes. Negaba alucinaciones auditivas u otros trastornos sensoperceptivos.

El humor básico era hipotímico, la reactividad emocional escasa, se mostraba apático y carecía de cualquier proyecto de futuro.

Presentaba un elevado nivel de ansiedad tanto ideica como somática. Refería dificultades de concentración e impulsos súbitos auto y heteroagresivos, por los que se veía invadido por el deseo de romper cosas en casa o de golpearse a sí mismo. Generalmente, controlaba dichos impulsos buscando la compañía de sus padres y no había ninguna constancia de pasos al acto, salvo los que motivaron el ingreso en Unidad de Hospitalización Psiquiátrica.

Además, rechazaba cualquier contacto social, incluido el de su propia hermana mayor cuyas visitas al domicilio familiar decía no poder soportar. Esta situación era vivida por los padres con una mezcla de resignación y hostilidad, ya que les obligaba también a ellos a estar socialmente aislados.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se han realizado electrocardiogramas periódicos para descartar arritmias que se realizan a todos los pacientes que están en el Centro en tratamiento con antipsicóticos y se le ha incluido en un programa de hábitos saludables para contrarrestar efectos secundarios a nivel metabólico.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Tras una valoración tanto individual como familiar se elaboró, consensuadamente con ellos, un plan de tratamiento individual que incluía los siguientes objetivos:

- Estabilización clínica (síntomas productivos/ansiosos).
- Fomento de autonomía personal.
- Desarrollo de una dinámica familiar más adecuada.

Para ello se acordaron las siguientes intervenciones:

- Optimización de tratamiento farmacológico, asegurando la adherencia y buscando el tratamiento más adecuado, tanto en lo relativo a las dosis como a las moléculas indicadas.
- Psicoterapia individual.
- Psicoterapia grupal (un día a la semana).
- Intervención psicoterapéutica orientada a la rehabilitación cognitiva y al desarrollo de habilidades sociales.
- Psicoeducación para familias y grupo de apoyo multifamiliar.

Se inició tratamiento con ziprasidona y, posteriormente, con pregabalina con escasos resultados tanto en lo relativo a la productividad psicótica, como a la ansiedad o a los impulsos agresivos referidos. Finalmente y teniendo en cuenta la evolución del paciente y el resultado de los tratamientos utilizados hasta el momento, se indicó tratamiento con clozapina en el año 2008, tras descartar patología somática que contraindicase dicho tratamiento y obtener el consentimiento informado del paciente.

Desde ese momento y hasta la actualidad se han realizado los controles analíticos pertinentes que exige el uso de dicho fármaco.

EVOLUCIÓN

Hasta el momento el paciente ha presentado ganancia de peso y sialorrea, pero ninguno de los efectos secundarios objetivados ha reunido la suficiente intensidad como para justificar la interrupción del tratamiento.

Desde el punto de vista de su sintomatología y funcionalidad, se han objetivado los siguientes cambios:

- La sintomatología productiva ha desaparecido, no objetivándose en el momento actual ideación delirante alguna, siendo necesario para ello una dosis de clozapina de, al menos, 400 mg.
- Los impulsos auto o heteroagresivos han desaparecido.
- La clínica ansiosa ha remitido progresivamente.
- El paciente no ha precisado hospitalización en la Unidad Psiquiátrica en los casi 10 años que lleva recibiendo este tratamiento. Las necesidades del tratamiento actual no requieren más que la revisión ambulatoria cada dos meses.
- Durante los últimos años, el número de actividades que el paciente es capaz de desarrollar de forma autónoma ha aumentado significativamente, por ejemplo, participa en actividades deportivas de forma habitual, ha realizado algún viaje de fin de semana sin la compañía de sus padres y, aunque continúa viviendo con ellos, es capaz de dormir ocasionalmente en su propio domicilio.
- Las relaciones familiares han mejorado radicalmente, puesto que no solo ya no depende de la compañía constante de sus padres sino que, además, puede disfrutar de la de otros miembros de la familia y participar en actividades de ocio a nivel comunitario (cines, restaurantes o actividades al aire libre) sin ninguna dificultad.
- Además, aunque no se plantea retomar la actividad laboral, ha vuelto a realizar algunos cursos de informática online.

En el momento actual, el tratamiento que recibe es el siguiente: clozapina 200 mg (1/2-1/2-1), clomipramina 75 mg (0-0-1) y biperideno (1-1-0).

CONCLUSIÓN

El caso clínico descrito refleja la eficacia y seguridad de clozapina a la hora de tratar a un paciente grave, permitiendo disminuir el uso de benzodiacepinas –cuya utilización no debería superar, según las guías clínicas, los 3 meses–, controlar tanto los síntomas positivos como el riesgo de auto o heteroagresividad y mejorar el rendimiento social y ocupacional y la autonomía personal.

Esto debería ayudarnos a confiar en su utilización evitando así el deterioro funcional que para un paciente puede suponer la demora de un tratamiento eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

- Bastiampillai T, Tonnu O, Tibrewal P, Dhillon R. Why not clozapine for the patient with schizophrenia at risk of suicide? Asian J Psychiatr. 2017 Apr;26:6–7.
- De Domenico P, Di Rosa AE, Dagostino AA, Martino G, Meduri M, Spina E. The effect of clozapine on aggressive behaviour in patients with chronic schizophrenia. Int J Psychiatry Clin Pract. 1999 Jan 12;3(1):49–54.
- Meltzer H. Clozapine and suicide. Am J Psychiatry. 2002 Feb;159(2):323–4.
- Nakajima S, Takeuchi H, Fervaha G, Plitman E, Chung JK, Caravaggio F, *et al.* Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: Analysis of the CATIE phase 2E data. Schizophr Res. 2015 Feb;161(2–3):429–33.
- Nakajima S, Takeuchi H, Plitman E, Fervaha G, Gerretsen P, Caravaggio F, *et al.* Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. Schizophr Res. NIH Public Access; 2015 May;164(1–3):164–75.
- Safont G, Bernardo M. Documento de posicionamiento de consenso por el Colectivo de Psiquiatras por la Actualización de Clozapina. Psiquiatr Biológica. 2017 May;24(2):64–6.
- Warnez S, Alessi-Severini S. Clozapine: a review of clinical practice guidelines and prescribing trends. BMC Psychiatry. 2014 Dec 7;14(1):102.

4. PSICOSIS ASOCIADA A TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Caso 1

Verdugo Verdugo JF, Negueruela Azarola E

Conforme al DSM-IV-TR, la discinesia tardía (DT) inducida por antipsicóticos (AP) cumpliría la aparición de movimientos involuntarios relacionada con la toma de los mismos cuya duración superaría un mes en pacientes tratados con AP durante tres meses (mínimo un mes en ancianos) o en el mes siguiente al abandono del AP, siempre y cuando los síntomas no estén producidos por otra enfermedad ni el trastorno motor sea una distonía o una acatisia.

El DSM-V lo define como un síndrome caracterizado por movimientos involuntarios estereotipados de tipo coreoatetósicos que afectan a diversos grupos musculares, ocasionado por el uso de AP de forma crónica.

Los más comunes son los movimientos de la lengua, el inflamiento de los carrillos y el chupeteo de los labios (síndrome del conejo). En algunos pacientes pueden aparecer movimientos de este tipo tras la suspensión o después del cambio o la reducción de la dosis del AP.

Como esta discinesia suele ser limitada en el tiempo y dura menos de 4-8 semanas, la DT sería aquella que persiste más tiempo. Los movimientos anormales desaparecen durante el sueño y son exacerbados por el estrés. El curso de la DT es variable pero no suele ser progresiva. Se estima una prevalencia del 10 al 20% siendo más frecuente en niños, mujeres mayores de 50 años y pacientes con daño cerebral orgánico o con trastornos afectivos.

Existen varias teorías con respecto a la fisiopatología de la DT entre las que destacamos:

- La **hipersensibilidad funcional dopaminérgica** (el prolongado bloqueo por parte de los AP de los receptores (Rc.) dopaminérgicos en los núcleos basales llevaría a un aumento de la sensibilidad y del número de Rc. provocando una hiperactividad dopaminérgica funcional).

- La **línea gabaérgica** (los neurolépticos destruirían las neuronas gabaérgicas en el estriado lo que interrumpiría la inhibición por *feedback* y también habría una reducción en la actividad de las neuronas gabaérgicas en la sustancia negra que estarían encargadas de inhibir los movimientos involuntarios por medio de sus conexiones con el tálamo, el colículo superior y la formación reticular).
- **Otras teorías** vinculan la DT con la liberación de radicales libres tóxicos, con un aumento de los mecanismos de conducción del potasio, con un aumento de las neuronas noradrenérgicas y, finalmente, otras con mecanismos inmunes apoyándose en que, por ejemplo, la clorpromazina induce anticuerpos antinucleares e IgM policlonal sérica.

Estas alteraciones inmunes se asocian con varios trastornos motores por ejemplo la Corea de Sydenham.

DESCRIPCIÓN

El paciente que nos ocupa desarrolla una DT tras un uso prolongado de un AP típico (tioridazina) prescrito en primera instancia bajo la sospecha de una depresión atípica en paciente con una personalidad con rasgos compulsivos. Posteriormente, tras estudio patobiográfico y diacrónico de su enfermedad mental, se concluyó en que se trataba de una DT en un paciente con una esquizofrenia residual y cuyo tratamiento con tetrabenacina le produjo una atonía muscular de graves consecuencias (TVP) y que requirió finalmente del uso de clozapina para el control tanto de su enfermedad mental como de la DT.

ANTECEDENTES

Antecedentes médicos: varón de 70 años. Sin hábitos tóxicos. Soltero. No R.A.M. conocidas (excepto a penicilina). HTA. Hipertrofia benigna de próstata. Hemorragia digestiva alta por ulcus G-D. con H. Pylori+. Hernia de hiato. Diverticulosis. Poliposis colónica. Jubilado desde los 30 años por patología psiquiátrica.

Antecedentes familiares: padre fallece con 55 años (cuando el paciente tiene 5 años). Vive con hermano y sobrina (ambos sin enfermedad psiquiátrica). No se conocen antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica.

Antecedentes psiquiátricos: trabajando en el extranjero sufre un ingreso en un hospital psiquiátrico durante un mes, a la edad de 21 años. (No sabemos el diagnóstico).

Con posterioridad y ya de vuelta a España, sufre ingreso en otro hospital psiquiátrico privado con diagnóstico de depresión atípica (Eje I) y personalidad con rasgos compulsivos (Eje II). El tratamiento prescrito fue clomipramina 25 mg: 1-0-2 y clorazepato dipotásico 50 mg: 0-0-1.

Unos meses más tarde, otro psiquiatra en consulta privada le añadió litio.

En julio de 1992, es remitido a USM por el servicio de Medicina Interna del hospital público de su ciudad para valorar sintomatología ansiosa con epigastralgia. Es diagnosticado de depresión atípica y de posible esquizofrenia residual, recibiendo el paciente como tratamiento la tioridacina a dosis de 10 mg nocturna junto con diazepam también en 10 mg.

En 1993, coincidiendo con el duelo por la muerte de su madre, se subió la dosis del tioridacina, primero a 20 mg y, posteriormente, a 50 mg.

En 2005, se le retira la tioridacina y se le trata con 50 mg de quetiapina, también por la noche.

Es dado de alta de la USM en 2009.

Desde comienzos de marzo de 2014, coincidiendo con la reducción de quetiapina, comienza a presentar movimientos involuntarios en brazo y mano derechas que han ido intensificándose hasta llegar a afectar a la musculatura del tronco. Presenta además movimientos distónicos cervicales y tronculares.

TESTS

EXPLORACIÓN FÍSICA

Buena coloración de piel y mucosas. Cuello sin adenopatías ni bocio. AC con RR con SS (II/VI) en foco Ao. AR. MVC.

Abdomen blando y depresible. No edemas en MM.II. Marcha enlentecida con leve disminución del balanceo de los brazos. Bradicinesia. Sentado presenta movimientos involuntarios en los dedos de la mano derecha y en el brazo derecho, presencia de movimientos distónicos en el cuello.

RMN. Atrofia córtico-subcortical. Línea media centrada. Lesiones de alteración de la señal de la sustancia blanca periventriculares y subcorticales inespecíficas probablemente microvasculares. No parecen observarse otras alteraciones significativas. No obstante, el estudio está algo artefactuado.

EXPLORACION PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientado alo y autopsíquicamente. Colaborador. Atención mantenida. Lenguaje fluido y coherente. Bradilalia, empobrecimiento. Bradipsiquia. No ideación delirante. No alteraciones sensoperceptivas. Bradicinesia. No ansiedad. Hipotimia. Abulia. Apatía. No anhedonia ni desesperanza.

Patrón de sueño conservado. No trastornos alimentarios. Funciones intelectuales superiores conservadas. *Insight*. No ideación autolítica ni heteroagresividad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Marzo 2014. Eje I : esquizofrenia residual. F20.5 de la CIE 10 Eje II: Rasgos cluster C Eje III: discinesia tardía. G24.01 de la CIE 10 Eje V: 70.

Tendríamos que diferenciar la DT de:

- **Síndromes idiopáticos**: discinesias espontáneas, conductas estereotipadas y manierismos, síndrome de la Tourette, tics simples o tics motores complejos.
- **Discinesias inducidas por otros fármacos**: antidopaminérgicos antieméticos (metoclopramida, domperidona), fármacos antivértigo (sulpiride), fármacos agonistas dopaminérgicos (L-Dopa, bromocriptina, psicoestimulantes), fármacos anticonvulsivantes, anticonceptivos orales, cloroquina, litio, antidepresivos tricíclicos e ISRS.
- **Enfermedades sistémicas y hereditarias**: enfermedad de Huntington, enfermedad de Wilson, endocrinopatías (hipertiroidismo hipoparatiroidismo hiperglucemia).
- **Enfermedades autoinmunes** como LES, púrpura de Schlein-Henoch, Corea de Sydenham, Corea del embarazo.
- **Lesiones inflamatorias** u ocupantes de espacio en SNC.

TRATAMIENTO

En un primer momento, tratamos con citalopram 30 mg 1-0-0, clonazepan 0,5 mg 1-0-1 (buscando una dosis mínima eficaz para la DT) y se reduce quetiapina a 25 mg por la noche.

Dos meses más tarde, subimos la dosis de clonazepam a 2 mg cada 12 h primero y cada 8 h, un mes más tarde.

Posteriormente se añade vitamina E (1 cp cada 8 h).

En noviembre, se comienza a tratar con tetrabenazina 25 mg cada 12 h. Desaparecen los movimientos involuntarios pero la familia nos informa de que, en febrero de 2015, sufre un ingreso hospitalario por una retención aguda urinaria. Su familia comenta que días previos "no se tenía en pie" y que le diagnosticaron una atonía muscular.

Dado de alta tres días más tarde, el paciente sigue con cansancio y atonía muscular que le obligan a llevar vida cama-sillón, desarrollando como consecuencia una trombosis venosa profunda (TVP) que hace reingresar al paciente. Se asocia esta atonía muscular con la toma de tetrabenacina y, tras retirarse el fármaco, se evidencia una mejoría motora, aunque los síntomas disquinéticos reaparecen en octubre de 2015.

Se intenta controlar la DT con 25 mg de tetrabenacina repartidos en dos tomas, con la esperanza de controlar la DT sin que aparezca la atonia muscular. Ésta reaparece, sin embargo, obligando a abandonar definitivamente la tetrabenacina y comenzando a tratar con clozapina a dosis creciente.

EVOLUCIÓN

Actualmente, nuestro paciente se encuentra tomando 300 mg de clozapina encontrándose prácticamente libre de síntomas de DT.

Clozapina, finalmente, vino a controlar los síntomas de la enfermedad mental así como la DT.

CONCLUSIÓN

Las mejores estrategias contra la discinesia tardía son la prevención y el diagnóstico precoz mediante la prescripción de antipsicóticos adecuados a dosis eficaces durante períodos de tiempo suficientes, realizando una revisión periódica, así como la identificación precoz de las alteraciones motoras mediante la exploración sistemática de la psicomotricidad (con el uso de escalas de valoración de forma periódica) y el seguimiento temprano tras la aparición de los primeros signos del trastorno.

La reversibilidad de este trastorno aumenta cuanto más precoces sean el diagnóstico y las estrategias de reformulación del tratamiento antipsicótico. La mayoría de los ensayos terapéuticos tiene como objetivo disminuir la actividad dopaminérgica y potenciar la actividad colinérgica. Se emplean fármacos antioxidantes, como la vitamina E, otros como el litio (supuesto estabilizador de la sensibilidad de la membrana), agonistas gabaérgicos, deplectores de aminas (al disminuir el tenor dopaminérgico), como en el caso que nos ocupa donde se empleó la tetrabenazina a dosis de 25-75 mg/día y, finalmente, el uso de la clozapina.

Debe evitarse la asociación de los anticolinérgicos-neurolépticos puesto que incrementan el riesgo de DT.

La supresión del tratamiento antipsicótico debe ser gradual y, si no es posible su retirada, debemos suspender los tratamientos concomitantes (antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos...).

Como reflexión final podríamos decir que desde la llegada de los AP atípicos, la impresión es que la prevalencia de la DT ha disminuido pero no deja de ser importante una valoración periódica de los trastornos del movimiento mediante escalas como la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS Score) que permita disponer de las medidas necesarias para una atención temprana.

Por otra parte, tenemos que tener presente el uso terapéutico de clozapina, aunque nos suponga la supervisión analítica constante de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pedrós Roselló A, Barberán Navalón M, Sorribes Molina MG. Discinesia tardía y rápida respuesta clínica a tetrabenazina. A propósito de un caso. Psiquiatría biológica.
2. González-Pinto Arrillaga A. (Hospital Santiago Apostol Vitoria) 2013 [Disponibilidad: http://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo-discinesia-tardia-rapida-respuesta-clini ca-S1134593413000663].
3. Martín-Carrasco M. Tetrabenazina en los trastornos del movimiento. Psicogeriatría. Viguera Editores SL 2010 [Disponibilidad: http://www.viguera.com/sepg/pdf/revista/0201/0201_0003_0014.pdf].

Caso 2

Arranz García S

La discinesia tardía es un síndrome neurológico caracterizado por movimientos anormales repetitivos que aparecen en individuos predispuestos tras la exposición prolongada a antipsicóticos.

Antes de la introducción de los antipsicóticos, del 1 al 5 % de los pacientes con esquizofrenia presentaban movimientos anormales similares. En consecuencia, es posible que el patrón de los trastornos del movimiento esté relacionado con la fisiopatología subyacente de la propia enfermedad[1].

Los estudios realizados antes de la aparición de los antipsicóticos atípicos mostraban una variabilidad de la prevalencia desde el 5% hasta el 65% dependiendo de las características demográficas y terapéuticas de la muestra[2].

A pesar de esto, desde el inicio de los nuevos antipsicóticos ha bajado considerablemente la incidencia de estos trastornos[3].

DESCRIPCIÓN

Paciente de 29 años de edad ingresa en la Unidad de Rehabilitación Hospitalaria (URH), tras la propuesta de su Centro de Salud Mental, para estudio de un trastorno del movimiento.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: es el mediano de tres hermanos, vivía con la madre y la pareja de ésta. Nacido de un parto natural, sin complicaciones.

Durante la infancia presentó un trastorno del lenguaje, consistente en tartamudeo, durante dos periodos de dos años y que remitió sin tratamiento.

Realizó estudios hasta COU y comenzó una Ingeniería técnica que, después de un año, abandonó. En el momento del ingreso no trabajaba.

Antecedentes médicos: no presentaba antecedentes médicos de interés.

Antecedentes familiares: hermano gemelo del padre con trastorno esquizofrénico y una hermana con esquizofrenia paranoide y en tratamiento con quetiapina.

Antecedentes psiquiátricos: inició el trastorno psiquiátrico a los 19 años diagnosticado desde el principio como trastorno esquizoafectivo.

Precisó cinco ingresos en la Unidad de Agudos, del último fue dado de alta dos meses antes de ingresar en la URH. El paciente presentaba un trastorno del movimiento que se había iniciado siete meses antes con propulsiones linguales compatibles con distonías agudas. Cuatro meses después inició un trastorno de la marcha que empeoró progresivamente. En aquel momento realizaba tratamiento con risperidona inyectable de larga duración, 50 mg cada 14 días, aunque había seguido tratamiento durante 8 años con zuclopentixol,una ampolla de 200 mg cada 15 días, que había sido suspendido un mes antes de iniciarse el trastorno del movimiento.

De forma ambulatoria, se realizaron cambios farmacológicos iniciando tratamiento con olanzapina hasta 20 mg/día sin respuesta y, en el momento del ingreso, acudió con aripiprazol 15 mg/día.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En el momento del ingreso mostraba: aspecto general conservado, vigil, consciente y orientado. Actitud sintónica. Alteraciones formales del lenguaje consistentes en movimientos tónico-clónicos de la lengua y tics fonéticos.

No se observan alteraciones en cuanto al contenido del pensamiento ni alteraciones sensoperceptivas.

Hipotimia reactiva al trastorno del movimiento sin ritmicidad del estado del ánimo. Ansiedad somática. *Insight* correcto.

Se observaba un trastorno del movimiento caracterizado por movimientos tónico-clónicos de la lengua tic fonéticos y balanceo de la cadera.

Refería tener conciencia del trastorno y de la presencia de los movimientos anormales.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica general, bioquímica, fórmula leucocitaria, hormonas tiroideas, serologías de VIH, Hep B y C, lúes, todo dentro de los límites de la normalidad.

TAC cerebral dentro de los límites de la normalidad.

Electrocardioagrama sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Durante el ingreso se suspendió toda la medicación antipsicótica permitiendo tratamiento únicamente con clonazepam 1 mg al día. Se realizó una interconsulta con el servicio de Neurología para descartar la presencia de patología neurológica aguda. Tanto la clínica del paciente como el resultado de las pruebas complementarias sugirieron una discinesia producida por antipsicóticos.

TRATAMIENTO

Después de un mes sin tratamiento con fármacos neurolépticos, mejoró el trastorno del movimiento pero inició clínica psicótica de características paranoides.

Se decidió la introducción de clozapina con mejoría de los síntomas paranoides y remisión de las discinesias tardías de forma progresiva.

Durante el ingreso, se realizó con él un proyecto de Rehabilitación Comunitaria marcándose como objetivo la integración laboral y social del paciente.

Al alta de la Unidad, acudió a un taller prelaboral que superó con buen rendimiento. Actualmente, el paciente realiza tratamiento con clozapina 400 mg/día y no presenta discinesias.

Trabaja en un Centro especial de trabajo y vive con su pareja en un piso.

CONCLUSIÓN

Desde que a principios de los años 90 se iniciase la comercialización de los nuevos antipsicóticos, han sido varios los estudios realizados para comprobar la incidencia o la prevalencia de los trastornos del movimiento.

En cuanto a la discinesia tardía, se ha observado una disminución de la prevalencia aunque no una desaparición completa de este efecto secundario[4,5].

Una vez establecida una discinesia tardía, no existe un tratamiento único y eficaz. Desde hace unos años se orientan algunos antipsicóticos como eficaces tanto para los síntomas psicóticos como para las discinesias.

Clozapina se ha descrito como eficaz para las discinesias tardías preexistentes y para las distonías tardías.

Se ha informado también que la fisostigimina, el cloruro de colina, la lecitina y el deanol (dimetilaminoetanol) pueden mejorar los síntomas. Pero los resultados fueron confusos y poco satisfactorios[6].

Siguiendo las guías clínicas de la APA para el tratamiento de las discinesias tardías, se recomienda la supresión de la medicación únicamente en aquellos casos en que el paciente esté estable o con pocos síntomas residuales. Entre las varias opciones está la reducción de la dosis o el cambio hacia una de los nuevos antipsicóticos atípicos. Con frecuencia ello dará lugar a una reducción o remisión de la discinesia tardía.

En algunos pacientes puede producirse un aumento inicial de los síntomas tras la supresión del tratamiento o la reducción de la dosis (discinesia de abstinencia) tal como ocurrió en nuestro paciente en el momento de la supresión del zuclopentixol.

Si la supresión de la medicación o la reducción de la dosis no produce una mejoría sustancial de los síntomas en un plazo de 6 a 12 meses, deben evaluarse la gravedad y el grado de las molestias.

Se han realizado varios estudios para valorar la eficacia de la clozapina para el control de los movimientos anormales. A pesar de que ninguno de los estudios tuvo un diseño adecuadamente controlado, el paso a clozapina constituye la opción terapéutica preferida[7].

La presencia de discinesia tardía supone un obstáculo añadido para la difícil rehabilitación socio-laboral del enfermo mental[8].

Merece la pena recalcar que la discinesia puede aparecer cuando el paciente ha logrado una remisión en la sintomatología esquizofrénica. Es muy importante considerar que el rechazo originado por los trastornos del movimiento constituye una dificultad añadida al proceso de rehabilitación.

En nuestro caso, se observa cómo la clozapina es eficaz tanto con la clínica psicótica como con el trastorno del movimiento. Además, se trata de un paciente que una vez superado este trastorno, pudo realizar un proyecto rehabilitador y ha conseguido llevar una vida normalizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sadock BJ. Sadock VA. Sinopsis de Psiquiatria. 9ª ed. Barcelona: Waverly hispanica; 2004.
2. Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia prevalence and risk factors 1959 to 1979. Arch Gen Psychiatry. 1982; 39: 473-481.
3. Friedman JH. Historical perspective on movement disorders. J Clin Psychiatry. 2004; 65 (supl 9): 3-8.
4. Kane JM. Tardive dyskinesia rates with atypical antipsychotics in adults: Prevalence and Incidence. J Clin Psychiatry. 2004;65 (suppl9):16-20.
5. Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: A systematic review of 1-year studies. Am J Psychiatry. 2004; 161:414-425.

6. Soler Insa P, Gascón Barrachina J. Efectos secundarios e indeseables. En: Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales. 3ª ed. Barcelona: Ars Médica; 2005. p. 631-641.

7. American Psychiatric Association. Guia clínica para el tratamiento de la esquizofrenia. En: Guías clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos. Barcelona: Ars Médica 2003. p. 491-570.

8. Boumans CE, De Mooij K, Koch P, Van't Hof M, Zitman F. Is the social acceptability of psychiatric patients decreased by orofacial dyskinesia ? Schizophr Bull. 1994; 20:339-44.

9. Simpson G, Lee JH, Shrivastava RK. Clozapine in tardive dyskinesias. Psychopharmacology (Berl). 1978; 56:75-80.

10. Tamminga CA, Thaker GK, Moran M, Kakigi T, Gao XM. Clozapine in tardive dyskinesia: observations from human and animal studies. J Clin Psychiatry. 1994; 55 (9 suppl. B):120-6.

11. Bassit DP, Louza Neto MR. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1998;248(4):209-11.

12. Modestin J, Stephan PL, Enri T, Umari T. Prevalence of extrapiramidal syndromes in psychiatric inpatients and the relationship of clozapine treatment to tardive dyskinesia. Schizophr Res. 2000;42:223-30.

13. Spivak B, Mester R, Abesgaus J, Wittenberg N, Adlersberg S, Gonen N, *et al.* Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia parkinsonism and chronic akathisia in schizophrenic patients. J Clin Psychiatry. 1997 Jul;58(7):318-22.

14. Llorca P, Chereau I, Bayle F-J, Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review. Eur Psychiatry. 2002;17:129-38.

Caso 3

Pérez Rodríguez B, Junquera Blanco A, Franco Lovaco B, Rodríguez Sanz A

El predominio de los síntomas motores en la enfermedad de Parkinson hace que se dé menos importancia a otras alteraciones que pueden ser tanto o más incapacitantes. Entre estos síntomas destacan los psiquiátricos. Las complicaciones psiquiátricas se pueden deber a la propia enfermedad o a los tratamientos farmacológicos empleados. Tras unos años de tratamiento dopaminérgico, las probabilidades de tener complicaciones psiquiátricas aumentan considerablemente debido a la acción del tratamiento.

En este caso se muestran alteraciones psiquiátricas de probable causa farmacológica.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 67 años derivada mediante traslado forzoso desde su domicilio al servicio de Urgencias del hospital para valoración de ingreso por ideación delirante con importante repercusión conductual.

La paciente refiere intensa angustia secundaria a la creencia de que su marido está manteniendo relaciones sexuales con la cuidadora del hogar y que esta tiene la intención de matarla, por lo que decide el despido hace una semana.

Presenta ideas de perjuicio que se han incrementado en los últimos meses y ha empezado a presentar intensas alteraciones de conducta.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: padre con enfermedad de Parkinson diagnosticado a los 70 años.

Antecedentes médico-quirúrgicos: enfermedad de Parkinson en estadio II de la clasificación Hoehn y Yahr. Insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores. Ciática crónica.

Mastectomía bilateral por cáncer de mama. Cirugía de cadera derecha por fractura tras caída.

Antecedentes psiquiátricos: trastorno de ideas delirantes en contexto de enfermedad de Parkinson.

Tratamiento previo: ropinirol, levodopa-carbidopa-entacapona, quetiapina.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientada en persona, tiempo y espacio. Abordable y colaboradora. Leve disartria y somnolencia. Aspecto cuidado. Contacto adecuado. Fallos mnésicos referidos. No aparentes signos o síntomas de intoxicación o abstinencia a tóxicos. Discurso espontáneo, fluido, con tendencia a la circunstancialidad y prolijo, bien estructurado, globalmente coherente, centrado en relatar ideas delirantes de perjuicio y persecución con importante repercusión afectiva y conductual.

Interpretaciones delirantes. Afecto con predominio de la irritabilidad. No ideación autolítica ni ideas de muerte. Juicio de realidad alterado.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Discinesias axiales y en miembros inferiores con ansiedad asociada.

No rigidez, no bradicinesia. No temblor. Marcha con andador. No festinación ni bloqueos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica sanguínea, sedimento de orina, análisis de tóxicos en orina: sin alteraciones significativas.

TC craneal: sin alteraciones reseñables.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno delirante crónico en paciente con diagnóstico de enfermedad de Parkinson de etiología multifactorial. (Tratamiento con fármacos agonistas dopaminérgicos. Deterioro cognitivo leve. Fragilidad psicológica por conflictiva familiar y enfermedad de Parkinson).

Discinesias incapacitantes de probable causa farmacológica.

TRATAMIENTO

Clozapina 225 mg/día, brotizolam 0,125 mg, si insomnio, rasagilina 1 mg/día, levodopa, entacapona, carbidopa 1.000 mg/día.

CONCLUSIÓN

La psicosis constituye el problema psiquiátrico más comúnmente relacionado con el tratamiento dopaminérgico. Se manifiesta con ideas delirantes y alucinaciones de predominio visual que pueden asociarse a un síndrome confusional con alteración de la conciencia, déficit grave de la atención, orientación, memoria, razonamiento, trastorno del sueño y agitación.

Se presenta de forma episódica y reversible. Existen algunos factores como alteraciones psiquiátricas previas, parkinsonismo posencefalítico o demencia que aumentan el riesgo de padecer trastornos psicóticos.

Todos los fármacos utilizados para el trastorno motor de la enfermedad de Parkinson pueden dar lugar a psicosis. Se incluyen no sólo los dopaminérgicos sino también la rasagilina, la amantadina y los anticolinérgicos.

La edad, las altas dosis de fármacos y la politerapia, favorecen la aparición de psicosis como ocurre en el caso de la paciente presentada en este caso clínico.

La supresión del agonista de la dopamina, ropinirol, así como la introducción de clozapina como tratamiento principal, condujeron a una resolución de los síntomas psicóticos y de las alteraciones conductuales que, hasta entonces, se habían mostrado resistentes a tratamientos previos.

BIBLIOGRAFÍA

- Seubert-Ravelo AN, Yáñez-Téllez MªG. El cuadro neurocognitivo y neuropsiquiátrico de la enfermedad de Parkinson. Revista Mexicana de Neurociencia. 2016.
- Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology and Management. Drugs. 2016.
- Lenka A, Arumugham SS, Christopher R, Pal PK. Genetic substrates of psychosis in patients with Parkinson's disease: A critical review. Journal of the Neurological Sciences. 2016.
- Cooney JW, Stacy M. Neuropsychiatric Issues in Parkinson's Disease. Current Neurology and Neuroscience Reports. 2016.

Caso 4

García Albea J, Alberdi Páramo I

DESCRIPCIÓN

MOTIVO DE CONSULTA

Mujer de 56 años ingresa en Psiquiatría por alteraciones de conducta y movimientos anormales.

ANTECEDENTES

La paciente está diagnosticada de trastorno de ideas delirantes desde hace dos años así como discapacidad intelectual leve por encefalopatía perinatal.

En 2014, comenzó tratamiento ambulatorio en Psiquiatría por ideación delirante litigante y paranoide, pautando tratamiento con risperidona hasta 6 mg.

Hasta ese momento, la paciente llevaba una vida relativamente estable, vivía con sus padres con los que mantiene una enorme dependencia emocional y económica. Nunca ha trabajado debido a las limitaciones intelectuales, no llegando a concluir el graduado escolar.

Es muy retraída y desconfiada. Su único círculo social es su familia (padres y dos hermanos, ella es la menor), con altas dificultades para introducir nuevas amistades. Ha realizado distintos cursos de formación pero tiende al abandono de los mismos sin llegar a realizar ninguna actividad remunerada.

Con el inicio del tratamiento con risperidona, se consigue distanciar las ideas delirantes y la paciente se muestra mucho más tranquila, normalizando nuevamente su vida.

A los 8 meses de tratamiento y dada la buena evolución clínica, se decide disminuir paulatinamente la dosis de risperidona hasta 3 mg.

Progresivamente la paciente comienza con movimientos de la lengua involuntarios, descoordinados y sin una finalidad aparente, que van aumentando en intensidad afectando a la masticación y al habla. Se suman movimientos coreicos y mioclonias. El cuadro es catalogado como discinesia tardía y se decide retirar por completo la risperidona e iniciar tratamiento con multitud de fármacos en los meses posteriores: olanzapina, diazepam, biperideno, quetiapina, valproico y L-Dopa, consiguiendo escasa mejoría por lo que se decide ingresar en la Unidad de Agudos para extensión del estudio.

En el momento del ingreso, la paciente había perdido casi 8 kg de peso, sufría multitud de movimientos mioclónicos, coreicos, temblores y manierismos.

Su tratamiento en dicho momento consistía en 6 mg de clonazepam al día, divididos en 3 tomas y 200 mg de quetiapina.

TESTS

- RMN: sin hallazgos patológicos.
- EEG: normal.
- Serología negativa para VIH, VHB, VHC y lúes.
- Analítica completa normal (perfil hepático, tiroideo y renal).
- Bioquímica normal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En este caso clínico, el diagnóstico diferencial lo marca la variedad de movimientos anormales que presenta la paciente al ingreso por lo que nos planteamos que pudiera padecer:

- Acatisia: la paciente no presentaba sensación de intranquilidad ni inquietud.
- Distonia: pero en nuestro caso los movimientos son cambiantes, rápidos y no hay posturas anómalas mantenidas en el tiempo.
- TICs complejos: el cuadro no mejora con el tratamiento no tiene componente bucofonatorio y no presenta refuerzo de los movimientos tras la inhibición.
- Corea de Huntington: ni la edad de la paciente es la habitual para la enfermedad ni la buena respuesta al tratamiento.

El diagnóstico final es de discinesia tardía en paciente con trastorno de ideas delirantes de base y retraso mental leve.

TRATAMIENTO

Se decide retirar paulatinamente quetiapina y clonazepam e ir introduciendo dosis bajas de clozapina (12, 5 mg) con una subida muy lenta hasta 50 mg día, repartidos en dos tomas y la sustitución de clonazepam por 30 mg de diazepam, repartidos en 3 tomas.

La paciente inicia una clara mejoría del cuadro clínico con dosis de 25 mg de clozapina que aún es más evidente con 50 mg/día.

La subida de la dosis del fármaco se produjo a razón de 12, 5 mg cada 10 días. Existe una franca disminución de los movimientos, desapareciendo por completo las mioclonías y los temblores, siendo capaz de comer y hablar correctamente, manteniendo únicamente movimientos leves de chupeteo con protusión parcial de la lengua que no le impiden realizar sus actividades básicas.

EVOLUCIÓN

En el momento actual, el tratamiento con el que la paciente permanece estable es: clozapina 25 mg, 2 comprimidos en desayuno y 2 comprimidos en cena, diazepam 10 mg cada 8 horas.

Han pasado 12 meses del ingreso, la mejoría se mantiene e incluso se merman aún más los movimientos.

Ha recuperado el peso perdido, no ha vuelto a presentar alteraciones de conducta del tipo heteroagresivo y las ideas delirantes se mantienen encapsuladas.

CONCLUSIÓN

Las DT se definen como la presencia de al menos un movimiento anormal de intensidad media o dos movimientos de intensidad ligera después de la administración de un tratamiento con neuroléptico, durante un período de 3 meses, como mínimo, en ausencia de cualquier otra razón para explicar estos movimientos.

Se trata de un problema clínico importante que parece que ha pasado al olvido por el uso de nuevos antipsicóticos pero no es así ya que siguen siendo las complicaciones más frecuentes encontradas con el uso de estos fármacos.

En el caso que presentamos, la paciente tiene factores de riesgo para padecer una DT que son la edad (56 años), el género femenino y el hecho de haber padecido una encefalopatía perinatal.

Ante un caso de DT, la tendencia habitual del clínico es la retirada o la reducción de la dosis de fármaco siendo, en muchos casos, el motivo de aparición de los movimientos y/o empeoramiento de los mismos.

Conviene tener en cuenta este tipo de trastornos y no pensar que están abolidos ya que son frecuente causa de invalidez y, hasta la fecha, no existe un tratamiento efectivo, por lo que urge un adecuado conocimiento de sus factores de riesgo, fisiopatología y manejo para minimizar el impacto en la calidad de vida del paciente afectado.

Clozapina sigue siendo uno de los fármacos de elección en el tratamiento de las DT y de los síntomas extrapiramidales en general, causados por el uso de antipsicóticos. La dosis necesaria para el control de dicha sintomatología es baja, por lo que los pacientes no suelen presentar efectos adversos, es un fármaco bien tolerado.

BIBLIOGRAFÍA

- Spivak B, Mester R, Abesgaus J, Wittenberg N, Adlersberg S, Gonen N, *et al.* Clozapine treatment for neuroleptic-induced tardive dyskinesia parkinsonism and chronic akathisia in schizophrenic patients. J Clin Psychiatry 1997; 58: 318-322.
- Small JG, Milstein V, Marhenke JD, Hall DD, Kellams JJ. Treatment outcome with clozapine in tardive dyskinesia neuroleptic sensitivity and treatment-resistant psychosis. J Clin Psychiatry 1987; 48: 263-267.
- Lykouras L, Yannakis R, Hatzimanolis J, Christodoulou GN. Two cases of risperidone-induced tardive dyskinesia and a review of the literature. Eur Psychiatry 1999;14:245- 7.

Caso 5

Montes Reula L, Saiz García H

DESCRIPCIÓN

Se trata de una mujer de 72 años casada, sin hijos, que reside con su marido. Se encuentra diagnosticada de enfermedad de Parkinson desde hace 12 años en los que ha seguido un tratamiento con Neurología.

ANTECEDENTES

Ha llevado diferentes tratamientos hasta la actualidad, encontrándose desde hace dos años con levodopa en perfusión. Tiene una infusión intraduodenal de levodopa (perfusor levodopa al duodeno de forma continua mediante una gastrostomía).

A nivel motor, en las últimas exploraciones realizadas refiere pérdida de movilidad, con fenómenos *on/off* importantes. En la exploración presenta parcial rigidez axial 1/4 ESD 2/4 ESI 1/4 EID 2/4. Acude deambulando de forma autónoma, camina con ligero acortamiento del paso, con arrastre de extremidad derecha. No festinación ni imantación, braceo escaso pero presente. No rigidez, escasa bradicinesia con predominio en mano derecha.

Lenguaje espontáneo normal, no alteración en memoria. Pares craneales sin alteración.

El tratamiento cuando inicia el cuadro psicótico es: levodopa-carbidopa con 2 bombas: diurna (matutina 2 5, continua 5 3 y extra 3) y nocturna (continua 4, extra 0 matutina 0), pramipexol 1,05 mg (1-0-0) y comprimidos de levodopa/benserazida 200 mg/50 mg, ocasionalmente.

INICIO DE CUADRO PSICÓTICO

La paciente presenta antecedentes en Salud Mental, en consultas ambulatorias, por episodio depresivo de 2013 a 2014. Diagnosticada de trastorno depresivo recurrente, en tratamiento con sertralina, trazodona y bupropión con evolución tórpida. Posterior a este episodio, la paciente se recuperó manteniendo la estabilidad afectiva.

El cuadro psicótico se inicia con alucinaciones floridas, inicialmente visuales y cenestésicas. Comenta ver personas o bichos, o ver como la puerta es de un color diferente al habitual. Refiere tener la sensación de tener grasa en el cuero cabelludo y en la cara, debajo de las cejas. En la consulta presentaba pequeñas heridas en los dedos de la mano, debido a los intentos de sacarse la grasa que tiene (se nota grasa en el cuero cabelludo, la cara y todo el cuerpo “la lengua me saca grasa”).

Además, refiere ver y sentir insectos en las uñas de los pies. Ha acudido a su médico de Atención Primaria en dos ocasiones y ha intentado cortarse más las uñas (produciéndose pequeñas heridas), en un intento de eliminar estos insectos. También explica cómo se quita unos “hilos o tubitos que tengo en las manos”.

En alguna ocasión, llegó a comentar un incremento del volumen abdominal, así como tendencia al estreñimiento, afirmando haber visto en las heces salir la medicación.

Posteriormente, ha presentado alucinaciones auditivas. Refiere escuchar a los vecinos hablar de ella insultándola y leer un diario sobre ella “aunque yo nunca he escrito ninguno”. La paciente lo vive con elevado nivel de angustia y se observa una importante repercusión tanto en el ánimo como en la conducta de la paciente, que les responde gritando desde su apartamento con importantes conflictos debido a ello. De forma gradual ha desarrollado un delirio de perjuicio centrado en los vecinos parcialmente estructurado. La paciente se encuentra todo el tiempo pendiente de estas voces y contestando cuando su nivel de angustia es intenso.

En ningún momento de la entrevista la paciente realiza crítica de los síntomas descritos con alteración del criterio de realidad.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

La paciente se encuentra consciente y orientada. Colaboradora con tinte suspicaz. Ligera irritabilidad. Angustia psicótica. Afectación anímica reactiva a alteración sensoperceptiva.

Presenta una parcial inquietud psicomotora. Sin disforia ni fluctuaciones del estado de ánimo y congruente con la ideación delirante. Su discurso es fluido, con tendencia a la aceleración. Informativo. Verbaliza alucinaciones cenestésicas como sentir grasa por su cuerpo, así como percepciones visuales. Presencia de alucinaciones auditivas con importante repercusión. Esto ha llevado a la elaboración progresiva de una ideación delirante de perjuicio centrada en los vecinos, con nula crítica.

Juicio de realidad alterado. Sueño fragmentado debido a la situación de alerta secundaria a percepción de vigilancia. Estilo de vida cada vez más empobrecido, con parcial aislamiento social porque toda su atención se centra en los vecinos y en las percepciones alteradas que presenta.

Valoración cognitiva

- Mini Mental State Examination (MMSE), puntuación directa (Máx. 30): 30.

  Puntos de corte: ≥ 27: normal; ≤ 24: sospecha patológica (17-18: analfabetos; 20-21: analfabetos funcionales; 23-24: estudios primarios o más).

  Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale (PD-CRS). Puntuaciones: subcortical (60 9±16 5): 72; cortical (27 9±4 4): 29; total (88 7±19 8): 101.

  Memoria verbal inmediata (evocación libre): 8; denominación por confrontación: 19; Atención mantenida: 10; working memory: 7; dibujo espontáneo de un reloj: 9; copia de un reloj: 10; memoria verbal diferida (evocación libre): 6; fluencia verbal alternante: 16; fluencia verbal de acción: 16.

- Funciones ejecutivas. Trail Making Test: Test A: 54", 41-59 (centil); Test B: 247", con 3 errores 6-10 (centil).

  Memoria. Test de Dígitos: Dígitos directos (máx. 9): 6, 82-89 (centil) y dígitos inversos (máx. 8): 4, 72-81 (centil).

- Test Barcelona revisado (subtest de memoria de textos): Texto inmediato libre (máx. 23): 15, 80 (centil); texto inmediato con claves (máx. 23): 20, 90 (centil); texto demorado libre (máx. 23): 16.5, 80 (centil); texto demorado con claves (máx. 23): 19, 80 (centil).

- Escala IDDD. Cuidado personal: 17; actividades complejas: 20; puntuación total: 37.

La exploración neuropsicológica efectuada no muestra datos de deterioro cognitivo. Las puntuaciones en todos los test se encuentran dentro del rango de la normalidad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Tras realizar las evaluaciones, así como entrevistas con la paciente, se realiza el diagnóstico de trastorno psicótico secundario a medicación antiparkinsoniana.

TRATAMIENTO

Debido a estos síntomas psicóticos presentados (pudiendo observar efectos psicóticos dopaminomiméticos) se reduce la levodopa y se añade neuroléptico. Se le quita la bomba de levodopa de la noche y se deja solo la de la mañana (de 1-0-1 anterior a 1-0-0 actualmente). Se inicia, en primer lugar, tratamiento con quetiapina, dado que la paciente se niega de forma rotunda a realizar controles analíticos seriados por su miedo a las agujas, descartando iniciar tratamiento con clozapina. Se inicia dosis de 50 mg hasta 300 mg, sin llegar a remitir la clínica psicótica. La paciente verbaliza quejas de excesiva sedación como efecto secundario.

Es preciso realizar un ingreso en una Unidad Hospitalaria Psiquiátrica para tratar los síntomas activos psicóticos porque la mejoría era parcial y la mala tolerancia persistía con lo que se decidió realizar un cambio farmacológico. La paciente verbalizaba presencia de sintomatología delirante de perjuicio, así como alucinaciones auditivas y visuales en su domicilio, de las que realizaba crítica parcial y con marcada repercusión vivencial.

Se inició clozapina 25 mg al día con buena tolerancia por lo que se aumentó a 50 mg al día. La clínica fue remitiendo de forma progresiva, realizando una crítica elaborada y verbalizando su sorpresa al haber pensado que los vecinos iban en su contra. La evolución fue satisfactoria, no observando empeoramiento de clínica motora tras introducción de clozapina. Este fármaco había logrado la remisión sintomatológica que causaba importante repercusión vivencial sin empeorar su enfermedad motora de base. Debido a esta progresión positiva se planteó con su marido mantener el tratamiento en el domicilio con controles periódicos por Psiquiatría y Neurología.

Tratamiento al alta: citalopram 10 mg (1-0-0), mirtazapina 15 mg (0-0-1), clozapina 25 mg (0-0-1) y levodopa-carbidopa 20/5 mg/ml: matutina 7 ml; dosis continua: 4 ml; dosis extra 2,5 ml.

CONCLUSIÓN

La presencia de síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson se asocia con: altas dosis mantenidas de antiparkinsonianos, pacientes de mayor edad (en las fases evolutivas avanzadas de la enfermedad), en aquellos pacientes que presentan deterioro cognitivo previo, alteraciones visuoauditivas, trastornos de sueño, comorbilidad concomitante y polimedicación.

Las cifras de incidencia de las psicosis en la enfermedad de Parkinson son muy dispares y varían entre los diferentes estudios. Se asocia con un gran incremento de la morbimortalidad de la carga socioeconómica y de la institucionalización.

En el desarrollo de la psicosis se han visto implicados tanto el desequilibrio serotoninérgico/dopaminérgico como el déficit colinérgico. Lo más característico es que los cuadros psicóticos acontezcan tras varios años de tratamiento antiparkinsoniano aunque se ha descrito la aparición precoz (de días a semanas) tras instaurar dicho tratamiento.

Los más habituales son las alucinaciones visuales complejas. La mayoría son pacientes de más edad, con mayor duración de la enfermedad, mayor afectación motora, más síntomas depresivos, mayor deterioro cognitivo, más somnolencia diurna e historia previa de patología ocular.

El tratamiento de las alteraciones en la esfera psicótica es complejo. Se suele comenzar con la reducción o retirada de los fármacos antiparkinsonianos que posean una relación riesgo/beneficio desfavorable con respecto a los efectos secundarios cognitivos frente a la eficacia antiparkinsoniana (como amantadina o anticolinérgicos) y, en caso de no ser suficiente con esta medida, retirar los agonistas dopaminérgicos antes que la levodopa. Esto en ocasiones puede producir un empeoramiento de la situación funcional motora.

Los fármacos antipsicóticos clásicos, por su carácter antagonista de los receptores dopaminérgicos D2 están contraindicados. Deben utilizarse los antipsicóticos atípicos, que actúan preferentemente sobre los receptores 5-HT, determinando un menor bloqueo de los receptores D2 que los fármacos clásicos.

En la actualidad, la clozapina es el único fármaco con una eficacia antipsicótica demostrada que no causa un empeoramiento motor. Sin embargo, por los efectos secundarios o controles analíticos algunos especialistas retrasan su introducción o incluso a veces los propios pacientes se niegan a realizar estos controles seriados lo que dificulta su tratamiento.

Las opciones de tratamiento hasta el momento conocidas se limitan a dos tipos de antipsicóticos que, en comparación con otros, evitan el empeoramiento a nivel motor. La quetiapina se suele utilizar también en primera línea a pesar de que algunos estudios reflejan su menor eficacia. Puede producir una mejoría de los síntomas, aunque suelen ser necesarias dosis elevadas (más de 100 mg/día) y, por tanto, su beneficio se ve ensombrecido por un empeoramiento motor y de síntomas adversos.

La clozapina en los diferentes estudios realizados se ha observado su eficacia sin empeorar de forma importante la parte motora. En algunos casos la combinación de TEC y clozapina puede ser otra opción de tratamiento si no han presentado buena respuesta a la clozapina en monoterapia.

Desde hace un año, ha surgido un nuevo fármaco pimavanserina. Es un fármaco que no actúa en la dopamina sino en receptores de serotonina. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de acción de la pimavanserina, se ha teorizado una combinación de actividad agonista y antagonista en los receptores de la serotonina 2A (5-HT2A) y, en menor medida, en los receptores 5-HT2C. Es una opción de tratamiento a valorar porque no empeora los síntomas motores y no causa sedación. Ha sido recientemente aprobada por la FDA para el tratamiento de alucinaciones y delirios asociados a Parkinson. La eficacia está en periodo de estudio.

Debido al mecanismo de acción, hay que tener cuidado con los efectos secundarios a nivel cardiológico. Puede provocar la prolongación de intervalo QT y está contraindicado en pacientes con aumento del QT o fármacos asociados que puedan alterar este intervalo. Por ello, es necesario realizar estudios de monitorización para asegurar la eficacia y seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Divac N, Stojanović R, Savić Vujović K, Medić B, Damjanović A, Prostran M. The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. Behav Neurol. Hindawi Limited; 2016;2016:4938154.
2. Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE, Ensom MHH. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy Used for Parkinson's Disease Psychosis. Ann Pharmacother. 2017 Aug 6;51(8):682–95.
3. Samudra N, Patel N, Womack KB, Khemani P, Chitnis S. Psychosis in Parkinson Disease: A Review of Etiology, Phenomenology, and Management. Drugs Aging. 2016 Dec 9;33(12):855–63.
4. Chang A, Fox SH. Psychosis in Parkinson's Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. Drugs [Internet]. 2016 Jul 16 [cited 2018 Jan 4];76(11):1093–118. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27312429.
5. Aarsland D, Kramberger MG. Neuropsychiatric Symptoms in Parkinson's Disease. Korczyn AD, Reichmann H, Chaudhuri KR, editors. J Parkinsons Dis. 2015 Sep 14;5(3):659–67.
6. Fredericks D, Norton JC, Atchison C, Schoenhaus R, Pill MW. Parkinson's disease and Parkinson's disease psychosis: a perspective on the challenges, treatments, and economic burden. Am J Manag Care. 2017 Apr;23(5 Suppl):S83–92.
7. Cruz MP. Pimavanserin (Nuplazid): A Treatment for Hallucinations and Delusions Associated With Parkinson's Disease. P T. 2017 Jun;42(6):368–71.
8. Yuan M, Sperry L, Malhado-Chang N, Duffy A, Wheelock V, Farias S, *et al.* Atypical antipsychotic therapy in Parkinson's disease psychosis: A retrospective study. Brain Behav. Wiley-Blackwell; 2017 Jun;7(6):e00639.

Caso 6

Bruguera P, García-Rizo C

DESCRIPCIÓN

Varón de 19 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide de dos años de evolución.

ANTECEDENTES

Antecedentes médicos: sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos conocidos.

Antecedentes psiquiátricos: debutó con un primer episodio psicótico a los 17 años que requirió ingreso en la unidad de psiquiatría infanto-juvenil de nuestro hospital. Presentó una buena respuesta al tratamiento con risperidona, que posteriormente se sustituyó por palmitato de paliperidona por mal cumplimiento terapéutico.

Al año de tratamiento, el paciente comenzó a presentar alteraciones motoras de tipo discinético en la región orofacial y, posteriormente, distónico en la región paravertebral. Destacaba una postura distónica que inicialmente afectaba cuello y brazo derecho y que se fue extendiendo con componente axial, dificultando en este momento actividades básicas de la vida diaria y la movilización autónoma, por lo que requería de la ayuda de un caminador para mantenerse en pie y poder andar. En ocasiones, la limitación era tan importante, que el paciente tenía que usar una silla de ruedas para desplazarse. Por este motivo presentaba una gran dificultad para vincularse a dispositivos de régimen abierto por los problemas de movilidad, condicionando un aislamiento social muy acusado.

TESTS

EXPLORACIÓN FÍSICA

Destacaban unos espasmos distónicos de tronco, cervicales y miembros superiores. Los espasmos cervicales eran en rotación hacia la izquierda con antero/retro-colis. Limitación funcional muy importante. Presentaba también movimientos anormales, involuntarios y continuos de la musculatura orofacial.

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Vigil, orientado y euproséxico. Aspecto cuidado, contacto sintónico y actitud colaboradora. El discurso era fluido, coherente, sin contenidos delirantes. No alteraciones sensoperceptivas. Afecto reactivo, eutímico, cierta apatoabulia. Sueño y orexia conservados. No ideación autolítica. Aceptable conciencia de enfermedad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El paciente fue diagnosticado de Distonía Crónica Tardía cervical y torácica axial conocida como síndrome de Pisa (SP). Dichas alteraciones producían una discapacidad funcional muy importante.

TRATAMIENTO

Se ensayaron varios tratamientos como biperideno y tetrabenazina con escasa mejoría, el paciente presentaba una progresión de la patología motora. Por este motivo, se decide cambiar el tratamiento antipsicótico a

aripiprazol primero y, posteriormente, a olanzapina y se deriva al servicio de Neurología, quienes inician un tratamiento intramuscular con toxina botulínica. A pesar de realizar varias inyecciones, el paciente presenta mejoría parcial y solo temporal de sus alteraciones. Este proceso duró más de un año, durante el cual la actividad del paciente se reducía acudir a las visitas médicas y aislarse en el domicilio.

Finalmente, ante la ausencia de mejoría, los cambios de antipsicóticos y los tratamientos realizados, se decidió cambiar el tratamiento a clozapina, hasta dosis de 200 mg/día. De manera progresiva, el paciente experimentó una disminución de las distonías hasta su completa remisión y recuperación de la postura. Con esto, el paciente pudo reanudar actividad habitual para un chico de su edad y vincularse a dispositivos de reinserción laboral.

Actualmente, presenta una vida activa completamente autónoma acudiendo a taller prelaboral con buena adaptación.

CONCLUSIÓN

Presentamos un caso clínico de un SP secundario al uso de psicofármacos. El SP es una postura distónica anormal del tronco, en el que existe una inclinación lateral con algún grado de rotación axial. Fue descrito en 1972 por Ekbom, como efecto secundario al tratamiento con antipsicóticos. Se han descrito múltiples fármacos como posibles causantes, con especial implicación aquellos que actúan en las vías dopaminérgicas.

A parte de las causas farmacológicas, el SP puede presentarse en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson, Alzheimer e hidrocefalia normotensiva, siendo los restantes idiopáticos. A pesar de que no se conoce la fisiopatología del SP, se supone que existe un desequilibrio entre dopamina y acetilcolina. El tratamiento depende de la causa de base.

En nuestro caso, se interpreta el SP como una forma extrema de extrapiramidalismo y se trata como otras distonías secundarias al uso de antipsicóticos. Ante la falta de respuesta a los tratamientos habituales se planteó un cambio de antipsicótico. La clozapina presenta menor incidencia de sintomatología extrapiramidal, en general, y de discinesia tardía en particular que la mayoría de antipsicóticos típicos y atípicos. Esto se explica por una menor afinidad por los receptores D2, así como por su acción sobre los receptores D1, D3, D4, receptores anticolinérgicos, antihistamínicos y serotoninérgicos 5HT-2.

Se recomienda su uso en aquellos pacientes que presentan síntomas extrapiramidales con otros antipsicóticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Leon-Sarmiento FE, Pradilla G, Del Rosario Zambrano M. Primary and Reversible Pisa Syndrome in Juvenile Normal Pressure Hydrocephalus. Acta Neuropsychiatr. NIH Public Access; 2013 Feb 1;25(1):57–60.
- Méndez Guerrero A, Llamas S, Murcia FJ, Ruíz J. Acute Pisa Syndrome After Administration of a Single Dose of Mirtazapine. Clin Neuropharmacol. 2013;36(4):133–4.
- Michel SF, Oscar AC, Correa TES, Alejandro PL, Micheli F. Pisa Syndrome. Clin Neuropharmacol. 2015;38(4):135–40.
- Miller CH, Mohr F, Umbricht D, Woerner M, Fleischhacker WW, Lieberman JA. The prevalence of acute extrapyramidal signs and symptoms in patients treated with clozapine, risperidone, and conventional antipsychotics. J Clin Psychiatry. 1998 Feb;59(2):69–75.
- Tariot PN, Pendlebury W, Hamill R. Pisa Syndrome without Neuroleptic Exposure in a Patient with Dementia of the Alzheimer Type: A Follow-Up Report. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1997 Oct;10(3):130–130.
- Tarsy D, Baldessarini RJ, Tarazi FI. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. CNS Drugs. 2002;16(1):23–45.

Caso 7

Sánchez Blanco L, Martínez Antón MA

Algunos pacientes son extremadamente sensibles a los efectos extrapiramidales cuando reciben la dosis necesaria de neuroléptico para controlar los síntomas psicóticos. Además, los individuos con una mayor sensibilidad a estos efectos secundarios extrapiramidales, parecen ser más vulnerables a presentar discinesia tardía. El riesgo de síntomas extrapiramidales (SEP) y discinesia tardía es inferior con los fármacos de nueva generación. A propósito de esto último, se propone el siguiente caso clínico.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 70 años de edad.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: natural de Cantabria. Soltera y sin hijos. Es la menor de una familia de 4 hermanos sanos. Convive con uno de ellos desde hace más de 20 años tras el fallecimiento de sus padres. ATS de profesión, incapacitada desde el inicio de la enfermedad hace 25 años.

Antecedentes familiares: celotipia por rama materna.

Antecedentes médicos: destaca dislipemia en tratamiento hipolipemiante y colecistectomía realizada en 2004. Sin hábitos tóxicos.

Antecedentes psiquiátricos: diagnóstico de larga evolución de esquizofrenia desde los 45 años edad. Ha precisado dos ingresos hospitalarios. El primero de ellos a los 45 años, en el debut de la enfermedad y el segundo, a los 60 años por descompensación psicótica ante cambios en el tratamiento. Tras el último ingreso, la paciente mantuvo un seguimiento en consultas de Salud Mental, con síntomas residuales consistentes en alucinaciones auditivas con escasa repercusión.

Desde hace años, destaca sintomatología extrapiramidal grave y disquinesia tardía que han obligado a interrumpir tratamientos con neurolépticos previos e iniciar clozapina de forma gradual.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A pesar del buen control de los síntomas psicóticos en los últimos años, destaca la presencia de efectos secundarios extrapiramidales graves persistentes como; temblores, acatisia, distonías, contracturas musculares y discinesias tardías prominentes, con alteración de la marcha.

Como consecuencia de ello, la paciente presenta una pobre actividad funcional, con dificultades para prácticamente todo tipo de tareas cotidianas, con un notable nivel de dependencia que precisa ayuda y soporte asistencial para completar su propio aseo y cuidado personal.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ante la persistencia de los síntomas neurológicos, se plantea la realización de pruebas complementarias para completar el estudio.

En el TAC cerebral y la resonancia magnética craneal, se observan estructuras de tamaño y morfología dentro de los límites de la normalidad.

El electrocardiograma no muestra alteraciones.

Analítica general: bioquímica, hormonas tiroideas, serologías de VIH, Hep B y C, lúes. Todo dentro de los límites de la normalidad, a excepción de triglicéridos, colesterol total y LDL-c que se encuentran discretamente elevados. Cifras de prolactina en rango de normalidad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia de larga evolución. Después se confirmaría además: Diquinesias Tardías y distonía secundaria a neurolépticos.

TRATAMIENTO

Durante su evolución la paciente ha pasado por varias líneas terapéuticas. En los primeros años de enfermedad, estuvo en tratamiento con antipsicóticos convencionales (perfenazina, haloperidol y trifluoperazina). En los últimos años, constan varios agentes atípicos (olanzapina y risperidona) sin mejoría de los SEP y discinesias tardías, pese al tratamiento coadyuvante con fármacos correctores, como biperideno.

Ante la gravedad de los síntomas, se decide el cambio de tratamiento a clozapina. Ya con dosis bajas de clozapina (25 mg/día), la paciente había recuperado funcionalidad, se encontraba más ágil y apenas se apreciaban temblores. En las semanas consecutivas, se incrementó la dosis de clozapina en monoterapia (150 mg/día), con buena tolerancia y respuesta al tratamiento, sin otros efectos secundarios y cese completo de los síntomas neurológicos.

EVOLUCIÓN

La paciente ha llegado a adquirir una postura idiosincrásica, normalización de la marcha y psicomotricidad, con recuperación de la actividad, sin evidenciar descompensaciones psicopatológicas, manteniéndose libre de síntomas psicóticos, eutímica y realizando una vida totalmente normalizada e independiente.

En este caso, no se han encontrado hallazgos en pruebas de imagen que sugieran afectación en áreas cerebrales implicadas o una enfermedad de Parkinson puramente endógena. La resolución completa de los SEP y discinesias tardías tras el cambio a clozapina, orientan el diagnóstico hacia: disquinesias tardías y distonía secundaria a neurolépticos, además de la esquizofrenia residual ya descrita.

Actualmente, la paciente se encuentra libre de síntomas psicóticos, con una remisión completa de los síntomas neurológicos, habiendo alcanzado una recuperación funcional notable y una mejoría clínica muy significativa.

CONCLUSIÓN

Los efectos secundarios extrapiramidales y las discinesias tardías están ampliamente descritos en pacientes expuestos a antipsicóticos convencionales. La presencia de estos síntomas, sobre todo de forma aislada, sin otros agentes desencadenantes, obliga a realizar un estudio exhaustivo para descartar organicidad. La discinesia tardía, es producida por la administración a largo plazo de antipsicóticos convencionales y se cree

que está provocada por cambios en los receptores D2 de la vía nigroestriatal. Si el bloqueo de los receptores se retira lo suficientemente pronto, la disquinesia puede revertir. Sin embargo, después de mucho tiempo de tratamiento, los receptores D2 pueden no volver a la normalidad y provocar una disquinesia tardía irreversible, que persiste independientemente de que los antipsicóticos sean o no administrados.

Ante los síntomas extrapiramidales secundarios a neurolépticos, se recomienda el uso de un antipsicótico atípico, ya que estos reducen notablemente la aparición de efectos secundarios extrapiramidales.

Clozapina ha demostrado ser eficaz para reducir la discinesia tardía, además de ser uno de los fármacos con menor riesgo de efectos secundarios extrapiramidales.

En el caso expuesto, el empleo de clozapina ha supuesto un cambio drástico en la evolución clínica. La clara mejoría alcanzada tras el cambio de tratamiento en nuestra paciente, supone un ejemplo de ello, pudiendo ser de utilidad el uso de clozapina en otros pacientes con características similares.

BIBLIOGRAFÍA

- Stephen M, Stahl. Psicofarmacología esencial de Stahl. Cuarta Edición. Capítulo 5: Agente antipsicóticos pp 133-136; pp. 180-182.
- Kaplan & Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. Ciencias del comportamiento / Psiquiatría clínica. Decimoprimera Edición. Capítulo 7. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos pp. 318-321.
- Hazari N, Kate N, Grover S. Clozapine and tardive movement disorders: A review. Asian J Psychiatr. 2013 Dec;6(6):439–51.
- Correll CU, Leucht S, Kane JM. Lower Risk for Tardive Dyskinesia Associated With Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of 1-Year Studies. Am J Psychiatry. American Psychiatric Publishing; 2004 Mar 1;161(3):414–25.
- Llorca P-M, Chereau I, Bayle F-J, Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review. Eur Psychiatry. 2002 May;17(3):129–38.
- Bassitt DP, Louzã Neto MR. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 1998;248(4):209–11.

Caso 8

Pérez Álvarez C

DESCRIPCIÓN

Varón de 67 años que es derivado a Salud Mental por alucinaciones visuales en contexto de enfermedad de Parkinson.

ANTECEDENTES

Antecedentes médico-quirúrgicos: hiperplasia benigna de próstata, hipercolesterolemia, ictus isquémico en 2010 y enfermedad de Parkinson en tratamiento con levodopa desde hace 2 años. Intervenido hace más de 15 años de colecistectomía.

Antecedentes psiquiátricos: no tiene, ni personales ni familiares.

ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente está siendo tratado con carbidopa/levodopa 25/100 mg, clometiazol 192 mg, quetiapina 100 mg, simvastatina 20 mg, tamsulosina 0,4 mg, ácido acetilsalicílico 300 mg y omeprazol 20 mg.

Presenta, desde hace aproximadamente 9 meses, un síndrome alucinatorio visual (imágenes muy vívidas de insectos y personas) de predominio nocturno que va asociado a sueño fragmentado y pesadillas, experimentando esta sintomatología con intensa angustia. Por parte de Neurología, se ha pautado quetiapina (hasta 150 mg/día) y clometiazol (2 comprimidos por la noche) sin obtener mejoría.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Paciente consciente, alerta y bien orientado. Actitud colaboradora en la entrevista, no suspicacia. Lenguaje escaso pero coherente. Bajo ánimo y apatía, sin llegar a objetivarse clínica afectiva mayor.

Labilidad emocional, se angustia al hablar de las alteraciones sensoperceptivas. No ideación autolítica activa ni pasiva.

Insomnio de mantenimiento, pesadillas. Miedo inespecífico a que alguien pueda dañarle, sin llegar a constituir una ideación delirante estructurada. Alucinaciones visuales complejas. *Insight* parcial.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemogramas (inicial y periódicos): sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El paciente fue diagnosticado de Alucinosis orgánica (F06.0 de CIE-10).

TRATAMIENTO

En un primer momento se retiró quetiapina debido a su falta de efectividad y se introdujo olanzapina 5 mg.

En la siguiente cita, olanzapina tuvo que ser retirada por mala tolerabilidad, además de persistencia de las alucinaciones y síntomas asociados a estas.

Tras comprobar la ausencia de alteraciones hematológicas, se decidió iniciar clozapina a dosis bajas, comenzando por 12,5 mg/día.

Sin llegar a aumentar más la dosis, se produjo una espectacular mejoría con desaparición de las alucinaciones visuales y de las alteraciones del sueño.

EVOLUCIÓN

Durante casi 6 meses, el paciente permaneció asintomático y los controles analíticos no mostraron alteraciones en el hemograma (niveles de clozapina 23 ng/ml y norclozapina 16 ng/ml -realizado con pauta de 12,5 mg/día de clozapina-).

Pero, después, sin un desencadenante claro, se produjo una recaída.

Reaparecieron las alucinaciones visuales acompañadas de intensa angustia y con afectación del sueño y de las actividades diarias.

Se aumentó la dosis de clozapina a 25 mg y rápidamente volvieron a controlarse los síntomas.

CONCLUSIÓN

En hasta un 50% de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson aparecen síntomas psicóticos en algún momento de su evolución.

La patogenia de estos síntomas es compleja aunque, sin duda, las medicaciones dopaminérgicas son un factor importante.

El espectro clínico puede variar desde ilusiones o alucinaciones visuales con crítica conservada hasta delirios y psicosis alucinatorias. Las alucinaciones son, generalmente, visuales, bien formadas de imágenes complejas o situaciones concretas.

Para el tratamiento de estos síntomas se utilizan fundamentalmente los antipsicóticos atípicos clozapina y quetiapina.

Clozapina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas psicóticos en este tipo de pacientes en varios estudios controlados, incluso a dosis mínimas (hasta 10 veces más bajas que las utilizadas en esquizofrenia). Se ha comprobado que dosis entre 6,25-12,5 y 50-75 mg/día pueden ser suficientes para controlar los síntomas psicóticos o alucinatorios con escaso riesgo de empeoramiento de los síntomas motores propios de la enfermedad de Parkinson.

Algunos estudios recomiendan niveles de entre 15 y 140 ng/dl para conseguir efectividad, minimizando los potenciales efectos adversos.

En la práctica clínica habitual se suele iniciar, en primer lugar, el tratamiento con quetiapina, debido al riesgo de agranulocitosis asociado a clozapina y a los controles semanales necesarios. Sin embargo, las evidencias sobre la eficacia de quetiapina son más escasas y el riesgo de empeoramiento de los síntomas motores es más elevado que con clozapina.

BIBLIOGRAFÍA

- Divac N, Stojanović R, Savić Vujović K, Medić B, Damjanović A, Prostran M. The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. Behav Neurol. 2016;2016:4938154.
- Thomas AA, Friedman JH. Current use of clozapine in Parkinson disease and related disorders. Clin Neuropharmacol. 2010 Jan-Feb;33(1):14-6.
- Lutz UC, Sirfy A, Wiatr G, Altpass D, Farger G, Gasser T, Karle KN, Batra A. Clozapine serum concentrations in dopamimetic psychosis in Parkinson's disease and related disorders. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Dec;70(12):1471-6.
- Kulisevskya J, Luquin MR. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II. Neurologia. 2013;28:558-83.

Caso 9

Porta Olivares O, Arnaiz de las Revillas Almajano F, Abejas Díez D, Gómez Gómez D, Colon López de Dicastillo A

DESCRIPCIÓN

MOTIVO DE CONSULTA

Paciente varón de 57 años, acude a Urgencias de un hospital de tercer nivel por alteraciones conductuales.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: vive con su mujer y tiene un hijo de 30 años independizado. Trabajó en la hostelería hasta que fue incapacitado por deterioro funcional en relación con enfermedad de Parkinson (EP).

Antecedentes psiquiátricos: el paciente no presenta antecedentes psiquiátricos personales ni familiares de interés. No se le conocen hábitos tóxicos.

Diagnosticado de EP hace 10 años, en tratamiento con levodopa/carbidopa desde hace 4, actualmente con una dosis total de 300 mg/día de levodopa.

El paciente es derivado al servicio de Urgencias remitido desde la consulta de Neurología para valoración por Psiquiatría.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Desde hace unas semanas, su familia le nota irascible, suspicaz, comenta sentirse vigilado por sus vecinos y escucha como hablan de él a través de las paredes.

Dicha sintomatología es egosintónica con una gran repercusión emocional por parte del paciente que se encuentra en estado de hiperalerta continuo, afectando a sus horas del sueño y con presencia de alteraciones conductuales como cerrar puertas y persianas de su domicilio, mostrarse agresivo con alguno de sus vecinos e incluso, llevar consigo el arma de caza que posee.

Al ser valorado en el servicio de Urgencias, se decide realizar un ingreso involuntario en la Unidad de Psiquiatría, dado el difícil manejo en el domicilio y las conductas peligrosas tanto para la integridad física del paciente como para la de la gente de su entorno.

No factores desencadenantes aparentes.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Durante su estancia en la planta de hospitalización de Psiquiatría se realiza una anamnesis por aparatos y exploración física completa sin signos ni síntomas destacables, a excepción de hipomimia facial, una discreta rigidez en rueda dentada y una marcha con disminución del braceo y pasos cortos, compatible con su EP ya conocida.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se solicita un estudio analítico exhaustivo con hemograma, bioquímica sanguínea incluyendo iones (sodio, potasio, calcio, fosforo y magnesio), urea, creatinina, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, además de elemental, y sedimento de orina, no encontrándose alteraciones significativas.

Además, se solicita serología de sífilis, virus de la inmunodeficiencia humana y virus hepatotropos, siendo todas ellas negativas.

Durante el ingreso también se realiza una radiografía de tórax y TAC craneal con administración de contraste endovenoso, sin objetivarse ningún tipo de patología.

Con los estudios descritos se descartan otras enfermedades intercurrentes como causa de los síntomas psicóticos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Psicosis derivada de su tratamiento dopaminérgico.

TRATAMIENTO

Durante el ingreso hospitalario, es valorado por el servicio de Neurología. Disminuyendo la dosis levodopa/carbidopa hasta 200 mg/día, con un empeoramiento de la bradicinesia, rigidez y temblor.

Ante las dificultades para la reducción de dosis de levodopa por el inconveniente del empeoramiento de los síntomas motores parkinsonianos, se decide iniciar tratamiento antipsicótico.

Se pauta quetiapina a dosis ascendentes hasta 450 mg/día, sin remisión de la clínica psicótica y con aparición de secundarismos importantes como sedación, hipotensión e inestabilidad en la marcha.

Por ello, se procede a su suspensión y a iniciar tratamiento con clozapina a dosis bajas. Se inicia tratamiento con dosis de 12,5 mg/día con ascenso paulatino hasta 50 mg/día apreciándose una atenuación progresiva de la sintomatología psicótica hasta la extinción a los pocos días.

El paciente es dado de alta a su domicilio con clozapina 50 mg/día.

En citas posteriores se constata la buena evolución presentando estabilidad psicopatológica y un adecuado nivel de funcionamiento.

CONCLUSIÓN

El predominio de los síntomas motores en la EP hace que se dé menos importancia a otras alteraciones que pueden ser tanto o más incapacitantes. Entre estos síntomas destacan los psiquiátricos.

Se estima que casi un 80% de los pacientes de Parkinson sufren, en algún momento de su enfermedad, alteraciones mentales de cierta seriedad y que el 40% requerirían atención psiquiátrica especializada continuada y con seguimiento clínico.

A pesar de ello, siguen subdiagnosticadas y, por ello, sin tratamiento.

Se reporta que el clínico omite la identificación de síntomas conductuales en el 40 al 75% de los pacientes. Esto puede deberse a falta de experiencia del clínico en identificar este tipo de síntomas que pueden ser difíciles de separar de las manifestaciones neurológicas propias de la enfermedad.

Desde la introducción de levodopa y otros medicamentos dopaminérgicos en el tratamiento de la EP, las manifestaciones psicóticas son mucho más frecuentes (entre el 10 y el 50% de los pacientes).

Antes del empleo de estos fármacos, la psicosis era excepcional y el problema psiquiátrico más frecuente era la depresión. Este tipo de trastornos suele deteriorar la calidad de vida del afectado y su familia de una forma más incapacitante que los problemas motores principales propios de la EP.

El hecho de padecer síntomas psicóticos se considera uno de los tres factores que sobrecargan más al familiar o al cuidador primario en la EP.

La psicosis ocurre con más frecuencia después del tratamiento con agonistas dopaminérgicos o con levodopa debido a que estos agentes estimulan los receptores de dopamina en las vías mesolímbicas y mesocorticales donde causan hipersensibilidad.

La clave neurofisiológica radicaría en la sobreestimulación farmacológica crónica pero pulsátil de los receptores dopaminérgicos postsinápticos producida por la ingesta oral de los medicamentos antiparkinsonianos a periodos fijos de tiempo: todos los días y durante muchos años.

Las alucinaciones en la EP son los más frecuentes entre los posibles síntomas psicóticos. Su prevalencia es de un 20-40% y su frecuencia se relaciona con la edad del paciente, el grado de deterioro cognitivo y la exposición a fármacos. Los delirios son menos frecuentes, con un porcentaje del 10% de pacientes. Se asocian a trastornos del sueño, pesadillas y alucinaciones visuales. Han de tratarse siempre, ya que provocan un gran deterioro personal y familiar.

Al ser el tratamiento la causa de la sintomatología, la primera medida que se debe tomar es la de suspender el fármaco que la provoca. En ocasiones, la psicosis no remite lo suficientemente rápido, quedan síntomas residuales resistentes o es necesario mantener una funcionalidad motora aceptable y no se puede eliminar totalmente la medicación dopaminérgica, por lo que deben administrarse neurolépticos. En estos casos el tratamiento de elección son los antipsicóticos atípicos frente a los antipsicóticos clásicos (que tienen alta afinidad por receptores D2). Los antipsicóticos atípicos tienen una baja capacidad para inducir efectos extrapiramidales (discinesias tempranas y tardías, distonías, acatisia, etc.) al ser pobres antagonistas de los receptores D2 de los ganglios basales, por lo que no empeorarían los problemas motores de la enfermedad de Parkinson y, en su espectro de acción más amplio, sobre los sistemas serotoninérgico y colinérgico además del sistema dopaminérgico.

En concreto, clozapina es el medicamento de referencia y, posiblemente, el fármaco antipsicótico atípico más potente y menos parkinsonizante, pero conlleva asociado un cierto riesgo de agranulocitosis (menos del 1% de los pacientes tratados) por lo que hay que realizar un seguimiento hematológico cercano e inexcusable.

Quetiapina se ha evaluado en ensayos abiertos y ha demostrado eficacia y tolerabilidad. Sin embargo, en ensayos aleatorizados doble ciego, los resultados no han sido positivos, demostrándose buena tolerabilidad al medicamento pero no disminución significativa de los síntomas psicóticos.

Olanzapina, risperidona y aripiprazol, empeoran los síntomas motores, por lo tanto, no se recomienda su prescripción a pacientes con EP.

En definitiva, clozapina es un antagonista serotoninérgico, dopaminérgico (D2), muscarínico, colinérgico, adrenérgico e histaminérgico que, en dosis bajas (entre 25 y 50 mg), es efectivo en la psicosis inducida por la medicación dopaminérgica.

Para su prescripción, eso sí, deben seguirse las recomendaciones habituales en su uso, especialmente la vigilancia del recuento y fórmula leucocitaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY, Orlov E, Korczyn AD. Neurology 1995; 45: 432-4.
- Ruggieri S, De Pandis MF, Bonamartini A, Vacca L, Stocchi F. Clin Neuropharmacol 1997; 20: 204-9.
- The Parkinson Study Group. N Engl J Med 1999; 340: 757-63.
- The French Clozapine Parkinson Study Group. Lancet 1999; 353: 2041-2.
- Castro-García A, Sesar-Ignacio A, Ares-Pensado B. Psychiatric complications of Parkinson's Disease: their symptoms and treatment. Rev. Neurol 2004; 39: 646-50.
- Wolters EC. Psychiatric complications in the treatment of Parkinson's disease. Adv Neurol 2001; 86: 385-93.
- Schneider F, Althaus A, Backes V, Dodel R. Psychiatric symptoms in Parkinson's disease. Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience 2008;258:55-9.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Nonrecognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disord 2002;8:193-7.
- Group TPS. Low-Dose Clozapine for the Treatment of Drug- Induced Psychosis in Parkinson's Disease. N Eng J Medicine 1999;340:757-763.
- Pollak P, Tison F, Rascol O, *et al.* Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised placebo controlled study with open follow up. J Neurology Neurosurg Psychiatry 2004;75:689-695.
- Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. Mov Disord 2003;18:510-514.
- López del Val LJ, Santos-Lasaosa S. Quetiapina y ziprasidona en el tratamiento de los trastornos psicóticos de la enfermedad de Parkinson. Rev Neurology 2004;39:661-667.
- Ondo WG, Tintner R, Dat Voung K, Lai D, Ringholz G. Doubleblind placebo-controlled unforced titration parallel trial of quetiapine for dopaminergic-induced hallucinations in Parkinson's disease. Mov Disord 2005;20:958-963.
- Rabey JM, Prokhorov T, Miniovitz A, Dobronevsky E, Klein C. Effect of quetiapine in psychotic Parkinson's disease patients: A double-blind labeled study of 3 months' duration. Mov Disord 2007;22:313-318.

Caso 10

Cózar Santiago G

DESCRIPCIÓN

M.C.C es una mujer de 46 años, diagnosticada de trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos. Está casada, es madre de una hija de 9 años. Vive con su marido y su hija. Actualmente sin ocupación laboral.

ANTECEDENTES

En el año 2009, la paciente acudió acompañada por su marido a un especialista en Neurología por presentar un cuadro clínico caracterizado por temblor en reposo, hipertonía muscular y bradicinesia.

Tras la realización de analítica sanguínea con detección de ceruloplasmina y cobre y varias exploraciones complementarias (Spect Datscan y RNM cerebral), fue diagnosticada de enfermedad de Parkinson Idiopática (IPD) (CIE-10: G20 DSM-V: 332.0). Se aconsejó iniciar tratamiento con pramipexol 2,1 mg/día.

Un año más tarde, la paciente acude al servicio de Urgencias con importante sintomatología ansiosa. Refería sensación de estar "siendo envenenada" por su marido con importante repercusión conductual como registros continuos y exhaustivos hacia este y denuncias al cuerpo policial.

La paciente se encontraba alterada y suspicaz, presentaba diaforesis y, en ocasiones, su lenguaje era disgregado e incoherente. Fue ingresada en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Al alta recibió el diagnóstico de trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos con delirios (CIE-10: F06.2 DSM-V : 293.81).

Se le pautó tratamiento con lorazepam 3 mg/día y olanzapina hasta 15 mg/día y se añadió rasaglina 1 mg/día.

Se produjo una reagudización ocho meses más tarde, requiriendo un nuevo ingreso. Dada la respuesta previa al tratamiento con olanzapina, se instauró este fármaco pero, ante un empeoramiento desde el punto de vista neurológico con predominio de frecuentes caídas, mayor distonía en miembro superior derecho y aparición de discinesia orofacial, se decidió sustituir olanzapina por quetiapina 200 mg/día. Además se sustituyó la pauta neurológica tomada hasta el momento por safinamida 100 mg/día y carbidopa-levodopa 50/200 mg cada 6 horas.

ENFERMEDAD ACTUAL

Tres años más tarde, el marido de la paciente acude al Centro de Salud Mental refiriendo que su mujer presenta alteraciones de la conducta en el contexto de una personalidad irritable, agresiva y hostil.

Comenta que lleva varios días en los que va deambulando por la calle, con episodios de impulsividad en los que precisa adquirir objetos de las papeleras e, incluso, del contenedor de basura para, posteriormente, acumularlos en su domicilio.

Los objetos que suele adquirir son principalmente ropa y papel (periódicos, revistas y folletos de publicidad). El marido alega que, cuando se le contrasta o se le niega la posesión de dicho objeto, presenta agresividad verbal y, en ocasiones, física hacia su persona, principal cuidador. Sumada a la sustracción de dichos objetos, la paciente parece que también presenta una dificultad persistente de deshacerse de sus posesiones independientemente del valor de estas.

Ante la descripción de los síntomas clínicos, el desbordamiento familiar que el cuadro clínico estaba generando y la ausencia de introspección por parte de la paciente, se realizó un ingreso involuntario en la Unidad Psiquiátrica de su hospital de referencia. Llamaba la atención la estabilización a nivel motor y la ausencia de clínica psicótica.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Paciente consciente, orientada y poco colaboradora. Nula conciencia de enfermedad con ausencia de introspección. Ligero desarreglo en el aseo personal. Pensamiento normal en curso y contenido con lenguaje coherente y fluido.

Facies triste. Mostraba leve aumento de inquietud psicomotriz junto con sintomatología ansiosa.

Refería la necesidad de poseer los objetos que adquiría por la calle, bien para uso personal o posterior venta ambulante.

Actitud desafiante y hostil con episodios de irritabilidad durante la entrevista. No presentaba agresividad física ni clínica delirante.

No trastornos de la senso-percepción ni de la vivencia del Yo. Comentaba estado de ánimo disminuido con escasa labilidad emocional y mal descanso nocturno.

Ingestas adecuadas.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: 62 kg. Talla: 165 cm. T.A.: 120/80 mmHg. IMC: 22 79 kg/m^2. Pulso: 70 lpm.

T^a: 36,7ºC. SaO_2: 98%.

Campos pulmonares bien ventilados, sin ruidos agregados. Ruidos cardiacos rítmicos sin soplos.

Abdomen blando, depresible, levemente doloroso a la palpación en hipogastrio, sin datos de irritación peritoneal, sin masas ni megalias.

Puñopercusión renal bilateral, negativa.

Orientada en las tres esferas.

Memoria diferida conservada.

Parkinsonismo de predominio rígido-acinético y festinación en la marcha ya conocidos. No reflejos de liberación frontal. No movimientos atípicos. No piramidalismo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica: hemograma, bioquímica y hormonas, dentro de la normalidad, excepto PRL >114.

Electrocardiograma: ritmo sinusal normal con frecuencia cardiaca de 69 pulsaciones/minuto.

Radiografía de tórax postero-anterior y lateral: silueta cardiovascular dentro de límites normales. Parénquima pulmonar sin alteraciones.

RMN cerebral: sistema ventricular de tamaño y morfología normal. Presencia de múltiples focos de gliosis inespecífica, quizá isquémicos crónicos en sustancia blanca periventricular frontal derecha y parietal izquierda sin que se adviertan alteraciones morfológicas u otros cambios de señal en parénquima cerebral.

EEG: trazado dentro de la normalidad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Se realizó interconsulta al servicio de Neurología que, en principio, descartó que los síntomas clínicos fueran secundarios a la enfermedad de Parkinson, alegando estabilización de años de evolución sin cambios de la pauta farmacológica.

Fue diagnosticada de trastorno de acumulación (CIE-10: F42 DSM-V: 300.3) y enfermedad de Parkinson idiopático (CIE-10: G20).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

A nivel psicofarmacológico, se aumentó quetiapina hasta 400 mg/día, con el objetivo de disminuir la sintomatología ansiosa y conseguir una mejoría del descanso nocturno. Asimismo, se comenzó psicoterapia conductual individualizada. Se explicó, tanto a la paciente como a los familiares, la necesidad de psicoterapia mantenida y, tras una adecuada -aunque no total- remisión de los síntomas, se decidió alta hospitalaria con seguimiento a nivel ambulatorio.

Veinticuatro horas más tarde, la paciente acude de nuevo al servicio de Urgencias. Presenta intensa inquietud, sudoración y alto nivel de alerta. Describe, en este periodo de escasas horas, discusiones constantes con su marido e hija ante la oposición a llevarse a casa varios muebles depositados en la calle a escasos metros de su domicilio.

Tras entrevista con la paciente y posteriormente con familiares, se decide nuevo ingreso.

En la nueva exploración, no se objetiva empeoramiento de su parkinsonismo pero, dada la refractariedad a diversos antipsicóticos, se decide, previo consentimiento de la paciente y realización de analítica y ECG sin alteraciones, iniciar tratamiento con clozapina medio comprimido de 25 mg por la noche.

La pauta de la misma se fue aumentando hasta alcanzar una dosis 200 mg/24 horas en dos semanas, con niveles de 350 ng/ml en sangre.

Correlativo al ascenso de la pauta de clozapina, se fue observando tanto una mejoría a nivel conductual con remisión de los síntomas que caracterizan el trastorno como una ausencia del carácter hostil y agresivo.

Se concedieron varios permisos de fin de semana en el domicilio que transcurrieron sin incidencias.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza esencialmente por los síntomas motores en forma de temblor en reposo rigidez y bradicinesia. Sin embargo, a lo largo de los años se ha reconocido que los síntomas motores son solo la “punta del iceberg” de las manifestaciones clínicas de la EP.

Además de los síntomas motores, la EP se caracteriza por muchos síntomas no motores que incluyen el deterioro cognitivo y trastornos psiquiátricos (depresión, psicosis y control de los impulsos), entre otros.

Los ensayos controlados aleatorizados que evalúan los diversos fármacos para el tratamiento de la morbilidad psiquiátrica en pacientes con EP, son escasos.

La evidencia disponible sugiere que, entre los antipsicóticos, clozapina se considera la mejor opción para el tratamiento de la psicosis en pacientes con EP[1]. Por su parte, la acumulación patológica se caracteriza por la colección excesiva de objetos y la incapacidad de desecharlos. Este comportamiento causa angustia personal, dificultades familiares o sociales y problemas de Salud Pública.

Diferentes trastornos incluyen la acumulación patológica y, uno de estos trastornos, es el trastorno por acumulación (TA). Este trastorno ha sido conceptualizado como síntoma o subtipo de trastorno obsesivo compulsivo (TOC), pero el DSM-V propone este trastorno como una nueva categoría diagnóstica[2].

El tratamiento de este trastorno es complicado porque no existen fármacos para poder hacer frente a la patología que se trata con psicoterapia de tipo conductual.

Nos encontramos ante una paciente que ha presentado síntomas psicóticos secundarios al tratamiento pautado por su EP, pero en la actualidad está estable desde dicho punto de vista.

La aparición de nuevos síntomas, con escasa probabilidad de ser secundarios a su enfermedad neurológica, nos obliga a pautar tratamiento específico para dicho trastorno. No obstante, la refractariedad a dos antipsicóticos, además de los efectos secundarios producidos en la paciente, nos hacen pensar en la posibilidad de pautar clozapina obteniendo una remisión del cuadro clínico[3].

Este caso sirve para aportar una nueva línea de investigación en el uso de clozapina como posibilidad para el trastorno de acumulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grover S, Somaiya M, Kumar S, Avasthi A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. J Neurosci Rural Pract. 2015;6(1):65-76.
2. Becerra García JA, Robles Juradob MJ. Características del trastorno por acumulación. ¿Un nuevo síndrome clínico? Psiq Biol. 2010;17(3):111–113.
3. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2016 Nov;209(5):385-392.

Caso 11

Matamoros Castillo JM, Civera Arjona M, Jávega Manjón C, Kwiatkowska KS

DESCRIPCIÓN

Mujer de 50 años, diagnosticada de enfermedad de Parkinson desde hace más de una década, coincidiendo con la instauración de un dispositivo de estimulación cerebral profunda bilateral sobre los núcleos subtalámicos, comienza a presentar cierta suspicacia y autorreferencialidad junto con ideas autolíticas que conllevan una ingesta medicamentosa.

ANTECEDENTES

Sin antecedentes psiquiátricos de interés. Con funcionamiento personal, familiar y laboral adecuado hasta hace 1 año.

ENFERMEDAD ACTUAL

En la Unidad de Agudos de Psiquiatría se optó por instaurar tratamiento con quetiapina hasta 300 mg/día, con una remisión parcial de la sintomatología que resultó insuficiente para el posterior manejo a nivel ambulatorio.

Tras el primer ingreso donde persistía sintomatología pero sin aparente repercusión conductual, la paciente abandonó el seguimiento psiquiátrico. Debido a ello, por parte de Neurología, se intentó disminuir la intensidad de frecuencia en el dispositivo (electrodos) de estimulación profunda, consiguiendo una mejoría sustancial sobre los síntomas delirantes y las ideas autolesivas a expensas de un empeoramiento intenso de la motricidad de la paciente de acuerdo con su enfermedad de Parkinson.

A los pocos meses, ante las limitaciones físicas derivadas del empeoramiento en la movilidad de la paciente, se decidió aumentar nuevamente la frecuencia de estimulación, hecho que conllevó, pese a mantener el tratamiento previo con quetiapina 300 mg/día, la reaparición de síntomas delirantes de perjuicio y autorreferenciales junto con ideas deliroides de culpa, alucinaciones visuales de contenido amenazante y ánimo depresivo, con un nuevo gesto autolesivo, en esta ocasión, mediante precipitación.

La paciente tuvo que ser ingresada de manera urgente e intervenida quirúrgicamente de las múltiples fracturas que presentó.

Posteriormente, una vez estabilizada a nivel físico, se realizó un nuevo ingreso en la Unidad de Psiquiatría de Agudos del Hospital de Denia.

Durante el segundo ingreso en la Unidad de Agudos de Psiquiatría, se evidenció toda la sintomatología descrita previamente (ideas delirantes de perjuicio y autorreferencia, ánimo depresivo con ideas deliroides de culpa, alucinaciones visuales de contenido amenazantes...) acompañada de una intensa angustia psíquica, así como de una ideación autolítica activa, sustentada en sus síntomas delirantes y en las supuestas repercusiones que su conducta tenía sobre su familia (ideas deliroides de culpa).

TESTS

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- SPECT - Datscan (2004 y 2014): ausencia de captación en Núcleo Putamen izquierdo e hipocaptación en Núcleo Caudado izquierdo, correcta captación en Núcleo Estriado derecho.
- RX hombro (03/2017): fractura de cuello quirúrgico húmero izquierdo.
- RX muñeca (03/2017): fractura de radio distal izquierdo con angulación dorsal de la carilla articular.
- RX pelvis (03/2017): fractura no despalzada de rama ilio e isquio-pubiana izquierda.
- ECG (03/2017): ritmo sinusal sin alteraciones de significación patológica.
- Hemograma y bioquímica sanguínea: sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Se trata de un trastorno psicótico por enfermedad de Parkinson, ya que el componente afectivo se fue instaurando progresivamente y de manera secundaria a la aparición de los síntomas delirantes, existiendo una clara mejoría sin necesidad-como se evidenció- de tratamiento antidepresivo.

TRATAMIENTO

Dado el estado de la paciente, la imposibilidad de disminuir la intensidad de estimulación cerebral por el empeoramiento sobre los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson, así como la propia indicación terapéutica existente, se decidió sustituir la quetiapina por dosis crecientes de clozapina hasta 50 mg/día, con una resolución completa del cuadro sin un empeoramiento de su motricidad.

En definitiva, se trata de un cuadro clínico englobado en su propia enfermedad de Parkinson y el tratamiento necesario para la misma, no por ello menos importante, ya que la psicopatología en la enfermedad de Parkinson es frecuente y, en ocasiones, intensa, tal y como se refiere en múltiples estudios, y además conlleva una importante merma en la calidad de vida sino es tratada de manera adecuada.

En estos momentos la paciente se encuentra en seguimiento psiquiátrico en el Centro de Salud de Denia, con una buena adherencia al seguimiento y tratamiento farmacológico en monoterapia neuroléptica con clozapina y siendo capaz de mantener una buena calidad de vida en relación con su enfermedad neurodegenerativa.

Último hemograma (control clozapina - 27/07/2017): volumen plaquetario medio 8,3 fl; volumen corpuscular medio 88,2 fl; plaquetas 342x10^3/mcl; neutrófilos-segmentados 3,76x10^3/mcl; monocitos 0,42x10^3/mcl; linfocitos 1,54x10^3/mcl; leucocitos 5,9x10^3/mcl; hemoglobina 13,1 g/dl; hemoglobina corpuscular media 30 pg; hematocrito 38,6%; eritrocitos 4,38x10^6/mcl; eosinófilos 0,06x10^3/mcl; conc. corpuscular media hemoglobina 34 g/dl; basófilos 0,06x10^3/mcl; anchura del volúmen corpscular 14,4 % (11-16); neutófilos 63,7% (37-79); monocitos 7% (0-10); linfocitos; q 26,1 % (12-40); eosinófilos 1% (0-7); basófilos 1% (0-1 5).

CONCLUSIÓN

En este caso se describe la presencia de psicopatología grave en una persona diagnosticada de enfermedad de Parkinson, circunstancia avalada científicamente en múltiples estudios e investigaciones, tanto los síntomas relacionados con la propia enfermedad como con sus tratamientos.

Concretamente, se han reportado múltiples casos de psicopatología de diferente índole con la estimulación cerebral profunda del Núcleo Subtalámico; Diederich *et al.* informaron de un paciente con alucinaciones visuales que cedieron tras desconectar los estimuladores, siendo necesario finalmente el tratamiento con clozapina para controlar estos síntomas; Funkiewiez *et al.* registraron cuatro casos de psicosis, dos de ellos desarrollaron demencia posteriormente, en un seguimiento durante 3 años de 77 pacientes tratados mediante estimulación cerebral profunda del Núcleo Subtalámico.

A nivel terapéutico, clozapina fue el primer antipsicótico reconocido como seguro y eficaz en el tratamiento de los síntomas psicóticos en pacientes con enfermedad de Parkinson (J. H. Friedman; 1991).

En 2007, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que evaluó la seguridad y eficacia de los antipsicóticos de segunda generación en los síntomas psicóticos en pacientes afectados de enfermedad de Parkinson, confirmó la mejoría significativa de estos síntomas con el tratamiento con clozapina con respecto al placebo y otros principios activos.

En la actualidad, se recomienda en pacientes con enfermedad de Parkinson y síntomas psicóticos que necesiten tratamiento con clozapina, dosis de 12,5 mg/día, y un ascenso progresivo intentando no superar los 50-75 mg/día (J. V. Hindle; 2013).

J. H. Friedman, en 2013, informa que las dosis propuestas en el estudio mencionado previamente reducen considerablemente los síntomas psicóticos sin producir un empeoramiento en los síntomas motores de estos pacientes.

En conclusión, de acuerdo con la bibliografía y la frecuencia en que podemos encontrar síntomas psicóticos en pacientes diagnosticados de enfermedad de Parkinson, sería recomendable un manejo adecuado y precoz de estos cuadros con dosis bajas de clozapina, ya que ha demostrado ser eficaz sin un empeoramiento evidente del resto de sintomatología asociada a esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Castro-García A, *et al.* Psychiatric and cognitive complications arising from subthalamic stimulation in Prakinson´s Disease. Rev. Neurol; 2006; 43(4): 218-222.
- Diederich, *et al.* Visual hallucinations induced by deep stimulation in Parkinson´s disease. Clin. Neuropharmacol 2000; 23: 287-9.
- Guedes, *et al.* Psychosis and concurrent impulse control disorder in Parkinson´s Disease. Dement Neuropsychol 2016 June; 10(2): 148-151.
- Friedman JH. The management of the levodopa psychosis. Clinical Neuropharmacology vol. 14; no. 4; pp 283-295 1991.
- Friedman JH. Parkinson disease psychosis: update. Behavioural Neurology vol. 27 no. 4 pp. 469-477 2013.
- Frieling H, *et al.* Treating dopaminergic psychosis in Parkinson´s disease: structured review and meta-analysis. European Neuropsychopharmacology vol 17 no 3 pp 165-171 2007.
- Hindle JV. The practical management of cognitive impairment and psychosis in the older Parkinson´s disease patient. Journal of Neural Transmission vol 120 no. 4 pp 649-653 2013.
- Nevena Divac, *et al.* Review Article: The efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the treatment of psychosis in patients with Parkinson´s Disease. Behavioural Neurology vol. 2016 article ID 4937154 6 pages.
- Funkiewiez A, *et al.* Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function mood and behaviour in Parkinson´s disease. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 75: 834-9.
- Wilby KJ, *et al.* Evidence-Based Review of Pharmacotherapy used for Parkinson´s disease psychosis. Annalds of Pharmacotherapy April 6 2017.

Caso 12

Vela Sánchez B, Padilla Lucas I, Martínez Hinojosa C

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 41 años llega a Urgencias en una ambulancia traído por las Fuerzas del Orden Público tras protagonizar un cuadro de agitación psicomotriz con heteroagresividad hacia su esposa y padres.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: nacido de parto eutócico. Natural de Granada. Escolarizado hasta los 17 años. Posteriormente trabajó como jugador de baloncesto de forma profesional.

Casado, con pareja desde hace unos 12 años, sin hijos y buena dinámica familiar previa.

Descrito por sus familiares como una persona amable, sin dificultades en las relaciones interpersonales.

Antecedentes familiares: padre afecto de hipercolesterolemia en tratamiento con estatinas. Madre sana, sin hermanos. Primo hermano de su madre diagnosticado de enfermedad de Parkinson de inicio a los 72 años.

Antecedentes médicos: accidente de tráfico en 2010, con cervicalgias posteriores evidenciándose, mediante RMN de columna dorsocervical, protrusiones discales de C5 a D1.

En el año 2010, el paciente comienza con cuadro lentamente progresivo de rigidez e hipocinesia que, en su evolución, obliga al paciente a abandonar su actividad laboral habitual.

Parkinsonismo de 6 años de evolución compatible con enfermedad de Parkinson de inicio precoz- en seguimiento por el servicio de Neurología de nuestro hospital- en estadio 2 Hoehn-Yahr (enfermedad bilateral sin alteración del equilibrio) AVD de Schwab y England del 80%.

Se encuentra en tratamiento actual con levodopa/carbidopa 250/25 mg cada 3 horas (de 8 a 20 horas), levodopa/carbidopa retard 200/50 mg a las 00 horas, pramipexol 2,1 + 1,05 mg a las 8 horas, rasagilina 30 mg a las 8 horas, con adecuado cumplimiento terapéutico del mismo.

Antecedentes psiquiátricos: sin interés hasta la fecha, ni hábitos tóxicos de interés.

El paciente acudió en dos ocasiones a Urgencias, hace escasamente un mes, con cuadro de alteraciones sensitivas y rigidez en hemicuerpo izquierdo en relación con fin de tratamiento antiparkinsoniano (fenómeno de *wearing-off*) donde, tras descartar alteraciones vasculares significativas mediante estudio de árbol vascular (angio TC craneal y angio RM craneal), cedió tras la administración de levodopa/carbidopa 100 mg y reajuste farmacológico al alza de tratamiento pautado.

En este momento, encontramos al paciente en el servicio de Urgencias de nuestro Hospital custodiado por las Fuerzas del Orden Público tras protagonizar cuadro de agitación con heteroagresividad verbal hacia su esposa y padres, en el contexto de descompensación psicótica.

El paciente se encuentra también acompañado por su esposa y padres, quienes refieren que el paciente viene presentando conductas extrañas, como tirar la comida a la basura, quejándose continuamente de que sus familiares lo envenenan, mostrándose muy irritable con ellos desde hace algunas semanas, todo ello coincidiendo con un reajuste de su medicación antiparkinsoniana- realizado recientemente para el tratamiento de su enfermedad orgánica de base-.

A esto se le añade un cambio de actitud del paciente desde hace alrededor de un mes, tras haber recibido una pequeña cantidad económica como herencia, mostrándose suspicaz y receloso con ellos. Se decide ingreso hospitalario para contención, filiación diagnóstica e introducción de tratamiento psicofarmacológico ante situación de desbordamiento familiar.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

El paciente se muestra mutista en un primer momento, evidenciándose actitud suspicaz, contacto psicótico y actitudes de escucha congruentes con la presencia de alucinaciones visuales, sin conciencia de enfermedad.

Presentaba lenguaje hipófono, centrado en ideación delirante de perjuicio y de aliñamiento con respecto a sus familiares: "me envenenan, están todos compinchados para que me ingrese y así quedarse mi dinero".

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Síndrome delirante alucinatorio de origen farmacológico.

TRATAMIENTO

Durante su estancia en Agudos, el paciente fue seguido por el servicio de Neurología conjuntamente con nosotros, siendo necesario un reajuste a la baja de la medicación dopaminérgica (pramipexol sustituido, progresivamente, por parches de rotigotina), además de la adición de fármacos antipsicóticos (quetiapina a dosis medias) para el intento de abordaje de la sintomatología que motivó el ingreso en nuestra Unidad.

A pesar de ello, al inicio de su ingreso presenta un empeoramiento de su estado psicopatológico, extendiendo su ideación delirante de perjuicio a otro paciente de la planta.

Finalmente, tras 32 días de ingreso, el paciente fue dado de alta encontrándose estabilizado con 300 mg de clozapina al día, eligiéndose dicha medicación por la menor incidencia de efectos antiparkinsonizantes.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollan síntomas psiquiátricos (en este caso sintomatología psicótica) con una frecuencia del 20%.

La clínica se caracteriza fundamentalmente por pesadillas, sueños vívidos, delirios y, sobre todo, alucinaciones visuales.

La psicosis afecta típicamente a los pacientes con una larga evolución de la enfermedad (afectando hasta al 70% de pacientes de más de 20 años de evolución de su proceso) o, por el contrario, también suele ser frecuente en pacientes con inicio tórpido de la enfermedad (que requieren tratamiento con altas dosis de medicación antiparkinsoniana).

Debido al desarrollo de esta sintomatología, se dificulta el manejo de estos pacientes y teniendo que controlar su enfermedad orgánica de forma más estrecha.

Los factores de riesgo o posibles desencadenantes serían los fármacos anticolinérgicos, dopaminérgicos y betabloqueantes.

La patogénesis de los trastornos psicóticos en los pacientes con Parkinson no está totalmente clara en la actualidad. De acuerdo con la hipótesis dopaminérgica, el incremento de sensibilidad a esta en las áreas mesolímbica y mesocortical cerebrales podría explicar el desarrollo de la psicosis.

El establecimiento de la clínica es gradual, iniciándose con pesadillas e insomnio para, después, dar lugar al desarrollo de ilusiones que pueden progresar a alucinaciones (primero con crítica hacia las mismas y después, como en nuestro caso, sin conciencia de enfermedad).

El tratamiento de esta complicación, se basa en múltiples medidas como:

- Supresión de medicación innecesaria.
- Reducción de fármacos antiparkinsonianos.
- Tratamiento con fármacos antipsicóticos (quetiapina o clozapina, como primeras opciones terapéuticas).

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan H, Sadock V, Ruiz P. Synopsis of Psychiatry. Barcelona. Wolters Cluwers 2015.
- Nonnekes J, *et al.* Freezing of gait: a practical approach to management. Lancet Neurol. CrossMark 2015.
- Garcia-Escrig M, Bermejo Pareja F, Fernandes Ponsatí J. Psicosis por levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática. Med Clin. Elsevier 1999.

Caso 13

Valverde Hernández C

DESCRIPCIÓN

Varón de 42 años diagnosticado de esquizofrenia paranoide.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: sin antecedentes médicos de interés. Sin consumo de tóxicos.

Vive con sus padres. Es hijo único. Terminó bachiller y empezó la carrera de Derecho. En primero de carrera, abandona los estudios. Refieren que sufría acoso por parte de los compañeros y comienza con problemas de ansiedad. Parece que podría haber ya ideación referencial y de perjuicio en esos momentos.

A partir de entonces, se aísla en el domicilio. Mantiene escasas relaciones sociales, casi exclusivamente con los padres. Comienza a acudir a psiquiatra privado, le diagnostican esquizofrenia paranoide y recibe tratamiento farmacológico con olanzapina 5 mg, desayuno y comida y 10 mg en la cena.

Este tratamiento no se modifica y es el que mantiene en los últimos 20 años con el psiquiatra privado. También acude a psicoterapia con una psicóloga.

Continúa viviendo con sus padres. Su única actividad es acudir diariamente a clases en un Centro de Día y se relaciona muy poco con los compañeros del Centro.

Antecedentes familiares: madre con diagnóstico de depresión mayor en seguimiento psiquiátrico, ingresos anteriores en psiquiatría. Padre con rasgos obsesivos marcados, sin seguimiento.

Antecedentes psiquiátricos: diagnóstico de esquizofrenia paranoide.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Comienza a acudir, el año pasado, a las consultas de nuestro hospital. Siempre viene acompañado del padre.

Al hacer la entrevista, como parte de la sintomatología, cuenta que por la tarde es cuando se encuentra peor. Al indagar más en los síntomas, refieren que cuando está caminando por la calle llega un momento en que se pone muy nervioso, se le pone la mente en blanco, se queda callado, nota tensión en los ojos y los ojos se le suben hacia arriba quedándose así durante horas. Lo tienen que llevar a casa e, incluso, en casa tarda en pasarse la crisis.

Esto sucede casi a diario durante todos estos años, lo que le ha impedido mantener una vida normalizada.

Se siente tenso en la calle por temor a encontrarse a alguien (él habla de sus amigos del colegio) y que le puedan ver así.

No verbaliza ideación delirante en las primeras consultas. No datos de síndrome afectivo.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

ECG: sin alteraciones.

Analíticas de sangre: sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En cuanto al diagnóstico de estos episodios, se trataría de una Distonía Tardía coincidente con la toma de olanzapina que no es explicable por otras enfermedades sistémicas o la toma de otros fármacos.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Dentro de las distonías, es una crisis oculógira que se repite prácticamente a diario. Estando en seguimiento con nosotros, se decide el cambio a clozapina solapando con olanzapina hasta retirarla completamente y llegando, con la primera, hasta 100 mg. El paciente acude semanalmente para las analíticas en la consulta y se muestra cada vez más relajado y expresivo.

Es capaz de verbalizar las ideas delirantes, delira con el bar que tienen debajo de casa, vive pendiente de los ruidos del bar- interpretaciones delirantes de perjuicio- (hacen ruidos para fastidiarle a él y le mandan señales). Ve la tele con volumen bajo para estar pendiente, pide a los padres que bajen todas las persianas para evitar ser vigilados. Cuando se asusta, los hace ir a la cocina y hablar bajo para que no les oigan… El padre y el paciente cuentan que estos síntomas se han mantenido todos estos años a pesar del tratamiento con olanzapina.

Se aumenta progresivamente clozapina, la última dosis que mantiene es de 300 mg. El padre confirma que la distonía ha remitido con clozapina. También refieren que la sintomatología delirante ha remitido en su mayor parte, encontrándose más relajado y comunicativo con la familia y con los compañeros del Centro.

El paciente cuenta que continúa experimentando ansiedad estando por la calle, tiene la sensación de que se le van a subir los ojos, a pesar de que ya no le sucede, sobre todo, cuando cree que se va a encontrar a alguien conocido. Se añade también sertralina al tratamiento, para mejor control de la ansiedad.

Había mantenido, durante este tiempo, el seguimiento con la psicóloga con el objetivo de controlar estas crisis, que eran consideradas como crisis de angustia o cuadros conversivos y que podrían mejorar con técnicas de relajación.

Este paciente relaciona la discinesia con crisis de angustia y conductas evitativas. El hecho de ponerse en situaciones de estrés, como posibles situaciones de interacción con los demás, causaban la crisis y el malestar que le limitaban y le hacían volver al domicilio cuanto antes, recibir la atención y el cuidado de los padres hasta que remitía la crisis.

También, a veces, interpretaba que eran los conocidos o la gente del bar la que le producían la distonía.

CONCLUSIÓN

Es importante destacar, en este caso, la importancia de identificar y diagnosticar las discinesias. Están presentes en un 15-20% de los pacientes que reciben tratamiento antipsicótico durante más de un año.

Un factor de riesgo serían, por tanto, el tiempo de exposición, la edad, el sexo femenino, la existencia de distonías agudas previas, etc.

Están presentes, no solo en los APS de primera generación, sino también en los de segunda generación como en este caso, incluso con antidepresivos ISRS.

El tratamiento de las discinesias consistiría en disminuir la dosis, retirar los fármacos anticolinérgicos que empeoran la discinesia y cambiar a clozapina como opción más efectiva.

El tratamiento con olanzapina, en este caso, aparte de estar produciendo un efecto secundario claro, tampoco producía una respuesta al tratamiento con mejoría de los síntomas. Se trata de un tratamiento sin revisión durante 20 años, con efectos secundarios limitantes y que tampoco ha tenido respuesta ni remisión de síntomas positivos. Todo ello, ha producido un importante deterioro funcional en este paciente que podría haberse evitado con un cambio previo a clozapina.

BIBLIOGRAFÍA

- Dinesh S, Inderpreet V, Wali M, Kahn DA. Clozapine Treatment of Olanzapine-induced Tardive Dyskinesia: A Case Report. 2017.
- Barberán Navalón M, Pascual MA, Sorribes Molina MG, Pedrós Roselló A. Tardive dyskinesia. A clinical and therapeutic review. 2013.

Caso 14

Trujillo Moreno AC, Méndez Magaña MT, Dutilh Fernández E, Hernández Alemán M, F

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, por detrás de la enfermedad de Alzheimer.

Se caracteriza clínicamente por la presencia de la tríada: temblor de reposo, rigidez y bradicinesia, siendo por ello considerada y estudiada como un trastorno motor.

Sin embargo, en las últimas décadas, ha aumentado el reconocimiento de manifestaciones no motoras de la enfermedad, como el deterioro cognitivo, la psicosis o los síntomas disautonómicos, entre otros. Estos síntomas han recibido especial atención por parte de investigadores debido a su elevada frecuencia e impacto en la calidad de vida de los pacientes y familiares, considerándose actualmente parte integral de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso de un varón de 81 años con antecedente de enfermedad de Parkinson, sin otra patología médica de interés, que es remitido al servicio de Urgencias de nuestro hospital desde el recurso residencial en el que se encuentra institucionalizado, tras protagonizar un episodio de agitación.

ANTECEDENTES

El paciente inició seguimiento por Neurología en 2014 por un cuadro, de dos años de evolución, caracterizado por la presencia de temblor de reposo asimétrico, rigidez y bradicinesia.

Se inició tratamiento con levodopa, siendo necesario aumentar la dosis administrada y asociar otros fármacos, conforme avanzaba la enfermedad, para conseguir un buen control sintomático.

Progresivamente, se inicia un cuadro de deterioro cognitivo introduciéndose un inhibidor de la acetil-colinesterasa (rivastigmina).

ENFERMEDAD ACTUAL

En los meses previos a su traslado a Urgencias, se describe la presencia de ideación delirante de perjuicio y alucinaciones visuales con alteraciones de conducta asociadas que no remiten con modificaciones del tratamiento.

Aparecen actitudes oposicionistas negándose el paciente a comer o a tomar la medicación.

En este contexto, el paciente es trasladado, tras haber protagonizado un episodio de agitación psicomotriz durante el cual llega a agredir al personal de la residencia, y amenaza con quitarse la vida precipitándose a través de una ventana.

Se emplea contención mecánica y farmacológica durante su traslado, por lo que a su llegada no es posible realizar una adecuada exploración, decidiéndose realizar un ingreso involuntario en la Unidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría, a cargo conjunto de Psiquiatría y Neurología, para un estudio más exhaustivo y reajuste de tratamiento que permita un control sintomático.

TESTS

EXPLORACIÓN FÍSICA

Únicamente destaca la presencia de un hematoma periorbitario. El paciente se encuentra sedado en relación a la medicación intramuscular administrada durante su traslado, por lo que no es posible realizar una valoración psicopatológica en ese momento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma, coagulación, bioquímica y orina, dentro de la normalidad.

TC craneal: atrofia de predominio subcortical. No se observan alteraciones tomodensitométricas significativas, efecto masa, colecciones ni signos de hemorragia aguda. Se objetiva fractura en seno maxilar derecho con afectación del techo y pared lateral. Fractura de la pared lateral de la órbita y arco cigomático ipsilateral.

Durante el ingreso se aprecia: desorientación en tiempo y espacio, inestabilidad en la marcha con tendencia a la lateralización derecha, rigidez, bradicinesia, hipomimia facial, habla hipófona, ideación delirante de perjuicio escasamente sistematizada y alucinaciones visuales en forma de microzoopsias.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

La valoración del paciente agitado puede ser complicada debido, en ocasiones, a la ausencia de una historia clínica completa y a la falta de cooperación del paciente.

Es de vital importancia la orientación diagnóstica de la etiología del cuadro y debe descartarse la posible organicidad que aparece con tanta frecuencia como causa de los cuadros de agitación.

Las personas con EP y psicosis deben recibir una evaluación médica general excluyendo otras causas tratables de psicosis.

TRATAMIENTO

Antes de considerar el uso de medicación antipsicótica, se recomienda realizar el tratamiento para cualquier condición precipitante.

En aquellos casos en los que aparecen síntomas psicóticos de manera aguda, hay que descartar, en primer lugar, un proceso médico intercurrente (infección de orina, deshidratación, etc.) así como efectos secundarios del tratamiento farmacológico (anticolinérgicos, benzodiacepinas, fármacos dopaminérgicos, amantadina, opiáceos, etc.).

En este caso, se llevó a cabo una reducción gradual de la dosis de levodopa, se mantuvo rivastigmina y se introdujo clozapina.

CONCLUSIÓN

Los síntomas psicóticos de la EP son, en gran medida, inducidos por el tratamiento farmacológico de la misma.

La prevalencia de síntomas psicóticos en la EP varía entre el 10 y el 50%, según las series, relacionándose su aparición con la polifarmacia antiparkinsoniana, el tiempo de evolución de la enfermedad y, sobre todo, con la expresión de una demencia.

El tratamiento actual de este proceso es puramente sintomático y, a la hora de administrarlo, es preciso recordar que demencia, síntomas psicóticos y alteraciones motoras, se entremezclan en el paciente con demencia asociada a EP y, cada actuación que pretenda mejorar uno de estos aspectos, suele tener repercusiones en los otros dos, de modo que lo primero es determinar cuál es la manifestación diana a tratar y los posibles efectos adversos.

La aparición de demencia y de síntomas psicóticos obliga a reducir, si es posible, la cantidad total de medicación dopaminérgica. En este sentido, se deben disminuir progresivamente hasta retirar si fuera posible, anticolinérgicos, amantadina, selegilina y agonistas dopaminérgicos, ajustando la dosis de levodopa a la mínima eficaz.

Cuando el ajuste del tratamiento antiparkinsoniano no es eficaz, se han de administrar antipsicóticos. En la actualidad se emplean los atípicos, ya que mejoran los síntomas psicóticos inducidos por la medicación con un menor empeoramiento de los síntomas parkinsonianos que los clásicos. Los más empleados son clozapina y quetiapina. Clozapina es un antagonista serotoninérgico, dopaminérgico (D2), muscarínico, colinérgico, adrenérgico e histaminérgico que, a dosis bajas (entre 25 y 50 mg), es efectivo en la psicosis inducida por la medicación dopaminérgica.

Puede reducir el temblor, mejorar la calidad del sueño, aliviar la ansiedad, la depresión y la hipersexualidad en pacientes con EP.

Entre sus efectos adversos destacan: agranulocitosis, somnolencia, sedación y sialorrea.

En pacientes que desarrollan síntomas psicóticos en el curso de la EP, está indicado el uso de clozapina a la dosis mínima eficaz, en aquellos casos en los que haya fallado el tratamiento estándar, recomendándose realizar una monitorización del recuento leucocitario y de neutrófilos.

Algunos clínicos consideran el uso de dosis bajas de quetiapina como antipsicótico alternativo a clozapina para el tratamiento de estos pacientes, ya que produce cierta mejora de los síntomas psicóticos, aunque no ha demostrado superioridad frente a clozapina y tampoco se ha autorizado para esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez Fernández R, Gasca Salas C, *et al.* Actualización en la Enfermedad de Parkinson. Rev. Med. Clin. Condes. 2016; 27(3): 363-379.
- Mínguez Castellanos A, Carlos Gil A, *et al.* Enfermedad de Parkinson: Proceso Asistencial Integrado. Junta de Andalucía. Consejería de Igualdad Salud y Políticas Sociales. 1ª Ed Sevilla. 2015.
- Vallejo Ruioloba J. Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría. Masson 2015.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
- Nemea®. Ficha técnica del medicamento. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Kulisevsky J, Luquin MR, *et al.* Enfermedad de Parkinson Avanzada. Características Clínicas y Tratamiento. Elsevier España S.L. Neurología. 2013;28(9): 558-583.
- Chinchilla A. Manual de Urgencias Psiquiátricas. Masson 2009.
- Alberca R, López-Pousa S. Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Ed. Panamericana 2006.
- Castro García A, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B. Complicaciones Psiquiátricas de la Enfermedad de Parkinson: Clínica y Tratamiento. Rev Neurol 2004; 39: 646-50.

Caso 15

Caballero González MA

DESCRIPCIÓN

Mujer de 46 años de edad, diagnosticada de esquizofrenia paranoide F20.0 CIE-10.

Ingresada en Comunidad Terapéutica desde julio de 2006.

En 2010, se plantea que no puede vivir de manera independiente en la Comunidad y, por tanto, se deriva a un recurso residencial con alta supervisión, ya que el cuadro clínico no responde y el nivel de deterioro es alto.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltera, sin hijos, con invalidez absoluta permanente, incapacitación jurídica parcial curatela. Nacida en Suiza, se traslada a España con 7 años cuando muere su madre. Tenía 8 años. Pasa la infancia y adolescencia en internados, al cuidado de sus tíos y abuela materna y períodos con el padre y su segunda pareja con frecuentes abandonos y ausencias por dificultades relacionales.

De carácter, era solitaria, introvertida, cariñosa, desconfiada, con dificultades para asumir fallos o errores.

Nivel de estudios: BUP y COU. Inicia algún curso de Formación Profesional en las ramas de arte y publicidad. Hablaba tres idiomas. Vivía sola desde los 25 años, tenía carnet de conducir y actividad laboral en las oficinas de unos familiares.

Ha tenido relaciones de pareja, alguna estable.

Antecedentes familiares: padres fallecidos, madre con 43 años de leucemia, padre con 53 años de IAM con posible trastorno mental sin especificar. Es la segunda de tres hermanos, dos mujeres y un hombre, este de una segunda relación del padre, con el que no tiene contacto.

La hermana, cuatro años mayor que ella, es la cuidadora de la paciente, separada, tiene tres hijos y una nieta, el menor diagnosticado de TDHA y asma.

Antecedentes médicos: sin alergias medicamentosas conocidas, intolerancia a la lactosa, fumadora de 30 cigarrillos/día, consumidora ocasional de alcohol, antecedentes de consumo de anfetaminas en su juventud y consumo abusivo de cafeína.

Obesidad grado I, IMC de 30.

Periodos de amenorrea secundarios a tratamiento psicofarmacológico, hipogonadismo secundario, hiperprolactinemia.

En 2010, estudiada por edema de papila bilateral, descartado proceso expansivo intracraneal, seguía tratamiento con risperidona que remite tras la retirada del fármaco.

Carcinoma basocelular nodular en labio superior intervenido en 2015.

Antecedentes psiquiátricos: atendida por primera vez por psicóloga en 1995 con 24 años, relataba haber sido objeto de abusos sexuales en la infancia.

Con 26 años contacta con Salud Mental a través del servicio de Urgencias. Seguimientos posteriores a nivel público y privado.

Ingresos involuntarios en UHSM en numerosas ocasiones, coincidiendo con reagudización de síntomas psicóticos y trastornos conductuales.

Abandona siempre la medicación al alta y mantiene seguimientos irregulares.

Se diseñan estrategias que incluyen servicio de atención a domicilio, inclusión en programas de tratamiento con neurolépticos depot y visitas domiciliarias con escasos resultados.

Curso tórpido, sin conciencia de enfermedad, abandono del tratamiento y consumo de alcohol.

A lo largo de la enfermedad, la sintomatología predominante ha sido de tipo productivo, con contenidos delirantes y fenómenos alucinatorios, con repercusiones a nivel afectivo y conductual.

Tiene una presentación cíclica periódica y en escalada con reagudizaciones relacionadas con el consumo de alcohol y bebidas excitantes.

Dice que, cuando se despierta, sigue sintiéndose dormida con pesadillas, como si estuviera en el sueño. Dice que la acosan y que vienen por la tarde y por la noche muchas personas de su familia, cuando le llegan al abdomen a veces puede evitarlo pero si no, le suben para arriba para el pecho y hasta el cuello, tiene que apartarlos de su cuerpo, por eso lucha con las manos queriendo desprenderse y les grita para que la dejen en paz, ocurre cuando empieza a oscurecer:

"... alterada... con desequilibrio verbal... escucho las voces como si me invadieran muchas personas dentro de mi ser... para ponerme peor... sensaciones en mi cuerpo... a veces los veo como sombras... trato de apartarlos con las manos... siento cómo me cambia la forma de la cara y cómo la atraviesan... estallidos de dolor... rabia, violencia que no son míos... son otras personas que se adhieren a mí... otra con otro nombre... no es un doble ni una suplantación... como si me invadieran en el cuerpo... las voces, muchas de hombres y mujeres, desagradables y negativas... siento que estoy y salgo de mí... me desdoblo... sensación de presiones en la cabeza y en el cuerpo y violaciones, pinchazos, sensación de quemazón... ¿no las oyes?... están ahí...se meten en mí, me violan... me abren y entran por la nuca... se apoderan... ¡no ves que esta no es mi voz!..."

La temática delirante principal que se instaura en primer plano en años posteriores, delirio de maternidad, se ha extendido y ampliado, es vivida con alta certeza y convicción, es el eje central de su vida en torno a la que giran sus intereses y su conducta. Cree tener cinco niños y una niña en edades comprendidas entre los 11 y 5 años que están en adopción y a los que debe cuidar y responsabilizarse actuando en consecuencia y creando alarma social.

Se agudiza en septiembre, inicio del curso escolar, y en Navidad.

Realiza gastos excesivos e inapropiados, compras que cree necesitar para ellos cuando tenga la custodia que solicitará por vía judicial. Ha realizado intentos para escolarizarlos e iniciado trámites de compra de vivienda para su familia numerosa. Lleva consigo un peluche que representa a sus hijos.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente, orientada en tiempo, espacio y persona.

Hipoproxesia, fallos de memoria a corto plazo, inteligencia sin alteraciones groseras; suspicacia, irritabilidad, afectividad inapropiada, ansiedad; ideación delirante de temática autorreferencial, de perjuicio, de envenenamiento, de gestación y maternidad e ideas de transformación corporal, interpretaciones delirantes; bloqueos de pensamiento; fenómenos de transmisión del pensamiento, vivencias de influencia en el pensamiento y la voluntad; soliloquios, musitaciones; alucinaciones auditivas múltiples de voces comentadoras, cenestopáticas gustativas y pseudoalucinaciones visuales; estereotipias motoras, inquietud y agitación psicomotriz; abulia; alteración del ritmo sueño-vigilia con hipersomnia diurna.

Hábitos de alimentación inadecuados con desorganización en la ingesta.

Aislamiento social parcial; escasa conciencia de enfermedad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC craneal y RMN craneal, sin hallazgos significativos.

2010. Densitometría normal.

2015. Citología: alteraciones celulares benignas, patrón hormonal concordante con la edad.

2016. Dermatología, última revisión tras intervención de Ca basocelular nodular, sin signos de recidiva.

Febrero de 2016. Analítica: hemogramas periódicos mensuales dentro de la normalidad.

Junio de 2017. Bioquímica sin hallazgos de interés. Niveles de ac. valproico en rango.

Febrero de 2018. Sigue revisiones periódicas en Ginecología, Dermatología y Endocrinología.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Se trata de una esquizofrenia paranoide F20.0 CIE-10 resistente al tratamiento.

TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico actual es el siguiente: clozapina 100 mg. a las 08h, a las 15h y a las 23 h, ac. valproico 500 mg 2 comprimidos, por la noche, haloperidol 1/2 comprimido, en desayuno y cena y paliperidona 6 mg, en retirada progresiva, si ansiedad, 15 mg de clorazepato dipotásico vía oral y, si insomnio, lormetazepam de 2 mg.

El control de la sintomatología ha permitido el desarrollo del programa de rehabilitación con resultado satisfactorio.

EVOLUCIÓN EN COMUNIDAD TERAPÉUTICA Y SITUACIÓN ACTUAL

Ingresa en julio de 2006 en programa de Hospitalización Completa.

Al inicio con dificultades de aceptación, mejorando el contacto posteriormente, tanto con otros pacientes como con el personal sanitario.

Escasa respuesta a diversos tratamientos psicofarmacológicos que incluyen antipsicóticos depot. Se prueban estrategias con antipsicóticos de primera y segunda generación en mono y politerapia, haloperidol, risperidona, olanzapina, zuclopentixol, aripiprazol, amisulpride, quetiapina, ziprasidona y paliperidona, así como intentos iniciales de tratamiento con clozapina 300 mg/día durante 8 meses. Se obtiene una respuesta parcial, se retira por efectos secundarios intolerables por la paciente: somnolencia, sedación y crisis de hipotensión arterial.

Mantiene contenidos delirantes con reagudizaciones de los síntomas, sobre todo en la tarde-noche, tras salidas y con sospecha de consumo de alcohol o bebidas excitantes. A estos episodios con gran componente de agitación psicomotriz, ella los denomina “crisis” y suele precisar medicación opcional casi a diario con frecuencia intramuscular.

Se realizan diversos programas de intervención desde la perspectiva de la recuperación, programas de apoyo domiciliario y entrenamiento en domicilio, que no pueden mantenerse por interferencia de la sintomatología y riesgos por fallos atencionales: dejar el gas o calentadores encendidos.

Se objetiva escasa motivación y severas dificultades en la planificación y ejecución de las actividades domésticas con poca capacidad para reconocer sus deficiencias e importante trastorno del sueño, con hipersomnia diurna que precisa estrategias de levantada activa por parte del personal.

Estas experiencias son vividas como un fracaso ante la confrontación con sus propias limitaciones, sumándose clínica depresiva en algunos periodos.

En febrero de 2012 y tras una reagudización clínica, requiere un único ingreso en la Unidad de Hospitalización con una estancia de 24 días. Se instaura de nuevo el tratamiento con clozapina junto con ácido valproico. Para evitar la presencia de efectos secundarios, se hace de forma lenta, pautándose en cuatro tomas inicialmente.

Desde entonces la respuesta, sin llegar a ser completa, ha permitido un control de la sintomatología suficiente como para poder desarrollar la terapia cognitivo conductual, pasar de hospitalización completa a hospitalización diurna, en noviembre de 2013 y, de forma progresiva, permanecer durante más tiempo en el domicilio, siendo posible la convivencia.

De forma paralela, se interviene a nivel familiar. La relación con su hermana es ambivalente: por un lado es afectuosa y, por otro, se siente controlada e interferida por esta, contaminada la relación por las vivencias delirantes.

Se programan entrevistas periódicas y visitas domiciliarias en las que se trabajan aspectos psicoeducativos y entrenamiento en la supervisión de autocuidados, incluida la toma de la medicación, la organización y planificación de las actividades de la vida diaria y la respuesta ante situaciones de crisis.

Recibe, asimismo, apoyo por parte del equipo de Tratamiento Familiar Comunitario en coordinación.

Actualmente, se encuentra en Programa de Día. Acude tres veces por semana de manera autónoma a actividades de Terapia Ocupacional, con buen funcionamiento.

Y disfruta, sobre todo, en las salidas culturales y en el grupo de participación social. Ha realizado talleres de refuerzo cognitivo, relajación, gestión económica, automedicación, antitabaco, cocina, educación para la salud, actividades deportivas, y acude al taller del Centro Andaluz de Arte Contemporáneo.

En los últimos años, las manifestaciones sintomáticas son mínimas y, estas, las identifica como síntomas de la enfermedad.

Ha adquirido conciencia de enfermedad y muy buena adherencia al tratamiento, aunque necesita supervisión por olvidos y déficit atencional; en ocasiones, ella misma refiere: "...la clozapina es la pastilla más importante y no me puede faltar, ni esta ni el ácido valproico..."

A la reagudización de los síntomas, ya no los llama "crisis" ahora los denomina "momentos críticos".

CONCLUSIÓN

Tenemos a una mujer joven, en la que inicialmente se plantea escasa posibilidad de poder llevar una vida autónoma, después de siete años de tratamiento en régimen de Hospitalización Completa.

Como única salida plausible, se plantea que debería residir en un recurso con baja exigencia personal, alta supervisión y apoyo, del tipo Casa Hogar, por la presencia permanente de sintomatología y consecuencias derivadas de esta.

Después de un primer intento de tratamiento con clozapina, que tiene que retirarse por efectos secundarios, se inicia un nuevo enfoque con buena respuesta y tolerancia. La respuesta clínica se ha manifestado a nivel de la sintomatología reduciendo la intensidad, duración y frecuencia de los síntomas productivos, disminuye la convicción delirante con menor presión e interferencia. Al año, deja de utilizar el peluche simbólico. El delirio se mantiene semiencapsulado, mejora la sintomatología negativa y existe recuperación a nivel cognitivo.

Regulado el ritmo de sueño, mantiene alimentación equilibrada.

Los episodios de agitación psicomotriz se reducen desde los primeros meses y, en los últimos años, son excepcionales; en alguna ocasión precisó medicación opcional intramuscular, en 2014 y en 2016.

Se ha podido trabajar desde la perspectiva cognitivo-conductual y fortalecido la alianza terapéutica.

Ha reducido el consumo de alcohol, tabaco y cafeína.

Ha recuperado habilidades para desarrollar las actividades de la vida diaria.

Esto le ha permitido vivir en la comunidad, con su familia y con perspectivas de alta del programa de rehabilitación.

Ha adquirido conciencia de enfermedad y buena adherencia al tratamiento. Es más consciente de sus déficits y capacidades, siendo protagonista de su proceso de recuperación.

Finalmente, en este caso clínico, se puede concluir que, a pesar de un intento previo de tratamiento con clozapina que fracasa, se pueden volver a realizar ensayos con estrategias que garanticen una buena respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- McGurk SR, *et al.* A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2007 Dec.
- Sánchez P, *et al.* Déficits atencionales y respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento: resultados mediante análisis factorial confirmatorio. Revista Psiquiatría y Salud Mental 2010.
- Tomaras V, *et al.* The effect of family intervention on chronic schizophrenics under individual psychosocial treatment: a 3-year study. Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol 2000.
- Grace J, *et al.* Long-term impact of clozapine and psychosocial treatment on psychiatric symptoms and cognitive functioning. Psychiatr Serv. 1996 Jan;47.
- Lincoln TM, *et al.* Effectiveness of psychoeducaction for relapse symptoms knowledge adherence and functioning in psychotic disorders: A meta-analysis. Schizophrenia Research 96 (2007).
- (NICE) National Collaborating Center for Mental Healt. Psychosis and schizophrenia in adults treatment and management. The NICE guideline on treatment and management updated edition 2014 14 t.
- Turkington D, Kingdon D, Turner T. Effectiveness of a brief cognitive-behavioural therapy intervention in the treatment of schizophrenia. Br J Psychiatry 2002; 180.
- Trower P, *et al.* Cognitive therapy for command hallucinations: randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2004; 184.
- Pharoah, *et al.* Family intervention for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4.
- Shephard G, Boardman J, Burns M. Implementando la recuperación. 2008.
- Pastor A, *et al.* Manual de Rehabilitación del Trastorno Mental Grave. Ed. Síntesis.2010. Madrid.
- Liberman RP. Rehabilitación integral del enfermo mental crónico. Barcelona. Martínez Roca 1993.
- Sánchez Ezcurra E. La esquizofrenia refractaria 2011. General psy.
- Tajima K, Fernández H, López-Ibor JJ, Carrasco JL, Díaz-Marsá M. (2009). Tratamientos para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. Actas Esp Psiquiatr, 37(6): 330-342.
- Bernardo M, Vieta E, Ruiz JS, Rico-Villademoros F, Álamo C, Bobes J, Recap G. (2011). Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Revista de psiquiatria y salud mental 4(3): 150-168.

- Heimann Navarra C. (2015). Antipsicóticos en esquizofrenia: revisión de guías internacionales actuales. Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría 35(125): 79-91.
- Safont G, Bernardo M. Por la Actualización C. D. P. & de la Clozapina C. P. A. C. (2017). Documento de posicionamiento de consenso por el Colectivo de Psiquiatras por la Actualización de Clozapina. Psiquiatría Biológica.

Caso 16

Marín Mayor M, López Álvarez J, Holgado Madera PM

De acuerdo con los estudios epidemiológicos más recientes, la prevalencia a lo largo de la vida de la psicosis asociada a la enfermedad de Parkinson (EP) es de aproximadamente el 50%[1].

En el año 2007, el grupo de trabajo del National Institute of Neurological Disorders and Stroke-National Institute of Mental Health (NINDS-NIMH) propuso unos criterios diagnósticos para la Psicosis Asociada a la EP:

- Presencia de, al menos, uno de los siguientes síntomas: ilusiones, sensación de falsa presencia, alucinaciones o delirios que aparecen después del inicio de la EP.
- Síntomas continuos o recurrentes con una duración de, al menos, un mes.
- Síntomas que no puedan explicarse por otra causa (demencia, demencia con cuerpos de Lewy, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno afectivo con síntomas psicóticos o problemas médicos, incluido el delirium)[2].

La presencia de síntomas psicóticos en las personas que sufren EP tiene una especial importancia ya que afectan de manera negativa a la calidad de vida del paciente y complican el tratamiento de los síntomas motores al limitar el uso de medicación[3]. Estos síntomas se asocian con un incremento en el estrés de los cuidadores y en la institucionalización de los pacientes. Además, empeoran el curso de la enfermedad, incrementan la mortalidad y se asocian a alteraciones cognitivas y trastornos del sueño[2].

La patogénesis de la psicosis asociada a la EP es conceptualizada actualmente como una compleja interacción de factores relacionados con la enfermedad y factores asociados con la medicación, siendo los más trascendentes, dentro de estos últimos, el empleo de fármacos agonistas dopaminérgicos[3].

El manejo terapéutico de los síntomas psicóticos asociados a la EP implica la reducción de psicofármacos, comenzando por los fármacos no específicos para el tratamiento de la EP, seguido de aquellos que sí forman parte del tratamiento de esta enfermedad, empezando generalmente por los fármacos anticolinérgicos y amantadina, seguido de los inhibidores de la monoamino oxidasa B (IMAO-B), los agonistas dopaminérgicos, los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT-I) y dejando en último lugar levodopa. Cuando estas medidas no resultan suficientes, es necesario emplear fármacos antipsicóticos, si bien siempre hay que ser cautelosos, puesto que pueden empeorar los síntomas motores de la EP. En general, los fármacos antipsicóticos más empleados en el tratamiento de la psicosis asociada a la EP son clozapina y quetiapina, dado que tienen un perfil más serotoninérgico y, por tanto, se asocian a una menor afectación motora[4,5].

A continuación, exponemos el caso clínico de una paciente de 65 años de edad, diagnosticada de EP que debutó con un cuadro psicótico, coincidiendo con el ajuste de su tratamiento antiparkinsoniano. La paciente no respondió al tratamiento con dosis altas de quetiapina, motivo por el cual se inició tratamiento con clozapina. Analizamos el papel de clozapina en el manejo de este tipo de pacientes.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 65 años de edad, casada, que convive con su marido y uno de sus tres hijos. Ama de casa, había trabajado como auxiliar de clínica hasta que contrajo matrimonio.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: no presenta antecedentes de trastornos neurológicos ni psiquiátricos.

Antecedentes médicos: asma bronquial, colelitiais (motivo por el cual había sido colecistectomizada) y enfermedad de Parkinson idiopática. Diagnosticada desde el año 2011. La paciente fue derivada al servicio de Neurología tras haber sufrido un episodio de amaurosis fugaz en el ojo izquierdo en abril de 2011. En la resonancia magnética craneal realizada no se observaron hallazgos de especial significado patológico. La eco-Doppler de troncos supraaórticos se encontraba dentro de los límites normales y se objetivó una ausencia de repercusión hemodinámica. Se inició tratamiento con clopidogrel 75 mg/día.

En ese mismo momento la paciente refirió que desde hacía varios meses había comenzado a presentar torpeza en miembro superior derecho sin describir temblor y/o rigidez. Por dicho motivo, se solicitó una SPECT cerebral transportador de dopamina (DAT-Scan) que concluyó: "en las imágenes de SPECT de los receptores presinápticos estriatales se visualiza la pérdida de los mismos a nivel de putamen izquierdo y una disminución de los receptores en la cola del putamen posterior derecho, así como un leve incremento de la actividad residual circulante. Hallazgo compatible con Parkinson idiopático". A la exploración neurológica se observó temblor de reposo y posicional, bradicinesia y rigidez en rueda dentada en miembro superior derecho y disminución del braceo derecho.

Se inició tratamiento con pramipexol, fármaco agonista dopaminérgico, alcanzando dosis de 3,15 mg/día. Con este tratamiento se observó una clara mejoría, pero el efecto se perdió después de unas semanas de ser iniciado el tratamiento. Por dicho motivo, se añadió a su tratamiento habitual carbidopa-levodopa hasta alcanzar una dosis de 400-87,5 mg/día, respectivamente. La respuesta fue favorable pero parcial. Posteriormente, se intentó realizar un tratamiento con bloqueos de apomorfina, pero la paciente no los toleró (presentó efectos secundarios en forma de náuseas y mareo) y no se objetivó una respuesta favorable.

En su revisión con Neurología en diciembre 2015, se observó un empeoramiento en el componente motor de su enfermedad resaltándose que la paciente presentaba, ya en ese momento, una hipocinesia moderada generalizada con escaso parpadeo e hipomimia facial, alteración de los reflejos posturales, torpeza motora asimétrica en extremidades más evidente en hemicuerpo derecho y temblor de acción postural bilateral, con rigidez en rueda dentada, sin presencia de temblor de reposo. En esa cita de revisión no se objetivaron alteraciones neuropsiquiátricas ni deterioro cognitivo. Se solicitó un nuevo DAT-Scan en el que las imágenes obtenidas mostraban una "disminución global de los transportadores presinápticos de dopamina a nivel de ambos núcleos estriado, siendo sobre todo llamativo a nivel de los putámenes donde se observaba una ausencia total de actividad". Por la Clasificación por Estadios de Hoehn y Yahr se encontraba en un estadio 3, lo que corresponde a una "afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente". Se añadió tratamiento con entacapona, fármaco inhibidor a de la catecol-O-metiltransferasa, a dosis de 1000 mg/día.

En marzo de 2016 y coincidiendo con la introducción del tratamiento con entacapona, la paciente comenzó a presentar un cuadro de ideas delirantes de dos meses de evolución. A nivel motor, la paciente había experimentado un nuevo empeoramiento sintomático, habiendo empezado a sufrir caídas y precisando de una muleta como apoyo para la deambulación. A esto se añadía un cuadro de sialorrea, complicación no motora frecuentemente asociada a la enfermedad de Parkinson, que fue manejada con infiltración de toxina botulínica en las glándulas parotídeas, con buena respuesta[6]. Por la Clasificación por Estadios de Hoehn y Yahr se encontraba en un estadio 4, lo que corresponde a una "incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda". Debido a la importante repercusión de la sintomatología psicótica, fue derivada a Psiquiatría, pero no se ajustó su tratamiento antiparkinsoniano.

Antecedentes psiquiátricos: la paciente había sido atendida por primera vez en Salud Mental en el año 2012. Acudió por un síndrome ansioso-depresivo reactivo a las dificultades por parte de la paciente a la hora de asumir el diagnóstico de su enfermedad de Parkinson, en el contexto de la limitación física y funcional progresiva que esta enfermedad le estaba ocasionando. Se pautó tratamiento con paroxetina 20 mg/día y lorazepam 1,5 mg/día. Este tratamiento fue controlado por su médico de Atención Primaria y su neurólogo de referencia durante los años sucesivos, habiéndose interrumpido y reintroducido en varias ocasiones en función de su evolución clínica.

Posteriormente fue derivada en el año 2014, por somniloquios que habían debutado dos años antes de haber sido diagnosticada de la enfermedad de Parkinson. Fue nuevamente derivada a Neurología para el diagnóstico y tratamiento de un trastorno de conducta del sueño REM, trastornos que frecuentemente aparecen asociados a enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y que, en muchas ocasiones, constituyen la primera manifestación de la enfermedad[7].

Cuando acudió a consulta en mayo de 2016, la paciente describía un agravamiento de la sintomatología ansioso-depresiva, que ya había presentado en ocasiones previas a lo largo de la evolución de su enfermedad, coincidiendo con un empeoramiento de la clínica motora dentro de su enfermedad de Parkinson y la progresiva limitación que esta le iba ocasionando. Refería sentirse cada vez más incapacitada para desempeñar sus actividades cotidianas quejándose de tener que invertir mucho tiempo en la ejecución de las tareas, como consecuencia de la acusada bradicinesia que presentaba e interferida, además, por la presencia de temblor. Decía sentirse más triste, con astenia y apatía intensa, restricción de actividades, abandono parcial de autocuidados, ideas pasivas de muerte sin ideación autolítica estructurada, aumento de la ansiedad basal y empeoramiento de su descanso nocturno.

Además, coincidiendo con la introducción del tratamiento con entacapona, había comenzado a presentar un cuadro psicótico en forma de ideación delirante de contenido celotípico y de perjuicio en torno a la figura de su marido (estaba convencida de que su marido había iniciado una relación extramatrimonial con otra mujer y que estaba realizando las gestiones oportunas para llevarla a una residencia). En ese primer momento, realizaba una crítica parcial de esta sintomatología y no se objetivaba una importante repercusión emocional ni conductual de la misma.

Procedimos a suspender paroxetina, dado que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina se pueden asociar a sintomatología extrapiramidal y empeoramiento puntual –sobre todo a expensas del temblor[8]-, e iniciamos tratamiento con bupropión 150 mg/día, antidepresivo dual inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina, que ha demostrado eficacia antidepresiva y una buena tolerabilidad en pacientes con parkinsonismo[9]. Además, añadimos quetiapina 25 mg nocturnos, que ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a la enfermedad de Parkinson, con la ventaja de que no produce un empeoramiento de los síntomas motores y de que es fácil de manejar en el ámbito ambulatorio[10].

La paciente experimentó una rápida mejoría, tanto a nivel motor como en el cuadro afectivo, desde que se inició tratamiento con bupropión. También mejoró su calidad del sueño y se redujeron sus niveles de ansiedad con el tratamiento con quetiapina. Esto permitió ir reduciendo las dosis de lorazepam hasta su suspensión.

Sin embargo, la sintomatología psicótica continuó agravándose progresivamente. Sobre la base de la ideación delirante de perjuicio y celotípica en torno a la persona de su marido, la paciente fue describiendo nuevos síntomas en las consultas sucesivas. Refería sentirse atemorizada porque creía que su marido intentaba envenenarla. Llegaba a esta conclusión porque este siempre intentaba servirle agua, que empezaba a percibir que tenía un sabor diferente (resulta difícil discernir si este síntoma se trataba de una clara alucinación olfativa o bien era una interpretación delirante como consecuencia de una ilusión olfatoria en el contexto de una posible hiposmia, síntoma habitual en la evolución de los pacientes que padecen una enfermedad de Parkinson). También pensaba que su marido podría haber empezado a consumir cannabis porque percibía que el tabaco que fumaba no olía como antes. Además, empezó a desarrollar un síndrome del huésped fantasma; aunque nunca la había llegado a ver, estaba convencida de que su marido ocultaba a su amante dentro del domicilio familiar, lo sabía porque empezaba a percibir cambios dentro de su casa y estaba recabando pruebas para poder demostrarlo (había encontrado en casa un tapón de crema que no sabía quién había puesto ahí, habían desordenado la ropa de su armario, había fregado el suelo de la cocina el día anterior y se lo había encontrado pegajoso al día siguiente, oía ruidos extraños en las distintas estancias del domicilio, etc.).

Posteriormente, empezó a pensar que se hacían fiestas nocturnas en su domicilio mientras ella dormía, donde estarían implicados tanto su marido como sus hijos, en las que se consumía droga. En una ocasión, acudió a consulta de Urgencia para mostrarme más de cincuenta grabaciones que había realizado con su teléfono móvil y que corroborarían su teoría (eran grabaciones inaudibles, en las que ella claramente percibía conversaciones entre personas y música de fondo). Además, traía ocultos en el interior de su sostén unas pinturas diminutas y unas piedras que aseguraba que eran droga.

La familia destacaba un mayor predominio nocturno de esta clínica psicótica. No realizaba ninguna crítica de esta sintomatología, las conductas de vigilancia eran cada vez más frecuentes y se objetivaba una intensa angustia psicótica. Durante ese periodo de tiempo, fuimos aumentando la dosis de quetiapina hasta alcanzar la dosis de 450 mg/día con una buena tolerancia, pero sin que la paciente mostrara ningún tipo de respuesta. Su marido se encontraba en una situación de desbordamiento, sin comprensión de la naturaleza de la enfermedad de la paciente a la que trataba con una notable hostilidad, situación que favorecía el reforzamiento de la temática delirante.

En todo ese tiempo, desde Neurología, no se estimó oportuno ajustar el tratamiento de los fármacos antiparkinsonianos dada la gravedad de su cuadro motor.

Por dicho motivo, se realizó un ingreso programado en la Unidad de Hospitalización Breve de nuestro hospital a fin de poder iniciar tratamiento con clozapina, que es el antipsicótico que ha demostrado mayores tasas de eficacia en los distintos ensayos clínicos en la psicosis asociada a enfermedad de Parkinson, con nula repercusión en la sintomatología motora[2].

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientada globalmente. Sin datos de deterioro cognitivo grosero. Atenta, abordable y colaboradora. Aspecto cuidado. Marcada hipomimia facial. Mantiene escaso contacto ocular con su interlocutor. Hipotimia. Habla escandida, en ocasiones ininteligible. Lenguaje espontáneo, fluido, coherente, hipofónico, monocorde y enlentecido. Discurso sin alteraciones formales, centrado en temática delirante de contenido celotípico y de perjuicio. Actitud suspicaz, sobre todo en relación a las personas de su entorno, no con los profesionales sanitarios.

Ánimo triste, reactivo, sin datos de sintomatología afectiva mayor. Ansiedad referida y manifiesta, en forma de una intensa angustia psicótica. Sueño fragmentado, poco reparador, con presencia de trastornos del sueño REM fundamentalmente somniloquios. Hiporexia fundamentalmente en el contexto de disfagia asociada a su enfermedad de Parkinson, con pérdida ponderal de 15 kg en los últimos seis meses. Ideación delirante de perjuicio y celotípica, parcialmente estructurada, con un síndrome del huésped fantasma asociado, con importante repercusión emocional, en forma de angustia psicótica intensa y conductual con el desarrollo de conductas de hipervigilancia con notable repercusión en su funcionamiento cotidiano.

Posibles ilusiones visuales, auditivas y olfativas/gustativas con interpretación delirante de las mismas. No se objetiva conducta alucinatoria durante la entrevista. Enlentecimiento psicomotor con bradicinesia generalizada, temblor postural, presencia de temblor cefálico, rigidez en rueda dentada, asimétrico, bilateral marcha parkinsoniana. No ideación auto ni heterolítica. Juicio de realidad alterado con escasa conciencia de enfermedad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Resonancia magnética craneal: no se observaron hallazgos de especial significado patológico.
- Eco-Doppler de troncos supraaórticos: dentro de los límites normales; ausencia de repercusión hemodinámica.
- DAT-Scan: las imágenes obtenidas muestran una disminución global de los transportadores presinápticos de dopamina a nivel de ambos núcleos estriados, siendo sobre todo llamativo a nivel de los putámenes, donde se observa una ausencia total de actividad.
- Mini examen cognoscitivo: 33/35.
- ECG: ritmo sinusal a 96 lpm. Sin datos de alargamiento del intervalo QTc.
- Hemograma: sin alteraciones significativas. Leucocitos 6,80 x 1000/µl. Neutrófilos 4,20 x 1000/µl.
- Troponinas: dentro de límites normales.

- Niveles plasmáticos de clozapina: 83,1 ng/ml.
- Bioquímica, incluyendo perfil hepático, lipídico y renal, sin alteraciones significativas.
- Serologías VIH, VHB, VHC y sífilis: negativo.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Delirium**. Podría haber apoyado este diagnóstico el predominio nocturno de los síntomas psicóticos y la inquietud psicomotriz que exhibía. Este diagnóstico fue excluido porque la paciente no presentó en ningún momento de su seguimiento una disminución del nivel de consciencia, fluctuación de los síntomas, ni se halló ningún proceso médico intercurrente que pudiera justificar un síndrome confusional agudo.
- **Demencia con Cuerpos de Lewy**. Podría haber apoyado este diagnóstico la concurrencia de un parkinsonismo y alteraciones sensoperceptivas visuales. Sin embargo, la paciente no ha presentado en ningún momento de su evolución un evidente deterioro cognitivo ni se han objetivado alucinaciones visuales recurrentes propias de este cuadro.
- **Trastornos psicóticos primarios**. Este diagnóstico ha sido excluido porque la paciente no había presentado ningún tipo de síntoma psicótico antes del inicio del tratamiento con agentes antiparkinsonianos.

Fue diagnosticada de un episodio psicótico en el contexto de enfermedad de Parkinson

TRATAMIENTO

Durante su hospitalización se inició tratamiento con clozapina y se fue disminuyendo la dosis de quetiapina. Además, se realizó interconsulta a Neurología, quienes optaron por disminuir la dosis de pramipexol a 2,1 mg/día. La paciente toleró bien la introducción de clozapina no objetivándose ortostatismo, sedación, estreñimiento, elevación de troponinas ni datos de cardiopatía, alteraciones hematológicas o empeoramiento de la clínica motora. La respuesta fue parcial, de manera que si bien la paciente mantenía la clínica delirante de perjuicio y celotípica, volvía a presentar cierta capacidad de crítica y menores niveles de angustia.

En los últimos tres meses, después del alta hospitalaria, la paciente ha continuado presentando la sintomatología psicótica previamente descrita. Por dicho motivo, se ha ido aumentando progresivamente clozapina, siendo su dosis actual 175 mg/día. Además, se ha reducido quetiapina a 100 mg/día. Tras habernos coordinado con su neurólogo de referencia, este ha procedido a retirar entacapona. Hasta la fecha, la paciente ha presentado una buena tolerancia a todos los ajustes de su tratamiento psicofarmacológico no habiéndose observado hipotensión, sedación, estreñimiento, leuco o neutropenia o agravamiento de la sintomatología extrapiramidal.

Sus últimos niveles de clozapina en junio de 2017 eran de 83,1 ng/ml. En función de su tolerancia, tenemos la intención de continuar ajustando la dosis de clozapina hasta alcanzar niveles terapéuticos y ver cómo responde a la misma.

Tratamiento actual:

- Tratamiento neurológico con pramipexol 2,1 mg (1-0-0) y carbidopa-levodopa 250/25 mg (1-1-1-1-1).
- Tratamiento psiquiátrico con clozapina 25 mg (1-1-1), clozapina 100 mg (0-0-1) y quetiapina 100 mg (0-0-1).

CONCLUSIÓN

Hasta la fecha, el antipsicótico que ha demostrado una mayor eficacia en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a la EP, tanto a corto como a largo plazo, es clozapina[2]. Clozapina se une selectivamente a los receptores dopaminérgicos mesolímbicos D1, teniendo una escasa afinidad por los receptores dopaminérgicos estriatales D2, lo que junto a su mayor afinidad serotoninérgica 5HT-2A/2C le confiere un perfil motor favorable, habiéndose demostrado en diversos ensayos clínicos que no empeora, incluso puede llegar a asociarse con una tendencia hacia la mejoría, de los síntomas motores de la EP[4].

Las dosis empleadas para el manejo de los síntomas psicóticos asociados a la EP son generalmente mucho más bajas que aquellas usadas para el tratamiento de la esquizofrenia, oscilando entre los 6,25-50 mg/día[3]. Algunos estudios han sugerido un rango terapéutico específico de las concentraciones plasmáticas de clozapina entre los 15-141 ng/ml para el tratamiento de los pacientes con psicosis asociada a EP[11]. En estos mismos estudios, se ha señalado que las mujeres tendrían unas concentraciones plasmáticas de clozapina más bajas, a pesar de recibir mayores dosis corregidas por el peso, lo que se ha explicado como una consecuencia de un incremento de la actividad CYP1A2 (principal citocromo involucrado en el metabolismo de clozapina), asociado al hipoestrogenismo que se produce después de la menopausia[11].

A pesar de la demostrada eficacia de clozapina en el manejo de los síntomas psicóticos asociados a la EP, su uso por los profesionales sanitarios suele estar limitado, casi siempre debido al estricto control hematológico que requiere, siendo esta también la principal objeción para su uso que esgrimen los cuidadores de estos enfermos y la causa más frecuente de discontinuación del tratamiento[3,12].

El caso que hemos expuesto, resulta novedoso en lo que se refiere a que estamos empleando dosis de clozapina mucho más altas (175 mg/día) que las que hasta ahora se habían publicado en la literatura científica. De momento, la paciente ha tolerado bien estas relativamente altas dosis de clozapina, no habiéndose objetivado sedación excesiva, sialorrea, estreñimiento, hipotensión, afectación cardiaca, alteraciones hematológicas o empeoramiento de la clínica motora asociada a su EP. Sin embargo, la respuesta hasta la fecha ha sido muy pobre y evanescente, persistiendo la sintomatología psicótica que motivó el inicio del tratamiento.

Es posible que las dosis y concentraciones plasmáticas de clozapina sugeridas como terapéuticas para la psicosis asociada a la EP sean muy bajas, y estemos inframedicando a estos pacientes, lo que podría explicar la falta de respuesta que se objetiva en algunas ocasiones. Sería interesante ver la evolución de estos pacientes, aparentemente refractarios, utilizando dosis más altas de clozapina (siempre en función de la tolerancia), que permitieran alcanzar concentraciones plasmáticas más próximas a las empleadas para el tratamiento de la esquizofrenia (350-600 ng/ml).

En conclusión, clozapina es un fármaco eficaz y seguro para el manejo de los síntomas psicóticos asociados a la EP, pero debería considerarse una optimización de dosis para aquellos pacientes que no responden a dosis bajas, como las reportadas en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Broadstock M, Ballard C, Corbett A. Novel pharmaceuticals in the treatment of psychosis in Parkinson's disease. Expert Rev Clin Pharmacol. 2014 Nov; 7(6):779-86.
2. Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE, Ensom MHH. Evidence-Based Review of Pharmacotherapy Used for Parkinson's Disease Psychosis. Ann Pharmacother. 2017 Aug 6;51(8):682–95.
3. Divac N, Stojanović R, Savić Vujović K, Medić B, Damjanović A, Prostran M. The Efficacy and Safety of Antipsychotic Medications in the Treatment of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease. Behav Neurol. Hindawi Limited; 2016;2016:4938154.

4. Friedman JH. Parkinson disease psychosis: Update. Behav Neurol. 2013 Jan 1; 27(4):469-77.
5. Goldman JG, Holden S. Treatment of psychosis and dementia in Parkinson's disease. Curr Treat Options Neurol. 2014 Mar; 16(3):281.
6. Mills R, Bahroo L, Pagan F. An update on the use of botulinum toxin therapy in Parkinson's disease. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015 Jan;15(1):511.
7. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, *et al.* Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. PLoS One. 2014 Feb 26; 9(2):e89741.
8. Peña E, Mata M, López-Manzanares L, Kurtis M ,Eimil M, Martínez-Castrillo JC, *et al.* Antidepressants in Parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid. Neurologia. 2016 Mar 19. S0213-4853.
9. Raskin S, Durst R. Bupropion as the treatment of choice in depression associated with Parkinson's disease and it's various treatments. Med Hypotheses. 2010 Dec;75(6):544-6.
10. Merims D, Balas M, Peretz C, Shabtai H, Giladi N. Rater-blinded prospective comparison: quetiapine versus clozapine for Parkinson's disease psychosis. Clin Neuropharmacol. 2006 Nov-Dec;29(6):331-7.
11. Lutz UC, Sirfy A, Wiatr G, Altpass D, Farger G, Gasser T, *et al.* Clozapine serum concentrations in dopamimetic psychosis in Parkinson's disease and related disorders. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Dec;70(12):1471-6.
12. Hack N, Fayad SM, Monari EH, Akbar U, Hardwick A, Rodriguez RL, Malaty IA, Romrell J, Shukla AA, McFarland N, Ward HE, Okun MS. An eight-year clinic experience with clozapine use in a Parkinson's disease clinic setting. PLoS One. 2014 Mar 19;9(3):e91545.

Caso 17

Rey Souto D

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 65 años que ingresa en la Unidad de Agudos por sintomatología depresiva grave.

ANTECEDENTES

Antecedentes médicos: el paciente está diagnosticado de enfermedad de Parkinson a tratamiento con levodopa, hipertensión arterial, diabetes mellitus insulinodependiente e hipertrofia benigna de próstata.

Antecedentes psiquiátricos: recibe seguimiento y tratamiento antidepresivo desde hace aproximadamente nueve años por clínica depresiva. Se refiere, al menos, un episodio depresivo que se inicia a raíz del fallecimiento de su esposa. Presenta, además, un ingreso previo en UHP, dos meses antes, por clínica depresiva donde se inicia tratamiento antidepresivo actual con bupropión, con clara mejoría sintomática al alta.

En momento del ingreso, el tratamiento habitual es bupoprión 150 mg/día, mirtazapina 15 mg/día, lorazepam 2 mg/día, levodopa 100 mg 4 veces al día, candesartán 8 mg/día, metformina 850 mg/12 horas e insulina glargina 15 unidades.

El paciente presenta, en el mes previo a su ingreso, un cuadro clínico caracterizado por hipotimia, apatoabulia, disminución de las actividades, tendencia al aislamiento social, quejas de tipo somático y sentimientos de inutilidad, así como marcada disminución del apetito y alteraciones del sueño.

En los últimos días del ingreso, se opone a la toma de tratamiento, así como a la alimentación, por lo que se decide su ingreso hospitalario.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Inicialmente, durante el ingreso el paciente se muestra consciente y orientado en espacio, persona y tiempo.

Poco colaborador, aunque abordable durante la entrevista. Se objetiva un enlentecimiento motor importante. Presenta un discurso enlentecido con latencia de respuesta aumentada, coherente en el que verbaliza quejas somáticas, así como sentimientos de minusvalía y desesperanza. Hipotético con afecto poco reactivo. Ideas deliroides sin actividad estructurada.

No se objetivan alteraciones sensoperceptivas. Ideas pasivas de muerte. Apetito disminuido. Insomnio mixto. Inicialmente mantiene actitud negativista, con marcada inhibición y oposición a toma de tratamiento y alimento.

Durante el ingreso, se objetivan ideas deliroides de perjuicio que verbaliza, principalmente, en las visitas familiares. Estas ideas están focalizadas en el personal de la Unidad, mostrándose suspicaz con el mismo y condicionando la negativa a la toma de tratamiento de forma ocasional.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Enfermedad de Parkinson con episodio depresivo grave, con síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo.

TRATAMIENTO

Se decide mantener tratamiento antidepresivo con bupropión, aumentando la dosis diaria a 300 mg y se decide añadir clozapina a dosis bajas (25 mg hasta 75 mg diarios) para el control de la clínica delirante y teniendo en cuenta los antecedentes somáticos de enfermedad de Parkinson.

Con la introducción de clozapina se consigue una mejoría del negativismo inicial, así como la clínica deliroide en relación al personal, aunque persiste el ánimo depresivo y las fluctuaciones en relación a la toma de tratamiento y alimentación.

Se decide entonces complementar la farmacoterapia con terapia electroconvulsiva, dando un total de 8 sesiones, teniendo como resultado una mejoría en el ánimo y la clínica psicótica.

El tratamiento al alta es bupoprión en dosis de 300 mg/día, clozapina en dosis de 75 mg/día, lorazepam en dosis de 2 mg/día. Se reduce así mismo la levodopa de forma consensuada con Neurología.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con un diagnóstico de enfermedad de Parkinson presentan de forma frecuente complicaciones psiquiátricas en el curso de su enfermedad de base. Entre ellas, los cuadros depresivos y los cuadros psicóticos son los más frecuentes.

El tratamiento de los síntomas psicóticos en estos pacientes implica la necesidad de utilizar fármacos con un perfil de eficacia y efectos adversos donde clozapina muestra claras ventajas frente a otros antipsicóticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Castro-García A, Sesar-Ignacio A, Ares-Pensado B. Complicaciones psiquiátricas de la enfermedad de Parkinson: sus síntomas y tratamiento. Rev Neurol. 2004 Oct; 39(7):646-50.
- Abbar M, Courtet P, Castelnau D. [Value of clozapine in treatment of psychotic disorder in Parkinson disease]. L'Encéphale. 1996;22(1):53-63.

5. CLOZAPINA EN OTROS TRASTORNOS MENTALES

TRASTORNO BIPOLAR

Caso 1

Carranza Tresoldi D, Valoria Martínez A, Corral Alonso B

La variedad de trastorno bipolar que constituyen los llamados “cicladores rápidos” está asociada a mayor morbimortalidad que el resto, constituyendo un desafío clínico en lo que respecta a tratamiento y pronóstico. Este fenómeno afecta a 15-20 % de pacientes bipolares y se diagnostica siguiendo los criterios de Dunner y Fieve[1], quienes en 1974 introducen el concepto de “ciclación rápida” definiéndola como 4 o más episodios de la enfermedad, sean manía, hipomanía, o depresión, en el periodo de doce meses. Este mismo concepto fue recogido por el DSM-V[2] a día de hoy.

En general, se trata de pacientes que presentan cierta comorbilidad, ya sea referida a consumo de sustancias, trastornos de personalidad o disfunción tiroidea. Está asociada, además, a consumo de antidepresivos en cuadros del espectro bipolar confundidos con depresión. Otros factores que favorecen su aparición son la menopausia, las epilepsias del lóbulo temporal y el retardo mental. Se piensa que los individuos que experimentan episodios frecuentes tienen incluso un mayor riesgo de suicidio. Por otro lado, se acepta que el riesgo de ciclado rápido es del 15%-20% con antidepresivos tricíclicos como imipramina o amitriptilina, especialmente si el paciente es del género femenino. Algunas veces el número de episodios es muy elevado y pueden presentarse incluso fases de días u horas (ciclado ultrarápido y ultra-ultrarápido).

El fenómeno de ciclación rápida suele aparecer en forma tardía en el transcurso de la enfermedad, se da con mayor frecuencia en mujeres (80% de los casos) y bipolares tipo II, siendo su forma de inicio más frecuente un episodio depresivo. A su vez, es posible que se trate de un factor no familiar que modifica el estado y curso de la patología, migrando de manera errática por dentro y por fuera de la evolución longitudinal del trastorno bipolar. Tradicionalmente fue considerado como un factor que imprimía especificidad evolutiva, es decir, que no es que determinadas personas

sean cicladoras rápidas, sino que una persona con trastorno bipolar puede presentar ciclación rápida durante un período determinado de su vida. Actualmente ha podido establecerse que buena parte de estos pacientes responde solo pobremente al litio, por lo que se han buscado otras alternativas terapéuticas, comenzando por carbamazepina y oxcarbazepina, T4 a dosis altas y, sobre todo, el valproato que demostró buenos resultados. Sin embargo, los criterios de actuación ante la falta de respuesta están basados más en la experiencia clínica que en la evidencia publicada.

La utilización de clozapina ha sido mencionada a lo largo del tiempo, en múltiples publicaciones, como eficaz en cuadros de ciclación rápida. La mayoría de estos estudios carecen de relevancia determinante al ser no controlados, retrospectivos y series de casos[3,4,5].

El caso que nos ocupa pretende ser un aporte a la creciente evidencia en favor de la eficacia de clozapina para el tratamiento de pacientes incluidos dentro del espectro bipolar, sobre todo, si son resistentes al tratamiento habitual y/o cicladores rápidos.

DESCRIPCIÓN

Paciente de 51 años de edad, divorciado, funcionario jubilado por causa de su enfermedad. Diagnosticado de trastorno bipolar tipo II a los 21 años.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: padre con el mismo trastorno.

Antecedentes psiquiátricos: debuta con episodios maníacos en los que estaban presentes síntomas megalomaníacos, conductas dispendiosas, agresividad, disforia y frecuentes fugas hospitalarias y del hogar familiar, seguido de cuadros depresivos. Con el tiempo, también presentó episodios mixtos.

Desde el comienzo de su enfermedad, fue tratado con litio, se ensayaron múltiples antipsicóticos (levomepromazina, olanzapina, risperidona, haloperidol, quetiapina, ziprasidona, zuclopentixol, aripiprazol, clorpromazina, paliperidona, asenapina) y estabilizadores de ánimo (topiromato, valproato, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, además del mencionado litio), así como de benzodiacepinas.

Requirió antidepresivos en diversas ocasiones, los cuales, a pesar de ser usados con máxima precaución y concomitantemente a los estabilizadores de ánimo, solían producir virajes maniacos. Con el paso de los años la frecuencia e intensidad de los virajes se fue haciendo más manifiesta y la respuesta al tratamiento cada vez más decepcionante. Requirió múltiples hospitalizaciones (en ocasiones 6 al año, siendo cada vez más prolongadas) y la inestabilidad de la situación amenazaba con complicar la dinámica familiar a pesar de contar el paciente con un buen apoyo por parte de su entorno. En la última etapa de su enfermedad, se le administró TEC, con respuesta más que discreta y trastornos de memoria asociados.

TESTS

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC de cráneo: sin anomalías ni lesiones significativas.

Analítica: sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno bipolar tipo II.

TRATAMIENTO

Ante el fracaso terapéutico y la creciente dificultad para frenar el progreso de la enfermedad, se decide comenzar con clozapina 150 mg, aumentando progresivamente hasta los 400 mg/día, reforzando el tratamiento previo consistente en litio 800 mg/día, valproato 100 mg/día y paliperidona 9 mg/día. La mejoría en cuanto a estabilidad del estado de ánimo del paciente fue más que significativa y a la fecha, luego de 24 meses de tratamiento con clozapina no ha necesitado nuevas hospitalizaciones. No se han registrado efectos secundarios significativos y los controles hematológicos son completamente normales.

Se evaluó al paciente antes y después del inicio del tratamiento con clozapina mediante la escala de manía de Bech-Raphaelsen[6], la cual pasó de valores de hasta 25 puntos (manía franca) a 5-6 (no manía) actualmente. La adherencia al tratamiento mejoró de manera notable.

CONCLUSIÓN

Es de destacar en este caso, la poca eficacia del tratamiento con litio[1] (y otros estabilizadores), así como en la mayoría de los pacientes cicladores rápidos (en estos pacientes el fracaso del tratamiento con litio sería de un 80%) y lo típico de la edad de presentación (entre los 20 y 40 años) aunque, como se indicó, el trastorno es más frecuente en el sexo femenino[7], al revés de nuestro paciente.

La bipolaridad resistente al tratamiento y el fenómeno de ciclación rápida son cada vez más frecuentes, fenómeno que podría atribuirse al uso cada vez más extendido de antidepresivos, aunque esto resta por probar.

En su momento, la introducción del antipsicótico atípico clozapina en el arsenal terapéutico de pacientes esquizofrénicos con pobre respuesta al tratamiento de primera línea significó una luz de esperanza para familiares y pacientes. Sin embargo, un número creciente de estudios[5,8,9,10] sugieren que este fármaco tendría un rol importante en el abordaje de otras condiciones tales como el trastorno esquizoafectivo, la enfermedad bipolar resistente al tratamiento y la ciclación rápida.

Ante un paciente ciclador rápido y resistente al tratamiento convencional y que presenta sintomatología maníaca, virajes rápidos/frecuentes y necesidades de hospitalización repetidas, se debe tener en cuenta la potencial efectividad de clozapina. Considerado actualmente como una opción de segunda línea en el tratamiento del trastorno bipolar, lo reseñado en el presente caso coincide con otros reportes al respecto, en cuanto a la estabilización del estado de ánimo, con disminución en la rapidez y frecuencia de los virajes, disminuyendo asimismo el número de hospitalizaciones. Pensamos, en cualquier caso, que se impone la necesidad de más estudios prospectivos aleatorizados para confirmar esta prometedora hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. Arch Gen Psychiatry 1974; 30(2):229-233.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
3. McElroy SL, Dessain EC, Pope HG Jr, Cole JO, Keck PE Jr, Frankenberg FR, *et al.* Clozapine in the treatment of psychotic mood disorders schizoaffective disorder and schizophrenia. J Clin Psychiatry 1991; 52 (10): 411-4.
4. Frye MA, Ketter TA, Altshuler LL, Denicoff K, Duna RT, Kimbrell TA, *et al.* Clozapine in bipolar disorder: treatment implications for other atypical antipsychotics. J Affect Disord. 1998 Mar;48(2-3):91-104.
5. Calabrese J, Kimmel S, Woyshville M, Rapport D, Faust C, Thompson P, *et al.* Clozapine for Treatment-Refractory Mania. AM J Psychiatry 1996; 153(6): 759-64.

6. Bech P, Raphaelsen OJ, Kramp P, Bolwig TG. The mania rating scale: scale construction and inter-observer agreement. Neuropharmacology. 1978.17(6):430-431.

7. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hypomania. Am J Psychiatry 1987; 144 (12): 1602–1603.

8. Owen RR Jr, Beake BJ, Marby D, Dessain EC, Cole JO. Response to clozapine in chronic psychotic patients. Psychopharmacol Bull 1989; 25(2):253–256.

9. Zarate CA Jr, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. J Clin Psychiatry 1995; 56(9):411–417.

10. Kimmel SE, Calabrese JR, Woyshville MJ, Meltzer HY. Clozapine in treatment-refractory mood disorders. J Clin Psychiatry 1994; 55(suppl B):91–93.

Caso 2

Aristegui Ruesga E

DESCRIPCIÓN

Varón de 54 años de edad.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: casado, que convive con su mujer y dos hijos de 19 y 13 años de edad. Tiene una incapacidad laboral debido a patología acústica, visual y psiquiátrica.

Antecedentes familiares: es el menor de 3 hermanos. Mantiene muy buenas relaciones familiares. Historia en la familia de origen de clínica obsesiva, ciclotimia y trastorno bipolar.

Antecedentes médico-quirúrgicos: osteomielitis en pierna izquierda en la infancia. TCE en 1985 con fractura temporal derecha y contusión fronto-temporal derecha, con pérdida de visión de ojo derecho por atrofia papilar. Acúfeno en oído izquierdo.

Antecedentes psiquiátricos: primer diagnóstico psiquiátrico, neurosis obsesiva en 1995. Sufrió un episodio depresivo grave en 1985, que requirió ingreso tras politraumatismo (caída por hueco de escalera). Diagnosticado de depresión mayor, fue tratado con fármacos que el paciente no recuerda y siguió psicoterapia hasta 1989. Recuperó un nivel de funcionamiento adecuado, no manteniendo el tratamiento en los años posteriores. Segundo episodio depresivo, más leve, en 2004 que mejoró con fluoxetina de forma rápida, abandonando el tratamiento el paciente un mes después.

En junio de 2007, ingresó por primera vez en nuestro servicio con diagnóstico al alta de depresión mayor y TOC.

En los siguientes meses, ingresó en otras 4 ocasiones, todas ellas por episodios depresivos tratados con fluoxetina (ya mencionada) 40 mg/día, mirtazapina 45 mg/día, clomipramina 225 mg/día. Se observó que dichos episodios alternaban con momentos de recuperación e hipertimia, lo que hizo que el diagnóstico se modificara a trastorno bipolar tipo II y también conllevó un cambio de tratamiento farmacológico instaurando tratamiento con carbonato de litio 400 mg/día, lamotrigina 25 mg/día y aripiprazol 10 mg/día. Pese a ello, en febrero de 2008 tras dos nuevos ingresos se decidió iniciar tratamiento con TEC ante la dificultad para alcanzar una recuperación estable. Sufrió una nueva recaída 2 meses más tarde precisando nuevo tratamiento con TEC, siguiendo con el mismo tras la hospitalización y con tratamiento farmacológico con carbonato de litio 400 mg/día, mirtazapina 30 mg/día, clomipramina 150 mg/día, lamotrigina 50 mg/día y olanzapina 10 mg/día.

Continuó en seguimiento ambulatorio, con psicoterapia de apoyo y pudiendo retirar parte de la medicación pautada, controlándose con sales de litio y lamotrigina hasta nueva recaída depresiva brusca en diciembre de 2009, que se controló con el reajuste del sueño sin precisar otras medidas terapéuticas.

En marzo de 2010, precisó un nuevo ingreso por reaparición de la clínica depresiva, que mejoró con privación parcial de sueño. Anteriormente se había modificado la pauta antidepresiva, sustituyendo clomipramina por duloxetina 60 mg/día y agomelatina 50 mg/día. El paciente se mantuvo estable con dicho tratamiento hasta comenzar, en noviembre de 2013, un nuevo periodo de ingresos (3 prácticamente seguidos) por clínica depresiva sin mejoría mantenida pese a los reajustes farmacológicos, como introducción de bupropión 150 mg/día. Nuevamente, en marzo de 2014, se decide comenzar con TEC. Pese a ello, precisa otras dos hospitalizaciones hasta conseguir nuevamente la estabilidad afectiva aun estando tratado con TEC de mantenimiento, carbonato de litio 1200 mg/día, duloxetina 120 mg/día, bupropión 150 mg/día, aripiprazol 5 mg/día y lamotrigina 25 mg/día.

Posteriormente, el paciente se mantuvo eutímico hasta noviembre de 2015, que precisó una nueva hospitalización por recaída depresiva, que fue tratada con ketamina 40 mg en perfusión IV en un total de 7 sesiones, consiguiendo la mejoría clínica pero no el mantenimiento de la misma. Nuevos ingresos en abril, julio y octubre de 2016, por sendos episodios depresivos. En el primero de ellos, se realizó privación parcial de sueño, realizando un viraje hipomaniaco. En el segundo, se pautó metilfenidato sin conseguir ninguna mejoría clínica por lo que se reinició tratamiento con TEC pero, pese al mantenimiento del mismo al alta hospitalaria, precisó un nuevo ingreso por clínica depresiva. Se consiguió cierta estabilidad del paciente, que permitió el alta del ingreso con lamotrigina 200 mg/día, carbonato de litio 800 mg/día, bupropión 300 mg/día, hipnótico y TEC de mantenimiento, que fue suspendido poco tiempo después al no conseguir una mejoría clínica completa y ser llamativos los fallos cognitivos.

TESTS

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A lo largo de los años de evolución se han realizado analíticas generales y pruebas de imagen cerebral, sin que haya habido hallazgos significativos en ningún caso.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

TOC y trastorno bipolar tipo II.

TRATAMIENTO

Es preciso destacar que, a lo largo de toda la evolución del paciente, ha habido episodios hipomaniacos, tanto durante las hospitalizaciones (ya mencionados) como en los periodos de seguimiento ambulatorio, que nunca han precisado hospitalización. A lo largo de los últimos años ha venido realizando tratamiento psicológico cognitivo-conductual en los periodos de alta hospitalaria.

Tras esta evolución tórpida, en noviembre de 2016 se introdujo clozapina en el tratamiento, con aumento gradual de la dosis hasta 125 mg/día con buena tolerancia. Desde entonces, el paciente se ha mantenido estable a nivel anímico con mínimas oscilaciones más hacia la hipertimia, habiendo retomado su actividad habitual (si bien esta se ha venido deteriorando y limitando a lo largo de los años). Asimismo, la clínica obsesivo-compulsiva que se veía agravada durante las recaídas depresivas también ha perdido intensidad. En el momento actual, el paciente está siendo tratado con carbonato de litio 1400 mg/día, bupropión 150 mg/día, flurazepam como hipnótico y clozapina 125 mg/día.

Último tratamiento pautado: clozapina 100 mg: 0-0-1; clozapina 25 mg: 1-0-0; carbonato de litio. 3,5-0-0; bupropión 150 mg: 1-0-0; flurazepam: 0-0-1. Psicoterapia de apoyo y cognitivo-conductual.

CONCLUSIÓN

El caso abordado trata de un paciente con clínica obsesivo-compulsiva y trastorno bipolar tipo II de inicio en 1985. La evolución ha sido tórpida pese a los múltiples tratamientos intentados (farmacológicos, privación parcial de sueño, TEC y terapia cognitivo-condultual). Se había descartado el tratamiento con clozapina por respuestas (parciales muchas veces) a los cambios terapéuticos y a la posible exacerbación de la clínica obsesiva. Finalmente, una vez introducido dicho fármaco no se ha observado exacerbación y la clínica afectiva ha mejorado manteniéndose estable en el momento actual.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). Am J Psychiatry. 2002;159(4 Suppl):1-50.
- Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar Disord. 2005;7 Suppl 3:5-69.
- NICE: guidance. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care.
- Vieta E, Valenti M, Rosa AR. Novedades en el tratamiento del trastorno bipolar. Capitulo 1. Ed. Panamericana.

Caso 3

Martínez Hinojosa C, Vela Sánchez B, Padilla Lucas I

DESCRIPCIÓN

Paciente de 70 años que ingresa de forma urgente, con carácter jurídico de involuntariedad, al presentar alteraciones de conducta de una semana de evolución, en el contexto de una nueva descompensación de su psicopatología basal.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: natural de Granada. Casado. Un hijo. Vive con su esposa, su hijo y su nuera. Actualmente jubilado, ha trabajado como empleado de una empresa de red eléctrica.

Antecedentes familiares: primo materno con esquizofrenia. Madre con ludopatía. Padre y hermano con etilismo.

Antecedentes médicos: hepatopatía enólica (sin seguimiento); esteatosis hepática severa grado III; parkinsonismo mixto (valorado y altado por Neurología en abril de 2017); DM 2 (de larga data con mal control); HTA; SAHS leve-moderado (sin CPAP), dislipemia; NAMC.

Antecedentes psiquiátricos: de seguimiento irregular por USMC siendo la última revisión registrada en febrero de 2015. Varios ingresos en nuestra USMH (hasta 12), por sendos episodios maniacos mediatizados por consumo de alcohol. Último de ellos en 2007. El último tratamiento psicofarmacológico registrado en su historia digital, previo a la hospitalización: valproato sódico/ácido valproico de acción prolongada 500 mg 0-0-2 y risperidona 6 mg 0-0-1.

No fumador. Ex bebedor perjudicial de alcohol (lleva abstinente 10 años).

ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente venía presentando, desde hace una semana, mayores niveles de nerviosismo que manifestaba a modo de importante inquietud psicomotriz (a pesar de las diversas dificultades físicas), irritabilidad e hiperactividad, llegando en los últimos días a salir a deshoras, a realizar tareas impropias y con poco pragmatismo (limpiar la nevera, sacar cosas de todos los armarios) y llevando a cabo gastos excesivos e innecesarios. La situación clínica evoluciona con carácter creciente, haciéndose difícil la contención de conductas en el domicilio de modo que, el día del ingreso, el paciente protagoniza episodio de agitación psicomotriz con heteroagresividad verbal y física dirigida hacia su hijo por un conflicto de índole trivial (en relación a la pareja de este). "Es una mora... tiene 40 años más que mi hijo, qué vergüenza". A instancias de lo aportado por la familia, la descompensación actual pudiera estar relacionada con el abandono de su tratamiento habitual ante la presencia del temblor, cuando el neurólogo le indicó hace unos meses que su temblor no era Parkinson sino parkinsonismo yatrogénico. El cuadro clínico precipita en la visita a Urgencias donde, tras ser valorado por psiquiatra de guardia, se indica ingreso para contención de situación de riesgo y reabordaje psicofarmacológico, dada la claudicación en la capacidad de contención familiar.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En el momento del ingreso: "Consciente y orientado en las tres esferas. Memoria conservada y atención disminuida. Inquieto pero reconducible siendo abordable en la entrevista. Contacto maniaco. Higiene deficitaria. Lenguaje hiperfónico y malsonante. Verborreico llegando a la fuga de ideas en el discurso libre

y en ocasiones desorganizado. Verbaliza ideas de perjuicio en relación a su hijo con elevada resonancia emocional, así como exaltación yoica, "He trabajado muchos años y tengo mucho dinero... recibí 250 mil pesetas que costaba un chalet donde el rey... he trabajado de todo....". No alteraciones sensoperceptivas. Hipertímico con viraje a la disforia al mencionar a su hijo, con invasión del espacio personal. Parcial conciencia de realidad y de enfermedad. Buena adherencia terapéutica."

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica:

- Hemograma: en rango.
- Bioquimica: Na 134; K 6,00; Glu 290; urea 56; ac.úrico pendiente; trig 244; PRL 19,8.
- Valproico: 26 (RN 50-100+/-20).

Analítica (10 días después):

- Hemograma: en rango.
- Bioquímica: glucosa 152 mg/dl; hemoglobina glicosilada (A1c) HbA1c 13,7%; urea 66 mg/dl; creatinina 0,8 mg/dl; ácido úrico 10,4 mg/dl; proteínas totales 5,7; calcio 8,6 mg/dl; fósforo 4,2; colesterol total 223 mg/dl; colesterol LDL 118 mg/dl.
- SO: Glucosuria 50 mg/dl, c.cetónicos: 15 mg/dl; leucocitos +++ (>900/µl); nitritos (-).

Analítica (14 días después):

- Hemograma: en rango.
- Bioquimica: Glu 213; urea 52; ác. úrico 8,3; prot. totales 6; PRL 32,3.
- Valproato en sangre: 48,8*.

Analítica (20 días después):

- Bioquimica: cortisol y ACTH normales (cortisol 18 µg/dl; ACTH 59,8 pg/ml).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

EVOLUCIÓN Y CURSO CLÍNICO

La evolución clínica durante su estancia hospitalaria ha sido gratamente favorable, pese a no haber estado exenta de incidentes de tipo somático (véase en el apartado "procedimientos"). El paciente presentaba inicialmente clínica de tipo maniaca con importante inquietud psicomotriz, tensión interna, insomnio y comportamientos de desinhibición sexual, marcada pérdida de la distancia social, siendo su discurso ideofugitivo cargado de mala intencionalidad hacia su hijo.

Se realizó, a su llegada a planta, una determinación basal de valproato donde se observaron niveles infraterapéuticos (26; RN 50-100 + - 20). Se optó entonces por optimizar dosis de regulador del humor hasta alcanzar rango terapéutico e iniciar terapia con clozapina, con el objetivo de minimizar la presencia de secundarismos (temblor distal) que hicieran peligrar su adherencia psicoterapéutica al alta. En la etapa inicial se suplementó clozapina con haloperidol en solución.

Progresivamente, la situación clínica comienza a resolverse de modo que, a las tres semanas y a la dosis de 200 mg de clozapina diarios, el paciente se torna afable, tranquilo, colaborador, alcanzando en el momento del alta la eutimia, ya sin el suplemento inicial de haloperidol, manteniendo un discurso adecuado en ritmo, forma y tono, habiéndose replegado a un segundo plano toda conflictiva convivencial con su hijo. Existiendo satisfactoria respuesta clínica, teniendo en cuenta secundarismos en su historia, en el balance riesgo-beneficio se propone mantener el

tratamiento de valproato en la dosis actual a pesar de hallarse en el límite inferior del rango terapéutico (última determinación de valproato en sangre en 48,8).

PROCEDIMIENTOS

Por el mal control glucémico, se mantuvo seguimiento estrecho con el servicio de Endocrinología, realizándosele por su parte ajustes diarios de insulinoterapia en función de las glucemias presentadas, recomendando el tratamiento insulínico descrito al alta y seguimiento por parte de su MAP. En uno de los controles analíticos realizados por parte de Endocrinología, se detectó ITU que fue tratada con éxito con antibioterapia (cefuroxima 500 mg 1-0-1, durante 7 días). Ante los dolores articulares derivados de la hiperuricemia se abordó con tratamiento analgésico (paracetamol) y medidas dietéticas que resultaron efectivas. Se hizo preciso realizar interconsulta con el servicio de Cirugía vascular al presentar el paciente lesiones ulcerosas en ambos pies (3er dedo), siendo diagnosticado de "angiopatía diabética", recomendándose AAS 100 mg 1-0-0 (de por vida) e higienizar la herida con periodicidad (véase en el apartado de tratamiento); debiendo solicitarse cita en Consultas Externas de Cirugía Vascular. Se llevaron a cabo intervenciones psicoeducativas de tipo individual dirigidas a afianzar la vinculación a los dispositivos de Salud Mental Comunitaria.

DIAGNÓSTICO

Principal: trastorno bipolar episodio actual maniaco sin síntomas psicóticos - F31.1.

Secundarios:

- ITU, DM2, angiopatía diabética, HTA, SAHS, dislipemia, hiperuricemia, esteatosis hepática.
- Parkinsonismo yatrogénico.

TRATAMIENTO

Valproato sódico/ácido valproico de acción prolongada 500 mg 0-0-3, clozapina 200 mg 0-0-1, levomepromazina 25 mg si precisa por ansiedad o insomnio.

Tratamiento somático: insulina aspart 8-12-4, insulina glargina 0-0-18, AAS 100 mg 1-0-0, carvedilol 25 mg 1-0-0, espironolactona 25 mg 1-0-0, atenolol 100 mg/día, clortalidona 25 mg 1-0-0, paracetamol 1g 1-0-1, enalapril 5 mg 1-0-0. Lavados con agua y jabón de las lesiones en dedos y cubrirlas con gasas.

CONCLUSIÓN

Con el caso clínico actual, nuevamente se aprecia el potencial efecto primario que tiene clozapina con mínima presencia de secundarisismos, que asegura una correcta adherencia psicofarmacológica al alta. En el balance riesgo-beneficio, a pesar de estar el paciente afecto de DM2, se optó por clozapina ante la existencia de un temblor insostenible, obteniendo una grata respuesta en el control de la psicopatología que precipitó en el ingreso hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez E, Montero I. Tratamiento de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica). 2005.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press. 1997.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2002. Washington. 2002.
- García-Ribera Condor C, Rojas Aguilar A, Rodríguez Martínez A. Antipsicóticos. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C, eds. Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica). 2005.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000; 157(4):514-20.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia. 1998.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español de expertos para recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia. 2000. Disponible en: http://www.p3-info.es/PDF/SEP.pdf (último acceso: abril 2018).

Caso 4

Roselló Miranda R, Pascual Calatayud C, Morant Luján Y, Ibáñez Soriano E, García Valls JM

DESCRIPCIÓN

Mujer de 27 años, ingresa en la sala de agudos de Psiquiatría, procedente de Urgencias. Acude a Urgencias acompañada por el educador de la vivienda tutelada donde reside actualmente, ante insomnio de varias semanas de evolución, inquietud y nerviosismo con claro empeoramiento estos últimos días.

Se trata de una paciente diagnosticada de trastorno bipolar tipo I, en seguimiento por la USM de zona. Recientemente, fue atendida de forma urgente por su psiquiatra habitual por el mismo motivo ajustándose el tratamiento (se añade olanzapina por la noche).

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltera, sin hijos. Reside en una vivienda tutelada desde hace cinco meses, con buena adaptación. Anteriormente vivía con sus padres (parece existir una situación de disfunción familiar muy significativa: no trabajan, no llevan horarios, no asumen ningún tipo de responsabilidad y parecen depender económicamente de la pensión de la paciente para subsistir). La paciente tiene dos hermanas más pequeñas, aparentemente sanas, independizadas. Además, tiene otros dos hermanos menores de edad (de 14 y 9 años), cuya custodia se ha retirado a los padres. Uno de estos hermanos presenta un trastorno del espectro autista.

No refiere tener amistades ni apenas relaciones sociales. Es autónoma para las actividades de la vida diaria. Actualmente está en paro, aunque anteriormente trabajó de jardinera a los 17 años de edad. Consiguió un título de campeona de halterofilia a dicha edad, pero en estos momentos no practica ningún deporte.

Tiene reconocido un grado de discapacidad del 73%. Invalidez permanente.

Antecedentes médicos: sin RAM conocidas e hipotiroidismo en tratamiento.

Hábitos tóxicos: fumadora habitual (un paquete/día). Antecedentes de consumo ocasional de cannabis y de cocaína, actualmente abstinente. Consumo regular de cafeína (dos cafés/día).

Tratamiento actual: carbonato de litio (1-1-1), quetiapina 300 mg (0-0-2), quetiapina prolong 300 mg (0-0-1), olanzapina 20 mg (0-0-1), clonazepam 2 mg (0-0-1), etumina 40 mg (0-0-1), palmitato de paliperidona 1 ampolla 100 mg/28 días y levotiroxina 75 µg (1-0-0).

Antecedentes psiquiátricos: debut de la enfermedad a los 16 años de edad. En los últimos años, la evolución de su enfermedad se ha caracterizado por frecuentes descompensaciones de tipo maníaco o con sintomatología afectiva mixta. Durante las descompensaciones afectivas presenta importante ansiedad y nerviosismo, labilidad emocional, ideas de perjuicio centradas en el ámbito familiar y de desesperanza.

Por otro lado, de forma interepisódica, se aprecia una ausencia de rutinas y de actividades, dificultades para mantener compromisos y tareas de responsabilidad, siendo constante el abandono de las mismas de manera prematura.

Ha precisado hasta diez ingresos en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica (UHP): dos en 2006, uno en 2010, tres en 2012, cuatro en 2015 y el último con fecha de alta hace dos meses.

Ha realizado varias tentativas autolíticas mediante ingestas medicamentosas. Se ha administrado tratamiento farmacológico con ácido valproico, risperidona, olanzapina, levomepromazina, aripiprazol oral y depot,

haloperidol y zuclopentixol depot, destacando la ausencia de respuesta con aripiprazol y los secundarismos con haloperidol (síntomas extrapiramidales) y zuclopentixol (somnolencia). También ha recibido en el pasado hasta cinco sesiones de terapia electroconvulsiva (TEC). Antecedentes de un ingreso en la Unidad de Media Estancia (UME) desde abril a septiembre de 2016, siendo dada de alta tras la fuga.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A la exploración del estado mental en Urgencias, se muestra consciente y orientada en las tres esferas. Inquietud psicomotriz, manifiesta escasa colaboración en la entrevista, mostrando un temple disfórico y de difícil abordaje. Aspecto físico cuidado, fascies expresiva, mirada cansada, buen nivel de contacto ocular. Lenguaje acelerado, entrecortado. Impresiona el pensamiento acelerado. No sintomatología de orden psicótico objetivable. Ánimo disfórico e irritable con marcada labilidad emocional llegando al final de la entrevista al llanto. Disminución de las horas de sueño sin sensación de cansancio, alimentación conservada. Impresiona de clínica mixta. En su domicilio, este estado de intensa ansiedad ha llegado a que manifestara cierta heteroagresividad verbal y física hacia otros compañeros, hecho no habitual en la paciente. No ideación autolítica en este momento. Asegura adecuada adherencia terapéutica y buena conciencia de enfermedad.

Durante los primeros días de ingreso hospitalario presenta clínica afectiva mixta de predominio maníaco: inquietud psicomotriz, taquipsiquia, taquilalia, discurso en ocasiones ininteligible, saltígrado, labilidad emocional manifiesta, ideas sobrevaloradas erotomaníacas e insomnio pertinaz sin percepción de cansancio.

En varias ocasiones dicha sintomatología requiere de pautas de contención farmacológica IM y mecánica para su abordaje.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno bipolar tipo I.

TRATAMIENTO

Se constata que los niveles de litio se encuentran dentro del rango terapéutico (litemia 0,9 mmol/l) y, en coordinación con su psiquiatra de referencia, ante la mala evolución y resistencia del cuadro a los diversos tratamientos farmacológicos ensayados (antipsicóticos típicos y atípicos, estabilizadores), se decide la introducción paulatina de clozapina con el objetivo de un mejor control sintomático y una reducción de la politerapia.

Inicialmente, remite la inquietud y las ideas sobrevaloradas, así como el insomnio pertinaz, persistiendo la labilidad emocional con tendencia a la hipertimia, si bien su conducta es ajustada y reconducible y se muestra colaboradora, a diferencia de los primeros días. Progresivamente, se logra objetivar una mejoría también a nivel afectivo, alcanzando la eutimia en última instancia. Asimismo, la tolerancia al tratamiento es buena y los resultados de los controles hematológicos periódicos satisfactorios. Se mantiene contacto con los educadores de la vivienda tutelada y se conceden varios permisos terapéuticos en los que no ha habido incidencias graves y la paciente ha podido participar en gran parte de las actividades del Centro, aproximándose al ritmo habitual del recurso. Con el fin de consolidar la mejoría clínica y realizar rehabilitación, se propone en reunión de equipo multidisciplinar su derivación al Hospital de Día.

La paciente recibe el alta hospitalaria llevando tratamiento farmacológico con carbonato de litio (1-1-1), clozapina 100 mg (0-0-2), paliperidona 6 mg (1-0-0), levotiroxina 75 µg (1-0-0) y ácido fólico 5 mg (1-0-0).

CONCLUSIÓN

El manejo del trastorno bipolar resistente al tratamiento continúa siendo un reto en la práctica clínica diaria. Recientes avances en la investigación clínica han aportado estrategias terapéuticas eficaces para el abordaje del trastorno bipolar, sin embargo, todavía contamos con una proporción de sujetos que padecen este trastorno y que no responden satisfactoriamente al tratamiento farmacológico convencional.

De manera general la resistencia al tratamiento en el trastorno bipolar se define por la irreductibilidad de los síntomas a pesar de haber instaurado un tratamiento farmacológico combinado apropiado (uso de dos estabilizadores del ánimo simultáneamente y antipsicóticos atípicos distintos a clozapina a dosis eficaces) en pacientes con buena adherencia.

Existen algunas guías de prescripción que han sugerido el uso de clozapina en episodios maníacos. Según la Red Canadiense para el Tratamiento de Trastornos Afectivos y de Ansiedad (CANMAT), el uso de clozapina en la manía aguda es una opción de tercera línea a considerar en casos refractarios al tratamiento convencional por su particular eficacia, debido a la escasez de ensayos controlados aleatorizados al respecto. En esta misma línea se posiciona la Asociación Americana de Psiquiatría.

En definitiva, aunque es importante disponer de más estudios comparativos para evaluar la evidencia de clozapina en el tratamiento de la manía resistente, los pocos estudios empíricos realizados en esta dirección sitúan a clozapina como un fármaco efectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ifteni P, Correll C, Nielsen J, Burtea V, Kane J, Manu P. Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. J Affect Disord. 2014;166:168–172.
2. Lermanda V, Holmgren D, Fuentes C, Guerra D. Clozapine in refractory bipolar disorder. Rev Chil Neuro-Psiq. 2010; 48(4):335-343.
3. Li X, Tang Y, Wang C, De Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. Bipolar Disord. 2015;17(3):235–247.

Caso 1

Barceló Iranzo M

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 19 años, valorado por primera vez en la consulta en julio del año 2000.

ANTECEDENTES

Antecedentes psiquiátricos: en aquel momento ya resultaban preocupantes. El primer episodio psicótico debutó en febrero del año 1999, un año antes, había ingresado en tres ocasiones, la primera en un sanatorio privado durante más de veinte días y, después del alta, había presentado una intensa sintomatología extrapiramidal (temblor en miembros superiores, músculos peribucales, dificultades de deglución con episodios de atragantamiento, sialorrea intensísima, movimientos disquinéticos bucolinguales y acatisia). Estos efectos secundarios suponían un agravamiento de la sintomatología nuclear de su enfermedad psicótica. Incluso aumentaban su inquietud y la heteroagresividad, a veces, impulsos violentos dirigidos a sus familiares más cercanos. En una ocasión había propinado un puñetazo en el plexo solar a su padre que le hizo hincar la rodilla en el suelo. La constitución del paciente suponía un importante problema de manejo conductual en los momentos en que se descompensaba, pues su altura era de un metro ochenta y cinco centímetros y su peso superaba los cien kilos con amplitud.

La clínica que presentó desde el inicio de aquella ruptura psicobiográfica, mientras iniciaba sus estudios de Ingeniería Industrial y había afrontado un examen con intenso estrés, deprivación de sueño y dificultades de relación con sus compañeros, debido a su carácter previo introvertido y vergonzoso, fue un auténtico giro vivencial que dejó a su familia en un choque emocional que oscilaba entre el desconcierto y el pánico. El hijo llegó a casa afirmando que oía voces de sus compañeros, que le observaban constantemente con intenciones perniciosas para él. Todo el mundo le acusaba de ser homosexual, habían colocado una fotografía en la clase para advertir de que le gustaban los niños. Esta ignominia no podía soportarla. También su familia comenzó a notar una tendencia al entrometimiento, a la hiperactividad y a la desinhibición. Lo describían los familiares como un cambio hacia el infantilismo, hasta entonces había sido un buen estudiante y ahora solo prestaba atención a la *Playstation*: pasaba largos periodos de tiempo ensimismado con los videojuegos, como en un mundo de aislamiento e indiferencia hacia la relación social o familiar.

En menos de un año, además del primer ingreso de tres semanas en un sanatorio privado, tuvo dos ingresos en una sala de agudos de su hospital público de referencia. Los motivos de ingreso siempre fueron relacionados con la sintomatología psicótica y los trastornos de conducta en el ámbito social y sobre todo en el familiar.

Los tratamientos previos reflejaban con claridad la gravedad e intensidad de la clínica, incluso la actitud de los psiquiatras en aquellos pródromos de la enfermedad. ¿Alguno pensaría en el inicio de un cuadro afectivo fásico, otro en la etapa de trema de un trastorno psicótico procesual? La combinación de los tratamientos farmacológicos traducían incertidumbre y dramatismo en el sufrimiento del paciente y del entorno familiar:

- Primera combinación: clorhidrato de glicerol -tioproperazina-biperideno, levomepromazina.
- Segunda combinación: paroxetina-haloperidol -biperideno- diazepam.
- Tercera combinación en el segundo y tercer ingreso: zuclopentixol acetato-zuclopentixol decanoato-diazepam-clonazepam-flurazepam.

A partir de ese momento es valorado por mí. A la exploración destaca el cuadro de extrapiramidalismo comentado líneas atrás y el diagnóstico establecido tras el alta “otras psicosis reactivas no especificadas”.

Un diagnóstico con la clara intención de no etiquetar al paciente y destacar la provisionalidad o el concepto de "a estudio" de un cuadro que se vislumbraba, tanto por la precocidad juvenil del paciente, como por la aparición de síntomas positivos, afectivos y conductuales de mal presagio pronóstico.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Recogía síntomas del espectro psicótico tan destacables como las voces internas que le acusaban de homosexualidad y pedofilia, las ideas autorreferenciales que emanaban de las miradas inquisitoriales de sus compañeros de clase y el delirio de perjuicio en relación a su imagen denigrada, "todo el mundo me acusaba", en la escuela donde había iniciado con tanta ilusión previa sus estudios de industriales. No confirmaba la presencia de trastornos en la propiedad del pensamiento, tampoco el curso del pensamiento se encontraba desorganizado ni contaminado por alogias, paralogias o neologias, ni siquiera eran detectables otros trastornos perceptivos alucinatorios salvo las pseudoalucinaciones descritas en forma de voces internas acusatorias.

Pero el curso de la enfermedad, aún con un periodo relativamente corto de evolución, entre doce y dieciocho meses, era determinante para esperar lo peor. Se trataba de una rara combinación de periodos de hiperactividad, verborrea, expansividad, entrometimiento, insomnio, agresividad e irritabilidad; con una base de deterioro de la personalidad, un defecto que indicaba que ya no sería el mismo joven brillante con un futuro universitario esperanzador. Imperaba el aislamiento, la infantilización, el cambio de intereses hacia actividades empobrecedoras, la frialdad e incluso violencia con la que trataba a su familia, especialmente a su padre, que intentaba en vano ponerle límites a una conducta incomprensible para todos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

La revisión del diagnóstico provisional indujo a plantear dos entidades de gravedad y curso parecidos, con los datos recogidos en aquel momento de la entrevista en un estadio evolutivo ya avanzado de la enfermedad. El trastorno bipolar tipo I con predominio de fases maníacas y síntomas psicóticos no congruentes *vs.* un trastorno esquizoafectivo con predominio de fases maníacas y alguna depresiva al inicio del cuadro, solapada con los síntomas procesuales positivos y negativos que podrían estar instaurándose desde el primer ingreso en el debut de la enfermedad.

En palabras de López-Ibor, en este caso se cumplían los paradigmas de la Psiquiatría de varios decenios del siglo XX: "el diagnóstico no es una etiqueta que se le adjudica al paciente sino un proyecto o estrategia de acción encaminado a la terapia del mismo" -no textual-. Siempre he mantenido este principio como prioritario en mi ejercicio profesional. Por tanto, consideré llegado el momento de pautar un estabilizante a un paciente inestable, resistente y afectado por una hipersensibilidad dopaminérgica a neurolépticos típicos, que le producían un intenso parkinsonismo y probablemente en un corto periodo de tiempo discinesia tardía.

TRATAMIENTO

En aquellos años comenzaba su larga andadura psicofarmacológica una molécula a la que comparaban con el mejor antipsicótico atípico: clozapina. Restringida por una campaña de desprestigio por unos casos aislados de discrasias sanguíneas en una población finlandesa de pacientes afectos de esquizofrenia, la gran esperanza resultó ser olanzapina. El paciente comenzó con dosis de 10 mg/día, pero pronto hubo que controlar los efectos secundarios, especialmente aumento de apetito, peso y sedación excesiva. Un enfrentamiento entre el paciente y su padre tuvo como protagonista ese efecto bulímico, que el primero interpretó como si su progenitor le quitara la comida. También la somnolencia resultó un problema relevante y persistente.

En febrero del año 2001, después de unos meses antes de asociar valproato sódico/ácido valproico 300 mg de liberción prolongada en desayuno y cena, debido a la impulsividad en su conducta y la falta de estabilización, consta en su historia clínica: "continúa eutímico, piensa volver a estudiar el curso que viene técnico quimico industrial". No obstante, en mayo la familia me comunica que su padre había fallecido por autolísis: se fue al campo y no regresó. El paciente apenas salía de casa y el duelo era llevadero, según su madre y su única hermana, en aquella época adolescente (en la actualidad, médico de profesión).

En junio del 2002, discute con un compañero de clase y reaparece la desconfianza, la susceptibilidad y las ideas autorreferenciales, acompañadas de las mismas interpretaciones delirantes: "dicen de mí lo que no soy, homosexual". Después de un intento de asociar a carbonato de litio y a valproato una dosis de 6 mg de risperidona, en escasos días comienza a temblar, sobre todo la barbilla, y él prefiere volver a olanzapina.

Debido al incremento de peso, testamos topiramato asociado a dosis de hasta 200 mg, parece que tolera mejor dosis de hasta 20 mg de olanzapina. Todo aparenta evolucionar con un cierto control de los síntomas positivos, los otros, los negativos, persisten con un nivel de aceptación familiar bueno si lo comparamos con las crisis de agresividad anteriores. Es una ingenuidad por nuestra parte pensar que todo sigue bajo control.

En noviembre del 2004, acude de nuevo con activación de los síntomas positivos, cada vez más estructurados y, por qué no decirlo, sofisticados: "las voces me hablan del demonio, le generan escrúpulos, ideas de condenación, incluso siente como si la piel ardiera, reza y parece que se le pasa". Aparentes alucinaciones cenestésicas, asociadas a un delirio místico-religioso de aparición sorprendente dadas las escasas inquietudes espiritualistas del paciente a lo largo de su biografía. Mejora la clínica delirante con la asociación de quetiapina hasta 900 mg/día y pimozida hasta 8 mg/día asociado a los estabilizantes.

En noviembre del 2007, reaparece ideación delirante de perjuicio hacia sus vecinos. La familia está desesperada. Les hablo del tratamiento con clozapina y de la dificultad de seguir su protocolo. Acceden como su última tabla de salvación. En enero del 2008, tanto el paciente como la familia reconocen un cambio sustancial en la evolución: duerme, más sereno, apenas voces internas, mantiene dosis de 250 mg de clozapina.A lo largo del año esa mejoría se consolida.

En julio del 2009: eutímico, libre de síntomas psicóticos. Las dosis de clozapina son de 300 mg y mantiene los 1.200 mg de carbonato de litio asociados a valproato de liberación sostenida a dosis de 2.000 mg/día.

Los niveles de leucocitos oscilan entre 6.000 y 7.000 con un porcentaje de neutrófilos del 43%.

Los últimos controles en su historia clínica, después de diez años en tratamiento con clozapina a dosis de 300 miligramos, asociada a los dos estabilizantes citados, reflejan una remisión total de la sintomatología positiva, la ausencia de ciclación maníaca y depresiva, ningún ingreso hospitalario ni consulta en Urgencias, la normalización conductual y la recuperación parcial de su actividad social y familiar.

El índice de minusvalía por enfermedad mental desde hace años está consignada en el 70%. El predominio es de síntomas negativos estables, que no deterioran de manera notable el manejo por parte de su madre, en este momento su cuidadora principal. Mantiene una actividad académica con intención rehabilitadora y se relaciona con amigos en un ámbito de convivencia rural muy cooperativa. Puede conducir y se encuentra capacitado para renovar cada año su permiso de circulación de vehículos a motor, un claro índice de estabilización y mantenimiento de un nivel neurocognitivo notable. Esta actividad la realiza cotidianamente sin que en estos años haya sufrido el menor percance o incidente.

Durante los últimos cinco años han aparecido complicaciones médicas debido a factores de predisposición familiar y el sobrepeso, desarrollado desde los primeros tratamientos: diabetes tipo II en tratamiento con antidiabéticos orales, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia tratadas con fenofibrato a dosis de 145 mg. Los controles de otros parámetros correlacionados con su tratamiento: TSH: 3,21; litemias entre 0,8 y 1 mEq/l.

CONCLUSIÓN

Este caso podría calificarse como uno de los más complejos de abordar en toda mi vida profesional como especialista en Psiquiatría. Esto sin que nos adentremos en los vericuetos de las dificultades que ha presentado el diagnóstico diferencial, especialmente durante los primeros años de su evolución. También es una corroboración por mi parte, después de seguir a este paciente durante casi dos décadas, en la actualidad con 37 años, de la existencia del trastorno esquizoafectivo como uno de los trastornos mentales graves más dramáticos y con mayor repercusión en el medio familiar. A su vez, la sobrecarga sobre los recursos hospitalarios. En el caso de conseguir una estabilización afectiva y un control de los síntomas psicóticos positivos y negativos de estos pacientes, tanto por parte de la asistencia de corta como de media y larga estancia, pueden ser de un gran alivio en costes y complicaciones en un grado que puedo calificar de extraordinario.

Una madre y la hermana del paciente, ocasionalmente, son los servicios asistenciales imprescindibles y de una altísima eficiencia. Y, por supuesto, clozapina. Solo un reproche personal: ¿por qué no antes, más y mejor por parte del clínico? Es probable que algunos efectos colaterales hubieran sido evitables y la calidad de vida del paciente y su familia notablemente suplementada. Un cuidador se quedó por el camino, a veces abrupto y bordeado de espinos, del trastorno mental grave.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. DSM-V, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5ª edición. Editorial Panamericana. 2014.
- López Ibor JJ, CIE 10. Décima edición de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. OMS. Ed. Meditor. 1992.

Caso 2

Montero González G, Palma Conesa A, Grifell Guardia M, Galindo Guarín L

El abordaje de los pacientes con un trastorno psicótico que además presentan un trastorno adictivo (patología dual) supone un reto asistencial, tanto por la frecuencia de dicha comorbilidad en la práctica clínica como por las posibles implicaciones del tratamiento antipsicótico sobre el trastorno adictivo, requiriéndose de un enfoque global que no omita ninguno de los trastornos mentales.

Se describe el caso de un sujeto joven con diagnósticos de trastorno esquizoafectivo y trastorno por consumo de cannabis y estimulantes, con un cuadro delirante excepcional referido a la cultura rastafari y, problemas de adherencia terapéutica con ingresos prolongados y recurrentes.

DESCRIPCIÓN

Varón de 26 años, que ingresa de forma involuntaria, procedente del servicio de Urgencias por descompensación maníaca con síntomas psicóticos en contexto de trastorno esquizoafectivo y consumo continuado de cannabis y estimulantes.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero, hijo único, vive con sus padres. Actualmente no desarrolla actividad laboral ni académica reglada. Estudios hasta los 16 años. Título de la ESO.

Antecedentes familiares: sin interés.

Antecedentes médicos: sin alergias conocidas. Sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Antecedentes psiquiátricos: historia de múltiples ingresos hospitalarios desde los 16 años, inicialmente en unidad infanto-juvenil por alteraciones conductuales y episodios psicóticos. De entrada se consideraron psicosis inducidas por cannabis y estimulantes (anfetaminas). Posteriormente, y aun siendo menor, se requiere de un primer ingreso en media estancia, en el que se evidencia clínica psicótica productiva en contexto de abstinencia a sustancias, realizándose el diagnóstico de esquizofrenia paranoide. Se producen varios ingresos prolongados, tanto en agudos como en media estancia, hasta un total de 9 ingresos en la edad adulta, tanto en contexto de descompensaciones psicóticas como de cuadros maníacos francos.

Se instaura el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo. La evolución es hacia una progresiva incapacidad de permanecer estable fuera del ámbito hospitalario. El tratamiento empleado durante la mayor parte de la evolución ha sido risperidona oral hasta 9 mg/24h. Previamente, se había empleado olanzapina oral hasta 30 mg con abandono precoz de la misma por incremento ponderal. Tras el último ingreso y ante la escasa conciencia de enfermedad y adherencia al tratamiento se prescribió paliperidona im 150 mg/mensual junto con valproato sódico hasta 1500 mg/24h.

Hábitos tóxicos: tabaco: 1 paquete/24h. Inicio a los 13 años. Sin periodos de abstinencia. Cannabinoides: entre 5-15 porros al día de *Cannabis sativa* y en menor medida hachís. Inicio a los 14 años. Sin periodos prolongados de abstinencia. Psicopatología de la esfera psicótica y maniforme asociada al consumo.

Presenta un delirio místico-religioso y megalomaníaco sistematizado en torno al cannabis, manifestando pertenecer a la cultura rastafari, que gobierna su visión del mundo y su tránsito por el mismo. Dicho delirio ha permanecido inalterado a pesar del tratamiento antipsicótico. Anfetaminas: consumo a días alternos de 1 g de sulfato de anfetamina ("*speed*") esnifada. Inicio a los 16 años. Periodos de abstinencia esporádicos.

En tratamiento con paliperidona im 150 mg/mensual, valproato sódico 1500 mg/24h, lorazepam 5 mg/8h. No lo toma.

Ingresa procedente del servicio de Urgencias tras intervención del 112 en domicilio, en contexto de alteraciones de conducta, consumo de cannabis y descompensación psicótica. No ha acudido a las últimas consultas de seguimiento ambulatorias y se ha negado a la aplicación de la última pauta de tratamiento im depot, con abandono del valproato sódico.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Se muestra consciente, orientado auto y alopsíquicamente, poco colaborador. Inquietud psicomotriz marcada con ánimo disfórico. Discurso taquifásico con taquipsiquia franca y asociaciones laxas. Predominio del polo hipertímico y disfórico. Ideación delirante de perjuicio hacia su familia. Ideación místico-religiosa y megalomaníaca ya recogida en informes previos refiriendo "ser un enviado por el mesías de los rastafaris para ayudar a la humanidad a través del cannabis". Alucinaciones auditivas peyorativas e imperativas, alucinaciones cenestésicas marcadas en forma de sensación de calor y pinchazos que refiere "solo se van cuando fuma porros". Fenómenos de difusión del pensamiento. Severa alteración de ritmos cronobiológicos, insomnio global. Régimen dietético extravagante. No ideación autolítica. Ausencia de *insight*. Capacidad de juicio y volitiva gravemente mermada.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica sanguínea (incluyendo bioquímica, perfil lipídico, hepático y renal, hemograma y coagulación): sin alteraciones patológicas.

Sustancias de abuso en orina: cannabis positivo, anfetaminas positivo.

Niveles indetectables de valproato sódico.

Los TAC craneales realizados durante el seguimiento previo han resultado normales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno esquizoafectivo, tipo bipolar (295.70). Episodio actual maníaco con síntomas psicóticos. Trastorno por consumo de cannabis, grave (304.30). Trastorno por consumo de estimulantes (sulfato de anfetamina, grave (304.40). Trastorno por consumo de tabaco, grave (305.1).

TRATAMIENTO

Dado el diagnóstico de patología dual, se decide inicio de clozapina durante el ingreso en agudos, reinstaurándose valproato sódico. Tras alcanzar progresivamente dosis de 400 mg/24h de clozapina y 1500 mg/24h de valproato sódico, la clínica psicótica y afectiva va cediendo, normalizándose poco a poco el discurso y el tránsito del paciente por la Unidad.

El EKG y analítica, incluyendo hemograma y serie blanca, resultan normales.

Se decide prolongación del ingreso en media estancia para consolidar la estabilización psicopatológica. Inicialmente, el delirio sistematizado y crónico referido a la cultura rastafari permanece impermeable. Sin embargo, poco a poco es posible realizar terapia psicoeducativa en formato grupal, acerca del consumo de sustancias y la conciencia de enfermedad. El paciente refiere una mejoría importante, particularmente

reconoce que es el único tratamiento que le ha quitado las alucinaciones cenestésicas y que no tiene tantas ganas de volver a consumir cannabis o anfetaminas, con una reducción del *craving* objetivada durante los permisos. Se compromete a la realización del protocolo analítico periódico.

Se refiere buena tolerancia al tratamiento, exceptuando aparición de sialorrea moderada. Se realizan ensayos terapéuticos con las diferentes alternativas existentes: biperideno oral, trihexifenidilo y administración sublingual de bromuro de ipratropio por la noche, que según la bibliografía podría resultar efectivo en ciertos casos. Sin embargo, con los dos primeros se objetivan cierto enlentecimiento y despistes cognitivos y con el último no se alcanzan resultados terapéuticos. Dada nuestra experiencia satisfactoria con atropina en otros casos, se ensaya la aplicación de atropina en forma de enjuague oral antes de acostarse, con unas gotas disueltas en agua. Este método resulta efectivo en la reducción de salivación y es bien tolerado por el paciente. No se objetiva incremento ponderal ni alteraciones del perfil lipídico durante el ingreso en media estancia, al contrario que cuando estuvo en tratamiento con olanzapina.

Tras el alta hospitalaria y un seguimiento ambulatorio de 6 meses (hasta el presente), el paciente permanece estable, con mejor adherencia al seguimiento en consultas ambulatorias y Hospital de Día, adherencia al tratamiento psicofarmacológico dada la percepción de mejoría clínica y buena tolerabilidad y con progresivo trabajo en la conciencia de enfermedad, tanto del trastorno esquizoafectivo como de los trastornos adictivos. Se logra una reducción del consumo de cannabis con encapsulamiento del delirio crónico acerca de la cultura rastafari. Abandono del consumo de anfetaminas. Se trata del primer periodo en el que es posible plantear un programa de prevención de recaídas y trabajar la inserción del paciente en un entorno laboral protegido.

CONCLUSIÓN

Aproximadamente el 50% de los pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo presentan un trastorno adictivo comórbido (patología dual), siendo el tabaco, alcohol y el cannabis los más frecuentes[1]. Uno de los desafíos más complejos en el tratamiento del paciente dual es la necesidad de emplear el mejor tratamiento disponible para ambos trastornos, sin empeorar el curso de uno en sacrificio del otro. Así, en el paciente con un trastorno psicótico, el uso de antipsicóticos con un perfil de antagonismo dopaminérgico incisivo como los antipsicóticos típicos o risperidona se han asociado con un incremento del *craving* por el consumo de sustancias[2]. Este círculo cerrado entre consumos, descompensación psicopatológica, uso de antipsicóticos, aumento de *craving* y recaídas en el consumo puede evitarse con el uso de antipsicóticos con un perfil distinto. En este punto, es importante destacar que clozapina es el antipsicótico que con mayor evidencia ha demostrado reducir el *craving* por las sustancias de abuso, incluyendo un estudio aleatorizado reciente con resonancia magnética funcional en el que clozapina se asocia con una reducción del *craving* por cannabis frente a risperidona[3]. Por otra parte, valproato sódico ha demostrado eficacia no solo en los trastornos afectivos, sino en la reducción de impulsividad y recaídas en trastornos adictivos. La asociación de clozapina y valproato es segura y su papel en la esquizofrenia refractaria como potenciador de clozapina se ha visto reforzada en un meta-análisis muy reciente[4].

Se sabe que la presencia de un trastorno adictivo incrementa hasta en 8 veces la posibilidad de mala adherencia al tratamiento en la esquizofrenia[1]. Una de las estrategias más extendidas es el empleo de medicación depot. A pesar de esto, la tasa de abandonos del seguimiento y aplicación del mismo son elevadas, como ocurre en el caso descrito. El uso de clozapina en pacientes con mala adherencia ha sido también reforzado por un estudio reciente, con una cohorte de casi 30.000 pacientes en tratamiento antipsicótico. Clozapina se encuentra entre los 3 mejores tratamientos en cuanto a prevención de recaídas y adherencia terapéutica en esquizofrenia, siendo sus cifras prácticamente idénticas a las de paliperidona im y zuclopentixol im, y superiores a las de todos los demás tratamientos orales o depot[5].

Clozapina, como cualquier otro fármaco, no está exento de efectos adversos, entre los que destacan por su frecuencia: somnolencia, mareos, estreñimiento, incremento ponderal e hipersalivación. Más graves, aunque excepcionales, son los efectos adversos cardiológicos y la agranulocitosis, que fundamentan la realización de EKG y hemograma, respectivamente.

El paciente del caso expuesto presentaba sialorrea, para la que se han descrito múltiples tratamientos. Entre las alternativas farmacológicas destacan los agentes anticolinérgicos como biperideno, aplicación sublingual de bromuro de ipratropio, atropina y escopolamina[6]. Sin embargo, no existe suficiente evidencia acerca de su efectividad y biperideno puede potenciar los efectos anticolinérgicos de clozapina, produciendo por ejemplo mayor estreñimiento, retención urinaria y alteraciones cognitivas. En este sentido, es interesante señalar que en nuestra experiencia clínica encontramos que el uso de unas gotas de atropina en solución diluidas en agua y aplicado en forma de enjuague bucal por la noche podría ser la estrategia más efectiva y mejor tolerada, tal y como se describe en el caso.

Como conclusión, existe evidencia creciente sobre la necesidad del abordaje integral del paciente psicótico dual y acerca del papel de clozapina como tratamiento antipsicótico efectivo que además puede mejorar la adherencia y prevención de recaídas tanto del trastorno psicótico como del adictivo. Se trata del antipsicótico que con mayor evidencia ha mostrado reducir el *craving* y en esquizofrenia se asocia con tasas de adherencia y prevención de recaídas superiores a las de la mayoría del resto de fármacos. A pesar de esto, se ha documentado de forma reiterada un uso, inferior al recomendable.

El papel de clozapina en el paciente psicótico dual debería escalar hacia un uso más precoz y generalizado, como también se recomienda en el tratamiento de la psicosis en la enfermedad de Parkinson o la demencia por cuerpos de Lewy.

BIBLIOGRAFÍA

1. Batel P. Addiction and schizophrenia. Eur Psychiatry. 2000;15(2):115-22.
2. Wobrock T, Soyka M. Pharmacotherapy of patients with schizophrenia and substance abuse. Expert Opin Pharmacother. 2009;10(3):353-67.
3. Machielsen MW, Veltman DJ, van den Brink W, de Haan L. Comparing the effect of clozapine and risperidone on cue reactivity in male patients with schizophrenia and a cannabis use disorder: A randomized fMRI study. Schizophr Res. 2018 Apr;194:32-38.
4. Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, de Leon J. Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-Resistant Schizophrenia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Psychiatry. 2017;78(5):e498-e505.
5. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, *et al.* Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2017;74(7):686-693.
6. Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Lahor-Soler E, Farré M. Salivary Secretory Disorders Inducing Drugs and Clinical Management. Int J Med Sci. 2015;12(10):811-24.

Caso 3

Fernández Miranda JJ

Clozapina ha mostrado que reduce las tasas de suicidio en pacientes con esquizofrenia (refractaria) o trastorno esquizofectivo y que tiene un mayor efecto preventivo sobre el suicidio en estos pacientes que ningún otro antipsicótico. Otros estudios que muestran la disminución de la ideación suicida avalan esos hallazgos. Se ha demostrado, además, que se reduce hasta en un 83% las muertes por suicidio entre los pacientes que continúan con clozapina respecto a aquellos que dejan de usarla.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 46 años, casada y con una hija emancipada. Diagnosticada hace 18 años de "depresión psicótica", luego de trastorno bipolar y, posteriormente, de trastorno esquizoafectivo.

Antecedentes médicos: NAMC. Sin patologías somáticas de interés.

Hábitos tóxicos: fumadora de 30 cigarrillos/día; uso de alcohol: bebedora de riesgo por temporadas. Leve sobrepeso.

Antecedentes psiquiátricos: ha estado ingresada cuatro veces en UHP, tres de estos ingresos tras intentos autolíticos (autointoxicación medicamentosa, intento de precipitación fallido, atropello por automóvil intencionado).

En seguimiento desde su CSM desde hace 8 años, con asistencia irregular a consultas. Durante los últimos años no remitió el ánimo depresivo o subdepresivo, no hubo episodios hipo o maniacos, y sí periodos de síntomas psicóticos (autorreferencial, delirios de perjuicio, posibles alucinaciones auditivas). Tratada durante estos años con diversos antidepresivos (clomipramina, fluoxetina, sertralina), eutimizantes (valproato, lamotrigina) y antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, paliperidona), con mal cumplimiento, que ella explica por la inefectividad que encontró en todos ellos. Aparente evolución hacia lo defectual, con empeoramiento somático general e inespecífico, presentando últimamente mayor torpeza psicomotriz y disminución del rendimiento cognitivo. Apatoabulia importante.

TESTS

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma y bioquímica (incluyendo pruebas de función tiroidea) normales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno esquizofectivo.

TRATAMIENTO

En 2015 es derivada al Centro de Tratamiento Integral (programa de trastornos mentales graves del área), tras el último ingreso autolítico y comienza actividades en Hospital de Día. Se inicia tratamiento con clozapina, retirándose progresivamente el antipsicótico que en ese momento tenía prescrito (paliperidona 12 mg/día) a la vez que continuaba con el antidepresivo (clomipramina 225 mg/día), con supervisión de las tomas durante tres meses, llegando a dosis de 600 mg/día con buena tolerabilidad.

Desaparecen los síntomas psicóticos a los dos meses, mejora el ánimo hasta lograr eutimia a los seis. Mantiene actividades regladas (gimnasia, paseos, grupo habilidades cognitivas, psicomotricidad) y se evidencia mejoría del rendimiento cognitivo. Persiste reducido contacto social. No ha tenido ingreso en este periodo, ni ha acudido a Urgencias, ni presentado intentos autolíticos. No refirió efectos adversos. Tras un año eutímica, se disminuye progresivamente clomipramina hasta retirarla. Actualmente se mantiene con clozapina 600 mg/día.

CONCLUSIÓN

Clozapina mostró efectividad no solo en el manejo de los síntomas psicóticos, sino también en la remisión de la ideación e intentos autolíticos, en una paciente con grave riesgo de consumar suicidio y tratada con diferentes psicofármacos, con pobre adherencia por inefectividad. Tanto objetiva como subjetivamente, la mejoría y estabilización fueron evidentes.

Clozapina debería considerarse, en más ocasiones y más rápidamente, en aquellos pacientes psicóticos con grave riesgo suicida, como tratamiento claramente eficaz para la estabilización clínica y la prevención de conductas suicidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Kasckow J, Felmet K, Zisook S. Managing Suicide Risk in Patients with Schizophrenia. CNS Drugs 2011; 25(2):129-143.
- Ross JH, Baldessarini J. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. Schizophrenia research 2005; 73(2-3): 139–145.
- Wagstaff A, Perry C. Clozapine in prevention of suicide in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. CNS Drugs. 2003;17(4):273-83.

Caso 4

Abadín Vázquez M, Blasco Garrido A, Díaz Piñeiro MD, Medina Fernández MA

Tal y como se refleja en el tratado de Vallejo Ruiloba, después de la obra de Kraepelin (1905) las psicosis endógenas se desdoblaron en dos únicas entidades: la demencia precoz (esquizofrenia) y la psicosis maníaco-depresiva (trastorno bipolar). Esta división ha resultado muy útil, pero deja en tierra de nadie a algunos pacientes que no pueden adscribirse con facilidad a ninguno de los dos grupos. La existencia de esta intersección entre ambos trastornos ha sido fuente constante de polémica y uno de los principales argumentos de los defensores de la psicosis única.

Con la aparición de las primeras clasificaciones internacionales, el concepto de trastorno esquizoafectivo se utilizó preferentemente para designar a pacientes esquizofrénicos que presentan síntomas de la línea afectiva. Sin embargo, al ensancharse de forma creciente el concepto de trastorno afectivo y estrecharse los criterios de esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos han ido progresivamente inclinándose hacia el lado de los trastornos afectivos. El DSM-III-R, aunque admitía que se trataba de uno de los conceptos más confusos y discutibles de la nosología psiquiátrica, aportaba nuevos criterios que han sido los más utilizados en la investigación. A estos siguieron los de la CIE-10 y el DSM-V, con algunas diferencias importantes entre ambos.

Existe actualmente un intenso debate entre quienes defienden mantener esta categoría y quienes son partidarios de eliminarla por redundante. Por tanto, existe una gran divergencia de criterios para el diagnóstico de estos trastornos, hasta el punto de plantearse su desaparición como entidad independiente en la nosología moderna[1].

Clozapina es un antipsicótico atípico con acción antagonista débil sobre receptores dopaminérgicos D1 D2, D3 y D5 y antagonismo elevado sobre el receptor D4; además, posee un potente efecto anti-alfa-adrenérgico, anticolinérgico, antihistamínico y antiserotoninérgico. Presenta buena tolerancia y menor tasa de efectos secundarios extrapiramidales, aunque con un riesgo del 1-2% de agranulocitosis, lo que hace obligatorio el control hematológico. Por este motivo, se reserva para casos resistentes, en los que han fracasado otros antipsicóticos atípicos[2]. El incumplimiento terapéutico es un comportamiento bien conocido en nuestra profesión y más si cabe en nuestra especialidad, por falta de conciencia de enfermedad.

Vamos a exponer el caso de un paciente con escasa adherencia al tratamiento y difícil manejo terapéutico.

DESCRIPCIÓN

Paciente varón diagnósticado de trastorno esquizoafectivo tipo bipolar.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: es el 3º de 5 hermanos. Natural de Colombia, país en el que ha vivido con parientes maternos hasta julio de 2013, momento en el que decidió venir a España a vivir con su madre (a la que no veía desde hacía años) y la pareja de esta. Tomó esta decisión tras sufrir un evento traumático después del cual comienza a sentir miedos e inseguridades. Soltero. Tiene estudios hasta 3º de la ESO. Ha trabajado de forma esporádica.

Antecedentes familiares: una tía paterna con enfermedad psiquiátrica no especificada.

Antecedentes médicos: parto prematuro y retraso en el desarrollo psicomotor. NAMC. No refiere intervenciones quirúrgicas.

Hábitos tóxicos: no fumador, bebedor ocasional los fines de semana. Refiere consumo de cannabis en 2013, negando consumo actualmente.

Antecedentes psiquiátricos: sin antecedentes psiquiátricos filiados.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El paciente consultó por primera vez a los 18 años, en octubre de 2013, acudiendo al servicio de Urgencias acompañado de sus familiares por presentar un cuadro de ansiedad, diversos temores, inseguridad, aislamiento social y conductas de evitación, que se diagnostica de "síndrome ansioso" y para el que se pauta tratamiento con escitalopram 15 mg y alprazolam 0,5 mg.

Se deriva al equipo de Salud Mental de referencia, a donde acude un mes más tarde, siendo diagnosticado de "trastorno adaptativo con síntomas ansiosos en remisión" y se le retira el tratamiento farmacológico, citándolo para revisión.

En las siguientes semanas comienza a experimentar sentimientos de extrañeza, ideación delirante autorreferencial y fenómenos de control del pensamiento, por lo que en febrero de 2014 acude a Urgencias y es ingresado en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Se diagnostica de "trastorno esquizofreniforme", remitiendo la sintomatología con aripiprazol hasta 15 mg/día, olanzapina hasta 20 mg/día y clonazepam hasta 1 mg/día. Se le da de alta con el mismo tratamiento, pero no lo realizó ni acudió a las consultas de forma regular.

Pocas semanas después del alta comienza con sintomatología de tipo maniforme, siendo necesario el ingreso en mayo de 2014 por cuadro de verborrea, taquipsiquia, ideas delirantes de grandeza y místico-religiosas. Se modifica el diagnóstico a "trastorno bipolar tipo I, episodio maníaco" que se trató con olanzapina hasta 20 mg/día, oxcarbazepina hasta 600 mg/día, aripiprazol hasta 30 mg/día y clonazepam 2 mg, remitiendo los síntomas y se pautó al alta aripiprazol 30 mg/día y clonazepam 2 mg/día, que tampoco tomó.

Pocos días después comienza de nuevo a mostrarse expansivo, hipertímico, inadecuado, con afecto inapropiado, verbalizando ideas delirantes místico-religiosas y megalomaníacas, múltiples planes y nula conciencia de enfermedad, por lo que ingresa nuevamente para estabilización. Se diagnostica en esta ocasión de "trastorno bipolar tipo I, episodio maníaco con síntomas psicóticos" y recibe tratamiento con paliperidona 18 mg y clonazepam 3 mg. Al alta se pautó palmitato de paliperidona 150 mg mensual, olanzapina 10 mg/día y diazepam 5 mg/día, que abandona una vez más por secundarismos.

Regresa a su país de origen, donde permanece unos meses, hasta que vuelve a mostrar conductas extrañas, leyendo constantemente la Biblia, verbalizando ideas delirantes de tipo místico-religiosas y negándose a realizar ingestas alimentarias. Por este motivo, regresa a España e ingresa de nuevo en abril de 2015. Se vuelve a modificar el diagnóstico a "trastorno esquizoafectivo tipo bipolar", pautando tratamiento con aripiprazol hasta 30 mg/día y oxcarbazepina. Con este tratamiento hace cuadro catatoniforme y se suspende. Se pauta lorazepam hasta 15 mg/día, olanzapina hasta 30 mg/día y oxcarbazepina hasta 1200 mg/día. Al alta se pautó olanzapina 10 mg, olanzapina 300 mg c/2 semanas inyectable, lorazepam 5 mg/día y oxcarbazepina 1200 mg/día. Durante este período también se derivó a otro tipo de recursos como Hospital de Día, en el que permaneció aproximadamente cinco meses.

En marzo de 2016, vuelve a precisar ingreso, pues aparecen de nuevo ideas delirantes de tipo místico-religiosas, ánimo hipertímico, expansivo y taquifemia, manteniéndose el diagnóstico y el tratamiento salvo sustitución de lorazepam 5 mg por clonazepam 0,5 mg.

En abril de 2016, el paciente con 20 años de edad, ingresa de nuevo en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica por encontrarse agresivo, muy inquieto y asustado, refiriendo que ve al demonio, negándose a comer cualquier alimento no envasado por miedo a ser envenenado, negándose a tomar la medicación oral, durmiendo muy poco y leyendo la Biblia por las noches. Se pauta tratamiento con olanzapina pamoato 300 mg cada 15 días, oxcarbazepina hasta 1200 mg/día, olanzapina hasta 20 mg/día y lorazepam hasta 7,5 mg/día. Los primeros días del ingreso se muestra desconfiado y suspicaz con alucinaciones auditivas y conductas negativistas a la

ingesta de alimentos. De forma progresiva van desapareciendo los síntomas, el paciente toma la medicación y se encuentra animado, tranquilo y sin manifestaciones psicóticas. El tratamiento es bien tolerado y sin la aparición de efectos secundarios. La medicación pautada al alta es la siguiente: olanzapina pamoato 300 mg c/15 días, olanzapina 20 mg/día, oxcarbazepina 1200 mg/día y lorazepam 1 mg si precisa por insomnio. Además, se envía al Hospital de Día para un mejor seguimiento del paciente, pues su adherencia terapéutica ha sido escasa durante todo el proceso. Tras una breve estancia en el Hospital de Día, es derivado a la Unidad de Convalecencia del Hospital Fuente Bermeja para estabilización, donde permanece hospitalizado durante siete meses.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En el momento del ingreso en la UHP, en abril de 2016, el paciente se encuentra consciente, orientado en tiempo, espacio, persona y situación. Se muestra moderadamente abordable y colaborador; reticente y suspicaz, con nula conciencia de enfermedad. Presenta inquietud psicomotriz leve y actitud temerosa. Ansiedad psíquica referida, no manifiesta. Ánimo retraído, no verbaliza ideas de muerte ni intencionalidad autolítica. El discurso es bradifémico, minimizador, intentando ocultar sintomatología. Manifiesta ideación delirante de tipo místico-religiosa, demoniaca, con posibles fenómenos sensoperceptivos auditivos. No auto ni heteroagresividad en ese momento. Hiporexia. Insomnio de conciliación y mantenimiento.

Cuando ingresa en la UCA del Hospital Fuente Bermeja se muestra lúcido, abordable y colaborador, con nula conciencia de enfermedad, con síntomas positivos en forma de delirio místico, bloqueo del pensamiento, negativa a alimentarse, lentitud psicomotriz e insomnio los días previos. Al alta está eutímico, sin ansiedad física ni psíquica, sin sintomatología psicótica ni otras alteraciones de la sensopercepción. Presenta un discurso adecuado y coherente.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Presenta buen estado general. Exploración neurológica sin alteraciones, salvo sintomatología parkinsoniana debido a los efectos extrapiramidales de la medicación. Auscultación cardiopulmonar dentro de la normalidad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma, bioquímica y sistemático de orina realizados durante los ingresos: resultados dentro de la normalidad.

Drogas de abuso en orina: negativo.

ECG: ritmo sinusal, sin alteraciones en la repolarización ni la conducción.

TAC craneal: sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

- **Diagnóstico**: F25.0 trastorno esquizoafectivo tipo bipolar.
- **Diagnóstico diferencial**: nuestro paciente está diagnosticado actualmente de “trastorno esquizoafectivo tipo bipolar”, tras una serie de episodios que nos orientaron a ello.

La primera vez que acude a Urgencias presenta una sintomatología ansiosa inespecífica, aparentemente reactiva a una situación estresante vivida poco tiempo atrás en su país de origen, y al proceso de adaptación que le supuso el hecho de venirse a vivir a España con la madre con la que apenas había tenido relación. Por este motivo, en un primer momento es diagnosticado de "trastorno adaptativo con síntomas ansiosos" y tratado como tal. Sin embargo, poco tiempo después comienza a experimentar sintomatología psicótica, siendo por lo tanto diagnosticado de "trastorno esquizofreniforme".

Tras este primer episodio psicótico, se suceden otros que, además, añaden sintomatología del espectro afectivo (maniforme). El nuevo cuadro que presenta con verborrea, taquipsiquia e ideas de grandeza y místico-religiosas nos lleva a pensar en un "trastorno bipolar tipo I, episodio maniaco" que se constata pocos días después al presentarse nuevamente el paciente expansivo, hipertímico, inadecuado, con afecto inapropiado, verbalizando ideas delirantes místico-religiosas y megalomaniacas y múltiples planes, manteniéndose el diagnóstico de "trastorno bipolar tipo I, episodio maniaco con síntomas psicóticos".

Es necesario modificar el diagnóstico tras padecer tres episodios con clínica psicótica y simultáneamente sintomatología afectiva (maníaca), sin clara predominancia de una respecto a la otra y con duración de la sintomatología psicótica más allá de un estado afectivo hipertímico. Además, los síntomas psicóticos no eran congruentes con el estado de ánimo.

Finalmente se diagnostica de "trastorno esquizoafectivo tipo bipolar" por dicha sintomatología mixta. No se realiza un diagnóstico de esquizofrenia porque hasta el momento no se aprecia clínica defectual y, además, los episodios se han repetido en parte por no cumplir el tratamiento correctamente, por lo que debemos mantenernos a la espera y observar su evolución a lo largo del tiempo.

TRATAMIENTO

En febrero de 2017, tras haber seguido durante años varias líneas de tratamiento antipsicótico con respuestas parciales, insuficientes y no mantenidas, se decide instaurar tratamiento con clozapina, con buena tolerancia al mismo y evolución muy satisfactoria. Durante este ingreso recibe tratamiento con ácido valproico 1000 mg/día, clozapina 200 mg/día, clorazepato 50 mg/día y palmitato de paliperidona 100 mg c/28 días, con buena respuesta, permitiéndole participar en los distintos programas de la UCA.

Al alta continuó con el mismo tratamiento y acudió a revisión a su Equipo de Salud Mental de referencia, donde comenta que tolera muy bien la medicación y asocia su mejoría al inicio de clozapina. Se encuentra estable y con mayor conciencia de enfermedad. Además, se aprecia una gran mejoría en el funcionamiento sociolaboral del paciente.

Tratamiento actual: palmitato de paliperidona 100 mg c/30 días, clozapina 100 mg (1/2-1/2-2), ácido valproico 500 mg (1-0-1) y clorazepato 5 mg (0-0-1).

CONCLUSIÓN

Se ha demostrado que el uso de clozapina en pacientes con esquizofrenia se asocia con un descenso significativo de la tasa de ingresos psiquiátricos, del índice de discontinuación del tratamiento antipsicótico y de la necesidad de añadir otros antipsicóticos. Diversos ensayos clínicos han demostrado su superioridad en la reducción de síntomas psicóticos. Además, clozapina reduce el riesgo de realizar conductas suicidas recurrentes en pacientes con esquizofrenia[3]. También se ha confirmado la eficacia y seguridad de clozapina, en pacientes con trastorno esquizoafectivo, mostrándose una gran mejoría clínica y un bajo índice de discontinuación del tratamiento en estos pacientes[4]. Sin embargo, clozapina presenta un incremento del riesgo de agranulocitosis y debido a esto es necesaria una monitorización regular de las células blancas sanguíneas, siendo esta medida efectiva en la eliminación de muertes causadas por agranulocitosis en estos pacientes.

En el caso de nuestro paciente, se han pautado varias líneas de tratamiento antipsicótico, obteniéndose respuestas parciales, insuficientes y no mantenidas. El cumplimiento terapéutico fue escaso, en ocasiones por falta de conciencia de enfermedad y en otras debido a los efectos secundarios que le provocaba la medicación. Por lo tanto, los resultados con los tratamientos previos a clozapina no fueron satisfactorios.

Tras todos estos fracasos terapéuticos, se decide instaurar tratamiento con clozapina por su mejor tolerancia y escasos efectos secundarios. El paciente la toleró muy bien, mejorando de forma significativa su sintomatología, con una evolución muy satisfactoria, hasta conseguir la desaparición de los síntomas. Además, se le realizaron de forma regular los controles analíticos establecidos por riesgo de agranulocitosis, estando todos ellos dentro de la normalidad. Actualmente, nuestro paciente está en seguimiento ambulatorio con su psiquiatra de referencia, encontrándose estable y retomando su vida sociolaboral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vallejo Ruiloba, J. Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría. 8º Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2015.
2. Azanza JR. Guía Práctica de farmacología del Sistema Nervioso Central. 13º Edición. Barcelona: Gumbau Relaciones Gráficas; 2011.
3. Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Comparative Effectiveness of Clozapine and Standard Antipsychotic Treatment in Adults With Schizophrenia. Am J Psychiatry 2016; 173(2):166–173.
4. Ciapparelli A, Dell´Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Cecconi D, Fenzi M, *et al.* Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia schizoaffective disorder or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. J Clin Psychiatry. 2003 Apr; 64(4):451-8.

OTRA BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-V. 5ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.

Caso 5

Sánchez Ruiz de la Cuesta G, López Lareki M, Gárriz Forné M

DESCRIPCIÓN

Asistimos en consulta, desde el año 2008, a un varón de 48 años. En aquella época, cuando nuestro paciente contaba 33 años de edad, acudió una tarde al servicio de Urgencias por presentar ideación autolítica y fue valorado por el servicio de Psiquiatría.

Previamente a esa consulta había estado en seguimiento en un Centro de Salud Mental durante 4 años, con diagnóstico de distimia y tratamiento farmacológico con escitalopram 20 mg vía oral y diazepam 10 mg vía oral.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: casado, con dos hijos pequeños.

Antecedentes psiquiátricos: desde la adolescencia había protagonizado múltiples intentos autolíticos (venoclisis, sobreingesta medicamentosa, defenestración, colisión frontal con el vehículo) y había presentado crónicamente ideas de querer morir. Los días previos a la consulta en Urgencias había realizado un intento de ahorcamiento, que no fue consumado por rotura de la cuerda.

En esos momentos fue ingresado para estudio en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica de nuestra comunidad y al alta fue diagnosticado de F25.1 trastorno esquizoafectivo de tipo depresivo y F12.1 consumo perjudicial de cannabinoides. Se instauró tratamiento antipsicótico (20 mg de aripiprazol oral), antidepresivo (20 mg de paroxetina oral) y tranquilizante (benzodiazepinas).

Tras el ingreso, inició seguimiento en el Centro de Salud Mental con adecuada adherencia a las consultas. Durante el primer año de seguimiento, y debido a las frecuentes oscilaciones anímicas y las dificultades de manejo a nivel ambulatorio, el paciente requirió dos ingresos más en Hospitalización Psiquiátrica en el contexto de episodios depresivos graves. Debido a ello se inició tratamiento farmacológico con fármacos estabilizantes del humor (carbonato de litio hasta 1200 mg/día y ácido valproico hasta 1500 mg/día). Durante ese año el paciente protagonizó nuevos intentos autolíticos en el contexto de descompensaciones psicóticas. Se realizó un cambio de antipsicótico, instaurándose olanzapina oral hasta 10 mg/día.

En el año 2010, y dado que el paciente continuaba con fluctuaciones clínicas y descompensaciones psicóticas, así como ideación suicida persistente, se decidió cambio de antipsicótico a clozapina hasta 500 mg/día. Durante su evolución, los años siguientes el paciente presentó varias descompensaciones de su enfermedad de base, requiriendo varios ingresos en Unidad de Hospitalización. En uno de ellos el paciente llegó a recibir terapia electroconvulsiva, dada la intensidad y resistencia de los síntomas.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Cuando fue valorado, refería alucinaciones auditivas continuas desde la adolescencia (voces que le comentaban sus acciones o le daban órdenes; también sentía que los demás podían oír su pensamiento). Tenía la sensación de que las personas con las que se cruzaba por la calle hablaban de él (autorreferencialidad) y presentaba sentimientos de tristeza y pensamientos de tinte depresivo. Dichos fenómenos estaban

interfiriendo notablemente en su trabajo diario y en su calidad de vida, pero el paciente no los había comentado hasta la fecha. Refería que los intentos autolíticos respondían en ocasiones a un intento de dejar de sufrir y en otras ocasiones a obedecer a las voces. Reconocía consumo diario de cannabis.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Inicialmente se realizó una exploración física completa, un TAC craneal y analítica general con resultados normales y una analítica de orina con resultados para consumo de tóxicos negativo. Por todo ello, se descartó un origen orgánico de la clínica que presentaba el paciente.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

A lo largo de la evolución, se han seguido realizando exploraciones físicas rutinarias para descartar efectos secundarios comunes de la medicación antipsicótica, incluyendo pesar al paciente y calcular su IMC. También se han realizado analíticas de sangre para descartar alteraciones metabólicas y una posible agranulocitosis secundaria a la clozapina. Además, se realizan controles periódicos de la litemia, para asegurarse que se encuentra en rango de mantenimiento.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico diferencial de un cuadro psicótico de años de evolución con deterioro del funcionamiento del paciente y alteraciones del curso del pensamiento, estaría contemplado el diagnóstico de esquizofrenia (F20 según la CIE 10).

Cuando además, como en el presente caso, existen periodos en los que el paciente no experimenta clínica psicótica pero sí presenta cuadros afectivos estructurados, está indicado realizar el diagnóstico de F55. trastorno esquizoafectivo.

TRATAMIENTO

El último ingreso data del año 2013. Desde entonces, el paciente se encuentra en tratamiento farmacológico con clozapina, carbonato de litio y venlafaxina, realizándosele pequeños ajustes de las dosis de medicación según su estado en las consultas, pero encontrándose en general más estable. Por ello, se ha iniciado tratamiento psicoterapéutico orientado a conseguir una mayor activación conductual y conciencia de enfermedad y a mejorar la funcionalidad del paciente. Aunque sigue presentando periodos en los que se reagudiza clínica psicótica positiva, fundamentalmente relacionados con situaciones de mayor estrés, el paciente es capaz de manejarlos mejor y le generan menos repercusión vivencial. En las últimas consultas apenas se han realizado modificaciones del tratamiento y el paciente se encuentra más estable y activo en su día a día, más satisfecho con su estilo de vida actual.

CONCLUSIÓN

Nos encontramos con un paciente que ha presentado conductas autolíticas graves e ideación autolítica cronificada en el contexto de cuadros depresivos que no habían respondido a medicación antidepresiva. En el curso de una exploración se descubre que, además, había presente un cuadro psicótico de tiempo de evolución que incluía fenómenos de control del pensamiento, lo que inicialmente hizo pensar en un cuadro esquizofrénico.

Evolutivamente se objetivan periodos con cuadros afectivos y con cuadros psicóticos independientes, por lo que se diagnostica al paciente de F25. trastorno esquizoafectivo con predominio de la clínica depresiva. Por todo ello se inicia tratamiento con fármacos estabilizantes del ánimo, antidepresivos y antipsicóticos.

Se inició tratamiento antipsicótico en monoterapia con aripiprazol, requiriéndose una modificación del tratamiento farmacológico dada la inestabilidad clínica del paciente. Inicialmente el cambio se realizó a olanzapina, pero posteriormente fue necesario realizar un segundo cambio de antipsicótico, estando indicado en estos casos de psicosis resistente a dos neurolépticos clozapina.

Además, en pacientes con un riesgo de suicidio grave de difícil control, se recomienda de primera opción antipsicótica el uso de clozapina. En el caso de nuestro paciente se ha conseguido un mejor control de la clínica, con una mejoría a nivel de estabilidad y de funcionalidad a medio-largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

- CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas de diagnóstico, OMS, 1992.
- Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Guías de práctica clínica en el SNS, edición de mayo 2009. Disponible en http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_495_Esquizofr_resum_cast_2009.pdf (último acceso: abril 2018).

Caso 6

Navalón Monllor V, Vives Hidalgo E, Sanz Llorente S, González Vega Z

DESCRIPCIÓN

MOTIVO DE CONSULTA

Durante presencia de guardia solicitan derivación urgente desde CSM e ingreso en UCE del Hospital Obispo Polanco. Remiten a paciente varón de 30 años, ya conocido en nuestra Unidad por ingresos anteriores, diagnosticado de trastorno esquizoafectivo y TDAH con más de 10 años de evolución.

SITUACIÓN ACTUAL

Actualmente, presenta descompensación psicótica con sospecha de mala cumplimentación del tratamiento antipsicótico.

En la entrevista, el paciente se encuentra nervioso, verborreico, junto a clínica delirante y actividad alucinatoria. Familiares avisan que por la mañana se encontraba desmontando los muebles de casa, refiriendo el paciente que buscaba cámaras y micrófonos que le espiaban; junto a alucinaciones auditivas de amenazas de muerte, rompiendo de forma impulsiva varios electrodomésticos del hogar.

Durante su traslado, la médico de la ambulancia refiere saturaciones de O_2 al 88% que remontan con oxigenoterapia, auscultándose sibilantes y roncus. El paciente explica haber echado lejía y anticloral al tabaco, secándolo después y fumándolo en el contexto de alucinaciones en tercera persona de su expsiquiatra, que le informaba que el tabaco estaba envenenado con estramonio. Se procede a descartar neumonitis química y posterior ingreso en UCE para control y tratamiento de descompensación psicótica.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente, aunque con tendencia al sueño orientado en las tres esferas, suspicaz hacia el personal de Urgencias que le atiende, colaborador, contacto ocular efectivo, aspecto desaliñado. Hipertímico, nervioso y verborreico.

Discurso tangencial, centrado en las cámaras y micrófonos que le han puesto en su domicilio y la angustia que le producen las "voces" que le amenazan de muerte. Clínica psicótica, conducta y pensamiento desorganizado.

Presenta ideas delirantes de control por parte del padre creyendo que le impide la comunicación con su madre. Ideas de perjuicio de padre y de un amigo de este, pensando que le han introducido estramonio en el tabaco por lo que decide lavarlo con lejía y anticlorales para así "limpiarlo". Niega ideación autolítica ni tanática en el momento actual. Insomnio e hiporexia de varios días de evolución. *Insight* mermado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TA: 113/63, TC: 74 lpm, saturación O_2: 96, T^a: 36,8.

Auscultación cardiaca: rítmico sin soplos sobreañadidos.

Auscultación pulmonar: roncus y sibilantes en todos los campos.

ECG: ritmo sinusal a 74 lpm.

Rx tórax: discreto aumento de entramado vascular sin edema intersticial.

Hemograma y bioquímica: normales.

Niveles farmacológicos de valproato 35,2 ng/dl.

Tóxicos en orina: negativos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno esquizoafectivo (F25, según criterios CIE-10).

TRATAMIENTO

En el momento del ingreso de carácter involuntario en UCE, el tratamiento consistía en: aripiprazol 400 mg IM mensual, arizol 30 mg flas (1-0-0), valproato 500 mg (1-0-2), clozapina 100 mg (0-0-1) que se irá aumentando hasta niveles terapéuticos, lormetazepam 2 mg si insomnio y clotiapina 1 cp si persiste insomnio.

CONCLUSIÓN

Nos encontramos ante un paciente diagnosticado de trastorno esquizoafectivo de más de 10 años de evolución. El paciente refiere inicio de su enfermedad a los 18 años de edad con la presencia de un brote psicótico agudo que requirió ingreso en UCE, siendo diagnosticado de psicosis tóxica grave. En aquel tiempo presentaba consumo de sustancias (cannábicos y estimulantes: anfetaminas y cocaína), estando abstinente en la actualidad desde hace más de 9 años.

Desde entonces, ha tenido múltiples ingresos en diferentes hospitales de la comarca teniendo primer contacto en nuestra UCE en 2014. Hasta la actualidad ha ingresado en 7 ocasiones por situaciones parecidas en contexto de descompensación psicótica secundaria a trastorno esquizoafectivo.

En esta ocasión, tras ingresar en UCE, se restaura el tratamiento psicótico previo y dada la evidente refractariedad del tratamiento neuroléptico se decide de acuerdo con el paciente y la familia, el inicio de tratamiento con clozapina tras advertir la necesidad de controles semanales hematológicos hasta la 18 semana y posteriormente mensuales.

Durante los primeros días en planta, el paciente continúa con misma clínica psicótica, productivo y desorganizado en el pensamiento y conducta con alucinaciones auditivas e ideas de perjuicio.

Tras la primera semana de ingreso, y una vez ajustado el tratamiento oral con la colaboración del paciente hasta las dosis prescritas, se observa que el paciente se estabiliza más rápidamente que en ocasiones anteriores, evidenciándose mejoría de sintomatología positiva, desapareciendo los delirios y alucinaciones que presentaba al ingreso.

Gracias a la buena tolerancia al tratamiento con clozapina y la desaparición de la clínica psicótica durante las 3 semanas de control y ajuste de medicación en nuestra Unidad, el paciente es dado de alta. Se acuerda junto a la familia la importancia de continuar con el mismo tratamiento junto a hemogramas de control[1] y seguimiento por su psiquiatra de referencia.

Nos comunican desde su CSM que, en los últimos 5 meses, el paciente se encuentra estable de su enfermedad, no presentando descompensaciones ni necesidad de nuevos ingresos en UCE en este tiempo.

Dada la experiencia clínica de la mejoría con clozapina en muchos pacientes refractarios o con poca respuesta a otros tratamientos antipsicóticos sería conveniente el estudio y divulgación de este fármaco, ya que el uso de clozapina en la actualidad es inferior al recomendado por las guías clínicas[2,3], aun evidenciándose las ventajas en el control y mejoría en la evolución del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Psicofarmacología esencial de Stahl. Guía del prescriptor. Stahl Stephen. M. CEA Ediciones 2014.
2. Guideline for the use of clozapine by the Netherlands Clozapine Collaboration Group; 2013.
3. Schizophrenia Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology: 2011.

Caso 7

Vela Sánchez B, Martínez Hinojosa C, Padilla Lucas I

DESCRIPCIÓN

Paciente mujer de 43 años, diagnosticada de trastorno esquizoafectivo, que ingresa de forma involuntaria en Unidad de Hospitalización de Salud Mental con carácter urgente desde Comunidad Terapéutica, donde se encuentra en régimen de hospitalización de día.

TESTS

EXPLORACIÓN

La paciente presentaba, desde las tres o cuatro semanas previas a su ingreso, una clínica de descompensación hacia el polo maníaco, con euforia, desorganización conductual, hiperactividad motora, taquifemia, ideación delirante de grandeza predominantemente, pero también de perjuicio, neologismos, risas inmotivadas y trastorno de la conducta que imposibilitaba la convivencia en el dispositivo residencial. No reconoció actividad alucinatoria.

Afectivamente, la paciente se mostraba hipertímica, con expansividad yoica, pérdida de la distancia social, verborreica y con un pensamiento que se tornaba ideofugitivo, con irritabilidad acusada y dificultades para su contención.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizó un control analítico (hemograma) durante un total de 16 semanas (primero durante el transcurso del ingreso y después de forma ambulatoria), que resultó dentro de valores normales. También se determinaron de forma mensual los niveles de ácido valproico en sangre, que se mantuvieron durante toda la evolución en rango terapéutico.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno esquizoafectivo.

TRATAMIENTO

A lo largo de su estancia en Unidad de Agudos se ha tratado farmacológicamente a la paciente con diversos neurolépticos, obteniendo respuestas parciales hasta la utilización de clozapina, que permite que la clínica maniforme remita lentamente, tornándose adecuada en el trato, cumplimiento de las normas y adherencia al tratamiento. Si bien se aprecia cierta hipertimia y taquifemia, la familia expresa que su estado basal es ese. No aparecen de cara a su alta hospitalaria contenidos delirantes en primer plano que repercutan en su comportamiento. Manifiesta propósito de continuar en Comunidad Terapéutica con su programa asistencial diurno.

CONCLUSIÓN

Vemos en este caso cómo clozapina representaría el *gold standard* entre los antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia. Clozapina aportaría ventajas respecto a otros antipsicóticos típicos y atípicos a nivel clínico, neuropsicológico y de funcionamiento sociolaboral y en términos de eficacia, efectividad y eficiencia. En términos de eficacia clínica, podría contribuir a la mejora de la sintomatología positiva, negativa, afectiva y cognitiva además de permitir reducir los comportamientos adictivos auto y heteroagresivos en pacientes diagnosticados de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En términos de efectividad clínica ha demostrado su superioridad así como en relación a la adherencia terapéutica, calidad de vida y grado de satisfacción de los pacientes con el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan H, Sadock V, Ruiz P. Synopsis of Psychiatry Barcelona. Wolters Cluwers; 2015.

Caso 8

Sánchez Espín S, Gutiérrez Moreno S

DESCRIPCIÓN

Paciente de 25 años, derivado desde el equipo de Salud Mental por cuadro de descompensación de su trastorno hacia el polo maníaco tras abandono parcial de tratamiento y seguimiento.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: es el menor de dos hermanos y el único varón. Padres separados, vive de manera alterna con ambos progenitores. Tiene un hijo de 3 años, fruto de una relación de pareja anterior, el cual vive con su madre. Estudió hasta 4º de ESO y ha desempeñado diferentes actividades laborales. Ahora en situación de desempleo.

Antecedentes familiares: sin interés.

Antecedentes personales: sin interés.

Antecedentes psiquiátricos: varios ingresos, primero en Unidad de Hospitalización Infanto-juvenil y, posteriormente, cuando cumple la mayoría de edad en la Unidad de Hospitalización de nuestro hospital. Fue diagnosticado de episodio psicótico agudo y, posteriormente, dados los siguientes episodios y la observación de la evolución del cuadro finalmente se diagnosticó de trastorno esquizoafectivo de tipo maníaco. Ha estado realizando seguimiento hasta el momento de la derivación a Hospital de Día en el equipo comunitario de Salud Mental de su zona. Consumidor habitual de THC.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Acude con la madre. Consciente, orientado, atento y colaborador. Ansiedad leve. Contacto adecuado. Hipertimia. Exaltación yoica. Taquipsiquia. Discurso con tendencia a la desorganización con descarrilamiento; aumento de la presión del habla. Contenidos delirantes de carácter megalomaníaco, místico y esotérico bastante bien estructurados, así como de complot. Aparecen otros contenidos más bizarros que tienen que ver con la identidad sexual y con transformaciones corporales. Múltiples interpretaciones delirantes. Niega alteraciones sensoperceptivas. Sueño alterado, con disminución en el número de horas y despertares frecuentes. Conciencia parcial de enfermedad. Presenta dudas respecto a alguno de los delirios cuando se le rebaten, manifestando convicción delirante en el resto. Reconoce consumo de THC y plantea deseo de abandonarlo.

La madre reconoce el cortejo sintomático, refiere que aún no han aparecido grandes alteraciones comportamentales más allá de preguntarle de manera frecuente y en relación con el delirio bizarro acerca de la sexualidad, si le nota algún cambio físico. Esta cuestión también se la está planteando a sus amigos de forma reiterada. No destaca ninguna otra sintomatología.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemogramas seriados según protocolo de control de clozapina sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

F25.0 Trastorno esquizoafectivo de tipo maníaco.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tratamiento con los objetivos:

- Estabilización-mejoría.
- Adherencia al tratamiento.
- Abstinencia de tóxicos.
- Consciencia de enfermedad.
- Filiación del cuadro clínico.

Las primeras semanas la evolución es tórpida, con presencia de psicopatología activa y con gran repercusión afectiva y conductual. Algunos de los contenidos son egosintónicos (los que tienen carácter megalomaníaco y mesiánico sobre todo). Otros contenidos son egodistónicos y generan una gran angustia en el paciente: presenta, según él, capacidades exaltadas (puede oír a kilómetros de distancia, percibe más los colores). Refiere tener una misión que le es dada por los alienígenas, que le facilitan un código y un abecedario con unos números asignados y que lo relacionan además con los *Illuminati*. El contenido egodistónico y que le generaba sufrimiento era el siguiente: pensaba que unas personas iban a viajar desde el pasado para torturarlo por lo que había hecho años atrás. Se infringía autolesiones para que cuando estas personas vinieran a por él, le hicieran el menor daño. Respecto a su sexualidad, se veía diferente en el espejo. Él notaba que estaba cambiando y se estaba convirtiendo en mujer.

En el contexto de esta florida psicopatología, el paciente se defenestra por un balcón de un segundo piso, porque afirma ver una luz que le llama y le asegura que, si lo hace, comprobará cómo no le pasa nada. El paciente sufrió únicamente fractura de muñeca, por lo que esta idea de omnipotencia se vio alimentada. El sueño permanece alterado, aún tomando una combinación de hipnóticos.

Se prueban múltiples antipsicóticos durante los 3 meses previos a la administración finalmente de clozapina: se pauta haloperidol 15 mg, el cual el paciente abandona por múltiples secundarismos, no tomándolo los fines de semana cuando está en casa y no acude al dispositivo. Se prueba con aripiprazol 15 mg, pero la sintomatología psicótica se hace más activa por lo que se decide pasar a zuclopentixol depot (cada 3 semanas) y se usa en presentación acufase durante el fin de semana, pero el paciente se queja nuevamente de secundarismos.

Ante la falta de respuesta a los diferentes antipsicóticos empleados, se acuerda con el paciente el cambio a clozapina, con escalada progresiva de dosis, siendo bien tolerada y con controles analíticos normales.

La ideación delirante va perdiendo fuerza y repercusión, pasando a un segundo plano, y quedando finalmente encapsulada. El ciclo de sueño permanece alterado pero el paciente lo justifica como un hábito dado que él siempre ha tendido a acostarse tarde. El número de horas de sueño es suficiente y con buena calidad. Se realiza, además, una terapia de corte psicoeducativo con paciente y familia, encaminada a consolidar la conciencia de enfermedad, la adherencia al tratamiento y la abstinencia a tóxicos, así como un mejor manejo de los síntomas y su repercusión en el entorno.

El paciente refiere planes a medio plazo poco adecuados para asegurar el correcto seguimiento de su patología (quiere cambiar de país). Se intenta reconducir a planes más adecuados, sin conseguir desmontar la idea en el momento del alta; no obstante, la realización de este plan no es inmediata, lo que concede más tiempo para seguir trabajando en ello. Concluido el periodo de ingreso, se procede al alta por mejoría.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg 1'5-1'5-1'5; valproico crono 500 mg 1-0-2; zolpidem 10 mg si no duerme.

CONCLUSIÓN

Las aportaciones de clozapina en el tratamiento de la esquizofrenia han sido múltiples. Ha demostrado su superioridad sobre otros antipsicóticos en términos de eficacia y efectividad con una costo-efectividad comparable a la aceptada para numerosas intervenciones médicas. Por otro lado, estudios recientes indican que la incidencia y mortalidad asociadas a la agranulocitosis por clozapina serían inferiores a las estimadas en estudios previos y la mortalidad global por clozapina inferior a la asociada a otros antipsicóticos.

A pesar de las recomendaciones de las guías clínicas, clozapina se emplea con mucha menor frecuencia y más tardíamente de lo recomendado. En nuestro caso, se usó como 4º opción de tratamiento, resultando ser finalmente la mejor para el paciente, lo que nos hace replantearnos su posible uso más temprano para futuros casos.

Las aportaciones de clozapina han sido múltiples en el campo de la psicosis:

- **Mayor eficacia frente al resto de antipsicóticos respecto a sintomatología positiva.**
- **Amplias aportaciones en cuanto a su uso en pacientes con consumo de alcohol u otros tóxicos, como es el caso de nuestro paciente. Así como disminución del riesgo de suicidio y de las tentativas.**
- **En términos de efectos secundarios, clozapina presenta menor incidencia de sintomatología extrapiramidal, en general, y de discinesia tardía en particular que la mayoría de antipsicóticos típicos y atípicos. Esto es muy importante, especialmente en nuestro caso, ya que el paciente sistemáticamente abandona el tratamiento antipsicótico por los secundarismos. Hecho que conlleva un mayor riesgo de recaídas e ingresos y además, al no estar tomando el tratamiento, la psicopatología tan florida que presenta se mantiene activa, produciendo un alto nivel de sufrimiento y graves repercusiones a nivel conductual y emocional.**

Finalmente, dados los beneficios del tratamiento, la adherencia que el paciente sí tenía al dispositivo en sí y la buena vinculación con el terapeuta, fue posible el paso consensuado a clozapina. Esto conllevó una clara disminución de la sintomatología positiva, permitiendo al paciente llevar una vida más tranquila y normalizada, así como un cumplimiento mejor del tratamiento al no presentarse efectos secundarios que motivaran el abandono del mismo. **Tenemos que tener en cuenta, además, su buen funcionamiento para el tratamiento de la psicosis presente, no ya solo en esquizofrenia, indicación principal, si no en trastorno esquizoafectivo, diagnóstico de nuestro paciente.**

BIBLIOGRAFÍA

- Vera I, Rezende L, Molina V, Sanz-Fuentenebro J. Clozapina como tratamiento de primera elección en primeros episodios psicóticos ¿qué sabemos? Actas Esp Psiquiatr. 2012; 40(5): 281-9.
- Ruíz-Doblado S, Baena-Baldemoro A, Espárrago-Llorca G. Estrategias farmacológicas de potenciación en esquizofrenia refractaria a clozapina: más allá de la resistencia. Psiq Biol.2010; 17 (3): 96-101.
- Foussias G, Remington G. Antipsychotics and schizophrenia: from efficacy and effectiveness to clinical decision-making. Can J Psychiatry. 2010; 55(3):177-24.

Caso 1

Ferrer Alberti A, Contreras Fernández F

DESCRIPCIÓN

Mujer de 39 años con diagnóstico de esquizofrenia paranoide y retraso mental moderado en contexto de sarampión infantil (WAISS: CI global 46). Primer ingreso por episodio psicótico a los 17 años.

ANTECEDENTES

Antecedentes psiquiátricos: entre los 17 y 32 años, requirió hasta 7 ingresos en Unidad de Agudos de Psiquiatría por episodios psicóticos con importante repercusión conductual, caracterizados por delirios de perjuicio y erotomaniacos, alucinaciones auditivas y cenestésicas; así como importante alteración de conducta con heteroagresividad hacia familiares.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Vigil, consciente y orientada auto y alopsíquicamente. Aspecto cuidado. Contacto sintónico. Colaboradora y abordable. No hostil ni suspicaz. Sin alteraciones de la psicomotricidad. Lenguaje coherente y fluido, normopresivo. Discurso de contenido pobre. No ansiedad. Eutímica, humor reactivo. Episodios de irritabilidad en contexto de estresores ambientales autolimitados. No clínica afectiva endógena. Sintomatología negativa moderada en forma de apato-abulia, embotamiento afectivo y dificultades para el pensamiento abstracto. No ideas delirantes erotomaniacas o de perjuicio. No alteraciones sensoperceptivas. No fenómenos de lectura, difusión, inserción o robo del pensamiento. No ideas de muerte ni autolisis. Sueño regulado. Eurexia. *Insight* presente. Juicio crítico de la realidad conservado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Última analítica: a destacar 6700 leucocitos. Leve hipercolesterolemia. Resto sin alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de esta paciente se realizó despistaje somático para descartar patología mental orgánica, sin resultados que justificaran la clínica de la paciente. Dentro del contexto de una paciente con retraso mental moderado y presencia de episodios psicóticos recurrentes, condicionando episodios de agitación y heteroagresividad, con alta dependencia familiar, falta de autonomía en el cuidado personal, y con progresiva aparición de sintomatología negativa y cognitiva, se plantearon diferentes posibilidades diagnósticas dentro del espectro de trastornos psicóticos. Dada la evolución presentada se diagnostica de esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

A lo largo de la evolución, destaca mala tolerabilidad a diversos tratamientos neurolépticos ensayados (hipotensión, acatisia, crisis oculógiras). Buena respuesta al tratamiento mediante Terapia Electroconvulsiva (TEC) en el pasado, realizando TEC de mantenimiento durante un año con aceptable estabilidad. Se suspendió TEC de mantenimiento hace 6 años por voluntad de la paciente con progresivo empeoramiento psicopatológico, posteriormente con progresiva alteración de conducta e impacto sobre su funcionalidad con importante dependencia familiar.

Hace 5 años se introduce tratamiento con clozapina hasta 200 mg, presentando adecuada tolerabilidad al tratamiento y permitiendo la progresiva retirada del tratamiento previo (paliperidona oral y depot, quetiapina, clotiapina, carbamazepina). En contexto de la retirada del tratamiento previo, la paciente presentó mejoría progresiva de efectos secundarios asociados al mismo. Desde hace 4 años, se encuentra estable psicopatológicamente únicamente con clozapina 200 mg y lormetazepam 2 mg. Desde entonces, acude sola a centro de trabajo asistido con buena integración y han desaparecido los EPS.

Tratamientos antipsicóticos ensayados: pipotiacina, trifluoperazina, levomepromazina, tirodiazina, risperidona, paliperidona, quetiapina, olanzapina, ziprasidona. En la actualidad, en monoterapia con clozapina 100 mg/12 h desde hace 4 años.

CONCLUSIÓN

La esquizofrenia y otros trastornos psicóticos en pacientes con déficit intelectual, ya descritas por Kraepelin como psicosis injertadas, tienen una prevalencia superior a la de la población general. Los pacientes con retraso mental presentan peor respuesta a los tratamientos antipsicóticos ensayados, así como mayor frecuencia de efectos secundarios adversos.

En la actualidad, el tratamiento con clozapina está indicado en todo paciente que no ha respondido o ha presentado una respuesta parcial a dos tratamientos antipsicóticos. A pesar de ello, se considera que el tratamiento con clozapina está infrautilizado y, cada vez más, se está investigando su indicación en fases precoces de la enfermedad esquizofrénica.

El caso expuesto presentó una evolución tórpida, con múltiples ingresos y frecuentes efectos secundarios de los tratamientos antipsicóticos ensayados, hasta la introducción de clozapina. El inicio de tratamiento con clozapina ha permitido retirar todos los tratamientos antipsicóticos previos, evitando así los efectos indeseables asociados a los mismos, y una adecuada estabilidad psicopatológica en los últimos 4 años.

La paciente ha iniciado actividades fuera de casa, acudiendo a taller de trabajo protegido, y se ha conseguido una gran mejoría en el ambiente familiar y cierto grado de independencia de dicho entorno.

BIBLIOGRAFÍA

- Ayub M, Saeed K, Munshi TA, Naeem F. Clozapine for psychotic disorders in adults with intellectual disabilities. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(9):CD010625.

Caso 2

Ribot Miquel MA, Carretero Quevedo B

DESCRIPCIÓN

Varón de 19 años, en seguimiento por Psiquiatría desde hace 9 años.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: vive con sus padres. Tiene una discapacidad del 33% por trastorno del desarrollo sin especificar. Desde hace 2 años, su rendimiento académico ha ido disminuyendo.

Antecedentes médico: alérgico a metamizol y dexketoprofeno trometamol. Meningitis vírica a los 8-9 años con 6 meses de diferencia. Intervención quirúrgica fractura de fémur hace tres meses.

Hábitos tóxicos: fumador 10 cigarrillos al día, no consume alcohol, consumo de cannabis con patrón consumo social, fin de semana predominantemente y a veces entre semana. Consumo puntual de otros tóxicos (cocaína).

Antecedentes psiquiátricos: sin referencia de antecedentes psiquiátricos familiares.

Fue derivado a Psiquiatría infantil a los 10 años desde Neuropediatría por presentar sintomatología compatible con síntomas de ansiedad, dificultades de atención e hiperactividad, además de enuresis nocturna primaria. Se realizaron múltiples baterías diagnósticas entre ellas Waist. Se orientó a trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastorno negativista-desafiante.

Alta emoción expresada familiar; ambivalencia en la puesta de límites y sobreprotección. Realizó tratamiento psicológico, técnicas de control de ansiedad, pautas de control de esfínteres y tratamiento farmacológico.

A los 18 años ocurre el primer ingreso en la Unidad de Agudos de Psiquiatría por un episodio psicótico probablemente inducido por fármacos (zonisamida) más tóxicos (cannabis): trastorno por uso de cannabis. Se descartó que la irritabilidad o el nerviosismo fueran secundarios al tratamiento farmacológico, sino consecuencia de factores de personalidad y estrategias de manejo de límites disfuncionales.

Tras este primer ingreso, el paciente inició Programa de Primeros Episodios Psicóticos de Psiquiatría. Desde hace 1 año y 4 meses tiene un seguimiento por Programa de Primeros Brotes Psicóticos por Psiquiatría y Psicología. Debido a la dificultad de manejo sintomatológico y farmacológico fue derivado al Hospital de Día de Psiquiatría.

HISTORIA FARMACOLÓGICA

Suspensión de tratamientos debido a:

- Metilfenidato, por la baja respuesta, aparición de tics y aumento de la ansiedad, empeoramiento atención a mitad de mañana.
- Atomoxetina 100 mg/día, le proporcionaba una mejoría de la ansiedad y una mejoría parcial síntomas nucleares TDAH, pero inició síntomas paranoides.
- Sertralina 150 mg, por cefalea y aumento de tics.
- Topiramato hasta 100 mg, por aumento de la irritabilidad.

- Risperidona 2 mg, por alteración conductual.
- Aripiprazol 10 mg, por mala tolerancia.
- Paliperidona 21 mg, por aparición discinesias en manos.
- Zonisamida 200 mg/día, por aparición síntomas psicóticos.
- Clonazepam 10 gotas, por su efecto paradójico.
- Guanfacina retard 3 mg, por baja respuesta y empeoramiento suspicacia.
- Litio 400 mg noche, por somnolencia diurna.

ENFERMEDAD ACTUAL

Inicialmente presentaba sintomatología compatible con un trastorno por déficit de atención e hiperactividad y se ensayaron varios fármacos con escasa respuesta clínica.

El proceso mórbido evolucionó en un episodio psicótico productivo hace 1 año y medio, en contexto de consumo de cannabis. El paciente fue traído a Urgencias creyendo que había micrófonos en la sala, muy paranoide con su madre y muy poco abordable. Estaba muy suspicaz, con heteroagresividad marcada, que precisó contención física y química.

Desde entonces, ha hecho seguimiento estrecho por Psiquiatría y se han ensayado diversos fármacos, con sensibilidad elevada a efectos secundarios y respuesta parcial.

En los últimos meses ha habido un rápido deterioro cognitivo y un rápido empeoramiento de movimientos involuntarios.

Sus padres tienen sensación de desesperación y derrota. Cansados de ensayos farmacológicos, se han mostrado muy reticentes siempre de ingresar al paciente. Se ha recomendado en varias ocasiones ingreso en Unidad de Agudos de Psiquiatría.

Con el tratamiento actual, se intenta hacer contención conductual. Desde la introducción de clozapina el paciente presenta mejoría de la irritabilidad y una disminución de la agresividad con buena tolerancia.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Actualmente, el paciente es totalmente dependiente, no autónomo en su vida diaria con importantes déficits mnésicos (desde intervención quirúrgica de fémur ha olvidado las actividades básicas como apagar la luz, tirar de la cadena...), no entiende las normas, no mantiene una conversación y a nivel de lenguaje presenta tartamudeos. No puede llevar una conversación fluida porque no mantiene atención y no parece entender en ocasiones. También importante hiperactividad sin objetivo. Es muy impulsivo. Sin desencadenantes presenta cambios bruscos de humor, irritabilidad y heteroagresividad verbal indiscriminada tanto hacia familiares como a conocidos.

Tiene hipoprosexia y ha presentado oscilaciones anímicas con episodios de euforia marcada. La madre refiere que el paciente presenta soliloquios de forma frecuente en su domicilio.

Las alteraciones del ritmo de sueño que presenta no son constantes y son muy variables (ha presentado periodos con hipersomnia y periodos con insomnio y salidas nocturnas fuera del domicilio).

A nivel motor, hay falta de equilibrio, inquietud, movimientos involuntarios en cara (boca y lengua, como un hociqueo) que empeoran por la tarde-noche. Movimientos involuntarios de difícil filiación (Neurología no ha podido catalogarlos) muy bizarros (hociqueo boca y lengua, discinesias manos, movimientos de torsión...).

Presenta, posiblemente como efectos secundarios a medicación, disartria marcada, sialorrea de predominio nocturno, hiperfagia –con atracones sin purga– con aumento ponderal cuantificado que enfermería ha intentado controlar con pautas higiénico-dietéticas y enuresis nocturna ocasional.

Refieren sus padres que siempre ha tenido alto umbral de dolor (escasa sensibilidad al dolor).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Wisc-IV a los 9 años con resultado CE total 110 (normal-alto).
- RM cerebral. Se realiza estudio con secuencias sagital 3D CUBE T1, sagital 3D CUBE FLAIR, axial FSE potenciada en T2, axial 3D SWAN, axial DW (b 1000).
- Sistema ventricular de tamaño y morfología normal para la edad. No se observan alteraciones significativas en la intensidad de señal del parénquima cerebral, cerebelo ni en tronco encefálico. Conclusión diagnóstica: estudio sin hallazgos destacables.
- Hemograma, vitamina B12, folato, TSH, ceruloplasmina, cobre en suero y orina, amonio: normal.
- Morfología de sangre periférica: sin alteraciones morfológicas significativas en ninguna de las tres series hematopoyéticas.
- Olfatometría: I par detección 100%, aciertos 65-70%, V par detección 100%, aciertos 50%.
- Genética: X frágil negativo.
- Pendiente Arrays.
- Pendiente EEG.
- Tomogammagrafía (SPECT) cerebral de transportador de dopamina. Radiofármaco: 123-Yodo-Ioflupano/ Dosis Inyectada: 5 mCi. SPECT con Ioflupano I123 (DaTscan). Se realiza la adquisición de imágenes de SPECT transversales del cerebro, a partir de las 3 horas post-inyección. Preparación con bloqueo previo tiroideo (administración oral de lugol). Se observa captación presente y homogénea de núcleos caudado y putamen de ambos lados, con baja actividad de fondo inespecífica. El discreto foco de captación específica que puede apreciarse por detrás de la porción más caudal de los estriados, en la línea media, corresponde probablemente a captación fisiológica en el núcleo accumbens.

Conclusión: Sin alteración objetivable de la vía nigroestriatal en el momento actual.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

La gravedad del caso no ha permitido filiar el diagnóstico a nivel psiquiátrico, por eso se plantea una enfermedad neurodegenerativa. De momento, se ha etiquetado como psicosis no especificada, aunque los criterios diagnósticos no son apropiados.

Neurología diagnóstica de retraso mental no sindrómico de etiología indeterminada/trastorno del movimiento del espectro Huntington.

Está haciendo *screening* de otras posibles patologías (neuroacanticitosis, PKAN, Huntington, Wilson) debido a la clínica neuropsiquiátrica y los trastornos de conducta.

Debido a que ha presentado cambio clínico rápidamente progresivo desde la intervención quirúrgica de fémur, interesa excluir la lesión intracraneal postraumática y la enfermedad metabólica descompensada postratamiento farmacológico que precisó para tratamiento de fractura de fémur.

Por parte de Psiquiatría, debido a las ideas deliroides de perjuicio podríamos etiquetarlo como 293.81 (F06.2): psicosis debida a enfermedad médica.

TRATAMIENTO

Tratamiento actual con oxcarbamacepina de 600 mg desayuno y 1200 mg cena, clozapina 150 mg desayuno y cena, 200 mg comida; si agitación clozapina 25-50 mg y ácido valproico chrono 500 mg desayuno y cena.

CONCLUSIÓN

Este caso nos lleva a reflexionar en la importancia de hacer un despistaje orgánico, en pensar que los síntomas psiquiátricos no son siempre un trastorno mental grave. Es necesario descartar un trastorno mental orgánico antes del diagnóstico psiquiátrico.

Se necesita un abordaje multidisciplinar (neurólogo, genetista, psiquiatra, psicólogo y enfermería) cuando el diagnóstico no está claro para poder proporcionar al paciente una calidad de vida aceptable.

En el caso de nuestro paciente, el tratamiento actual de la enfermedad no está siendo curativo, sino sintomático. Se está intentando trabajar conjuntamente entre los distintos profesionales.

La Décima Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), de 1992, de la OMS, considera como trastornos mentales orgánicos (TMO) a un amplio, variado y complejo conjunto de desórdenes psicológicos y conductuales que se originan en una pérdida o anormalidad de la estructura y/o función del tejido cerebral. Fueron llamados anteriormente síndromes orgánicos cerebrales.

Esta disfunción puede ser calificada como primaria, en el caso de enfermedades, lesiones o daños que afectan el cerebro de un modo directo y selectivo, o secundaria, cuando otras enfermedades sistémicas o alteraciones orgánicas determinan el mal funcionamiento cerebral.

Los criterios diagnósticos DSM-V para el trastorno psicótico no especificado con delirios que cumple nuestro paciente son:

A. Alucinaciones o delirios destacados.

B. Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o las pruebas de laboratorio de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica.

C. El trastorno no se explica mejor por otro trastorno mental.

D. El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional.

E. El trastorno causa malestar clínicamente significativo o deterioro en los ámbitos social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

Por otro lado, dada la sensibilidad elevada a efectos secundarios y respuesta parcial que ha presentado nuestro paciente, es necesario resaltar el valor de los efectos secundarios farmacológicos, cruciales para alcanzar la estabilidad psicopatológica de nuestros pacientes con una buena calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Humberto Rotondo. Manual de Psiquiatría. 2ª edición. 1990.
- Ey H. Tratado de Psiquiatría. Barcelona: Masson; 2006.
- Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 8ª ed. Ed Masson 2015.
- Sahoo S, Padhy SK, Singla N, Singh A. Effectiveness of clozapine for the treatment of psychosis and disruptive behaviour in a child with Atypical Autism: A case report and a brief review of the evidence. Asian J Psychiatr. 2017 Jul 4;29:194-195.
- CIE-10. La Décima Clasificación Internacional de Enfermedades, de 1992, de la OMS.
- American psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-V TM. 2015.

Caso 1

Martín Zurita J, Vega Dávila D

He elegido presentar este caso por varios motivos. En primer lugar, por la dificultad que entraña hacer diagnóstico diferencial de demencia fronto-temporal en un paciente con diagnóstico de esquizofrenia paranoide (F20). En segundo lugar, la barrera que implican los secundarismos asociados, que aumentan aún más, si cabe, la dificultad del diagnóstico. Y, por último, pero no por ello menos importante, lo elegí también por plasmar la necesidad de coordinación entre servicios, tan importante para agilizar el diagnóstico y que permita un mejor tratamiento del paciente en pos de una mejor calidad de vida, una mejoría de los síntomas, y permitir al paciente y a la familia mantener un estilo de vida independiente dentro de las limitaciones obvias que van a tener.

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 57 años estable dentro de su enfermedad hasta hace un año.

El paciente estaba en tratamiento con 75 mg de paliperidona im cada 28 días. Desde entonces, con paliperidona 3 mg/día, biperideno y clonazepam. Traído al servicio de Urgencias del Hospital Insular de Gran Canaria por su familia debido a mutismo, episodios de atragantamiento, marcha inestable, inquietud psicomotriz y desorganización conductual (pérdida de habilidades básicas de la vida diaria, desorientación, heteroagresividad, aislamiento...). Presenta, asimismo, una protrusión fluctuante de la lengua.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Aspecto descuidado. Movimientos coreiformes en zona orolingual. Masa cervical. Inquieto psicomotrizmente. Limitación en el habla, con ocasionales respuestas monosilábicas o parcas no siempre coherentes, lo que dificulta una exploración psicopatológica correcta. Impresiona comprender órdenes sencillas, no complejas.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC: la prueba de imagen muestra una atrofia cerebral generalizada mucho más marcada en regiones frontal y temporal.

SPECT: marcada hipoperfusión frontal.

Electroencefalograma: anodino.

Analítica: se realiza analítica para estudio de parámetros de demencia tratables, siendo todos negativos, a excepción de un déficit de vitamina B12 que fue tratado durante el ingreso sin mejoría.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Ingresa en Psiquiatría por sospecha de desorganización y alteraciones conductuales en contexto de descompesación de su enfermedad de base. En planta, durante las primeras semanas, el paciente

permanece en contención física completa, con marcada desorganización y acatisia que limita la marcha, con caídas reiteradas, así como movimientos coreiformes, generalizados con mayor notoriedad a nivel bucolingual. Síntomas que parecen empeorar con el cambio de su tratamiento habitual (paliperidona, con el que ya presentaba la clínica) a aripiprazol. Ante persistencia de síntomas con olanzapina iniciamos tratamiento con clozapina e interconsultamos a Neurología que confirma diagnóstico de discinesia tardía secundaria a fármacos y recomienda tratamiento con tetrabenazina y amantadina.

TRATAMIENTO Y NUEVO DIAGNÓSTICO

Con la instauración, finalmente, de clozapina y el tratamiento recomendado por el neurólogo, el paciente comienza a mejorar de los síntomas motores y se puede explorar mejor. Destaca dificultad para la orientación, alteración notable del lenguaje muy limitado, con dificultad para la expresión y compresión (se solicita valoración por parte de Neuropsicologia con baja puntuación (4) en MMST debido a la dificultad de compresión del paciente). Desaparecen las conductas agresivas aunque en ocasiones se muestra oposicionista, sin gran repercusión y permitiendo cuidados en planta. La discinesia orolingual mejoró notablemente así como la acatisia.

Ante la información familiar obtenida con rápido deterioro cognitivo, de la marcha y del lenguaje en paciente de 57 años y con pruebas complementarias (abajo detalladas) congruentes, los datos recabados por la Unidad de Salud Mental y la exploración realizada durante el ingreso, el cuadro impresiona finalmente de un proceso involutivo con características de demencia frontotemporal.

Comentado con Neurología, recomiendan confirmar diagnóstico con evolución, proponiendo que se podría instaurar tratamiento con anticolinesterásico y que, dado el control de la discinesia, se podría hacer control por neurólogo de zona.

Se mantiene pues tratamiento con clozapina, tetrabenazina, amantadina y se recomienda seguimiento coordinado por Neurología y Psiquiatría de zona.

CONCLUSIÓN

Las tres mayores dificultades que tenía este caso para realizar el diagnóstico diferencial son las que me llevaron a pensar que era lo suficientemente interesante como para presentarlo.

- En primer lugar, el paciente ingresa con un diagnóstico de sospecha de desorganización y descompensación de su enfermedad mental grave, que finalmente se atribuye a un deterioro cognitivo.
- En segundo lugar el paciente presentaba una gran cantidad de secundarismos asociados, que limitaban la exploración y por ende dificultaban el diagnóstico.
- Por último, la necesidad de coordinar dos servicios en pos de un mejor diagnóstico que permitiera la rápida instauración de tratamiento.

El diagnóstico diferencial de este paciente comenzó con la sospecha de una desorganización y una descompensación de su enfermedad de base. Bien es cierto que con la evolución del paciente, la información aportada por la familia y los datos obtenidos durante el ingreso, el diagnóstico principal fue el de demencia fronto-temporal. No podemos descartar que también existiera una descompensación de su esquizofrenia que mejorara con la introducción reglada de clozapina. Finalmente, el diagnóstico confirmatorio de la demencia se hará de forma ambulatoria en base a la evolución del paciente.

La demencia frontotemporal es el nombre de un grupo de demencias progresivas que afectan principalmente a la personalidad, al comportamiento y al habla de un individuo. En este grupo se incluyen las siguientes enfermedades:

- **La enfermedad de Pick.**
- **La degeneración del lóbulo frontotemporal.**

- **La afasia progresiva (problemas con el habla).**
- **La demencia semántica (problemas de entender lenguaje).**
- **La degeneración corticobasal (incluye la movilidad disminuida).**

A diferencia de las otras formas de demencia, la memoria no se afecta en gente con demencia frontotemporal hasta muy tarde en la enfermedad. La DFT principalmente afecta a partes del cerebro diferentes de las que se afectan por otras formas de demencia: los lóbulos frontales y temporales. También, esta forma de demencia se manifiesta en pacientes usualmente entre las edades de 40 y 60 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Brust JCM, Marder K, *et al.* Current Diagnosis and Treatment in Neurology. The McGraw-Hill Companies. 2006.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. Neurology. 2002. Jun 11;58(11):1615-21.

Caso 1

Méndez Mareque DR, Núñez Arias D, Fontela Vivanco E

La relación entre las causas orgánicas y la sintomatología psiquiátrica es un hecho observado a lo largo de la historia de la medicina. Desde la perspectiva de la nosología psiquiátrica la afección más prevalente en las personas que han sufrido una lesión cerebral son los cambios en la personalidad. Los familiares son los primeros en reflejarlo: "mi hija ya no es la misma". Aparecen rasgos de personalidad nuevos u otros que se exageran hasta la caricatura.

El trastorno orgánico de personalidad es una alteración permanente de la personalidad que se considera un efecto fisiológico directo de la enfermedad médica. Estas alteraciones afectan la expresión de las emociones, de las necesidades y de los impulsos. Los procesos cognoscitivos pueden estar afectados en especial o incluso exclusivamente en el área de la planificación de la propia actividad y en la previsión de probables consecuencias sociales y personales.

Las clasificaciones y definiciones catalogan a estos trastornos como un conjunto de síntomas y signos psíquicos o comportamentales, cuya etiología es demostrable. Los criterios diagnósticos del DSM-V y CIE-10 lo engloban desde la alteración persistente de la personalidad, alteración fisiológica determinada directamente por una enfermedad médica, fuera de episodios de delirium y demencia, causando malestar clínico significativo, social y ocupacional.

DESCRIPCIÓN

Presentamos el caso de una mujer de 28 años con antecedentes psiquiátricos desde 2004

ANTECEDENTES

Antecedentes psiquiátricos: conductas disruptivas y consumo de tóxicos. En 2016, sufre politraumatismo con traumatismo encefalocraneano (TCE) por accidente de tráfico, presentando posteriormente clínica de insomnio inespecífico, alteración del ciclo circadiano, amnesia lacunar anterógrada y retrógrada en relación al accidente. En la evolución se objetiva desarreglo personal, hipersexualidad, desinhibición, alteraciones de la atención, así como consumo de sustancias.

Se le realiza test psicodiagnóstico, que arroja el siguiente resultado: trastorno cognoscitivo de características frontales leve-moderado.

La paciente ingresa en la planta de Psiquiatría por alteraciones graves de conducta, diagnosticándose trastorno de ideas delirantes orgánico; en dos años vuelve a ingresar con diagnóstico al alta de esquizofrenia paranoide.

Desde este último ingreso la paciente acude al Hospital de Día con cierta inestabilidad clínica y difícil manejo conductual y farmacológico (la paciente ha pasado por distintos tipos de neurolépticos –orales e inyectables– sin buen resultado).

El último ingreso fue por sintomatología similar a la de los anteriores (alteraciones de conducta e ideas paranoides), con diagnóstico de esquizofrenia paranoide trastorno cognoscitivo leve-moderado y trastorno orgánico de la personalidad de tipo desinhibido-lábil.

TESTS

Pruebas de protocolo de ingreso: hemograma, bioquímica general, así como despistaje de lúes y VIH normales.

En pruebas de imagen (tomografía y resonancia), a pesar de haber sufrido un traumatismo encefalocraneano, no se objetivan alteraciones significativas.

A su vez, se ha realizado un hemograma de control desde la instauración del tratamiento con clozapina, no mostrando alteraciones.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Si bien la paciente previamente tenía comportamientos disruptivos, es evidente que el TCE precipitó una alteración neuropsiquiátrica, bien siendo un trastorno orgánico de la personalidad con síntomas psicóticos o un trastorno de personalidad con una esquizofrenia paranoide injertada.

TRATAMIENTO

Durante el último ingreso y ante el fracaso de tratamiento psicofarmacológico se introduce clozapina (450 mg/día) notando, tras el alta, y seguimiento por el Hospital de Día una mejora en la funcionalidad global, así como control de su impulsividad.

El tratamiento actual consiste en clozapina 450 mg/día, topiramato 100 mg (1-1-1), clonazepam 2 mg (1-0-1), lormetazepam 2 mg (0-0-1).

CONCLUSIÓN

La condición mental es la característica resultante de un deterioro difuso del tejido cerebral, debido a cualquier causa: congénita, degenerativa, inflamatoria, tóxica, metabólica, traumática, vascular y neoplásicas. Todos los síndromes cerebrales orgánicos, independientemente de su causa, se acompañan de un trastorno de la orientación, de la inteligencia, del juicio y de la afectividad.

Hoy en día, las clasificaciones y las definiciones de uso más extendido, catalogan a estos trastornos, como un conjunto de síntomas y signos psíquicos o comportamentales, cuya etiología es demostrable, es decir, el trastorno, la enfermedad cerebral o la sistémica es diagnosticable en sí misma.

Ante la sospecha de un trastorno mental orgánico se debe hacer una valoración clínica precisa, que nos oriente a un diagnóstico certero. Se realizará el diagnóstico diferencial con otras entidades, principalmente con los trastornos psiquiátricos primarios, que pueden simular cuadros orgánicos y serían la principal causa de falsos positivos.

La historia clínica la recogeremos directamente del paciente y en la mayoría de los casos de un familiar o acompañante. Se valorará el cambio del funcionamiento mental del sujeto y el periodo de tiempo en que dicho cambio se ha instaurado. El diagnóstico de los síndromes mentales orgánicos es eminentemente clínico, donde las pruebas complementarias, neuropsicológicas y somáticas tienen un papel coadyuvante. Los tests neuropsicológicos deben emplearse como complemento y no como un sustituto de una cuidadosa historia y de exámenes repetidos del estado mental.

CONCLUSIÓN FINAL

El TCE es una etiología clínica muy frecuente de trastorno orgánico de la personalidad, afectando a personas entre 15 y 25 años (de ahí su mayor importancia). Aparece patología psiquiátrica, en el 10% de los leves, el 50% de los moderados y virtualmente en todos los graves.

Clozapina se ha mostrado como una buena opción (riesgo/beneficio) en este caso, dada la mejoría funcional de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Bach LJ, David AS. Self-awareness after acquired and traumatic brain injury. Neuropsychol Rehabil. 2006 Aug;16(4):397–414.
- Bechara A, Van Der Linden M. Decision-making and impulse control after frontal lobe injuries. Curr Opin Neurol. 2005 Dec;18(6):734–9.
- David AS, Bedford N, Wiffen B, Gilleen J. Failures of metacognition and lack of insight in neuropsychiatric disorders. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2012 May 19;367(1594):1379–90.
- Harrison G, Hopper K, Craig T, Laska E, Siegel C, Wanderling J, *et al.* Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. Br J Psychiatry. The Royal College of Psychiatrists; 2001 Jun 1;178(6):506–17.
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJM, Birnbaum ML, *et al.* Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. Am J Psychiatry. American Psychiatric Association. Arlington, VA; 2017 Mar 6;174(3):216–29.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry. 1988 Sep;45(9):789–96.
- Kolakowska T, Williams AO, Ardern M, Reveley MA, Jambor K, Gelder MG, *et al.* Schizophrenia with good and poor outcome. I: Early clinical features, response to neuroleptics and signs of organic dysfunction. Br J Psychiatry. 1985 Mar;146:229–39.
- Lally J, Ajnakina O, Di Forti M, Trotta A, Demjaha A, Kolliakou A, *et al.* Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. Psychol Med. 2016 Nov 8;46(15):3231–40.

6. CLOZAPINA EN SITUACIONES ESPECIALES

Caso 1

Sánchez García J

El tratamiento con clozapina en pacientes con adicción suele verse dificultado por distintos factores habituales en estas personas (VIH y riesgo de inmunodepresión), dificultades para realizar el seguimiento con hemograma de estas poblaciones (a veces también con dificultades para la venopunción dirigida a realizar estos exámenes) y, sobre todo, la negativa de los pacientes y la escasa voluntad de los profesionales, dadas las dificultades asociadas a la prescripción, visado o controles hematológicos.

A pesar de estos últimos inconvenientes, salvables, su efecto diferencial sobre las redes de conexión hipocampo-frontales, su efecto sobre el riesgo impulsivo (suicida y heteroagresivo), así como algunos datos sobre su efecto en la amígdala ampliada y el circuito de recompensa que influirían en la búsqueda de drogas, deben tenerse muy en cuenta en los cuadros psicóticos comórbidos con la adicción, así como en los casos en que un conjunto de factores señalan una presumible catastrófica evolución de los primeros episodios psicóticos graves, emergidos en contextos de consumo. Esta última hipótesis requeriría clarificación futura con ensayos clínicos, de clozapina en monoterapia y como primer tratamiento antipsicótico.

DESCRIPCIÓN

En julio de 2016, nos contacta un Centro Hospitalario británico (Hospital Psiquiátrico con sección específica para el tratamiento de las adicciones) por un varón de nacionalidad española, de 25 años, que había estado ingresado en nuestro Centro hacía 2 años. Se nos refiere que había emigrado a Escocia en un contexto de búsqueda de trabajo un año antes.

Según la información disponible, había perdido todo contacto con su escasa red social en España (un tío materno soltero y afecto de trastorno bipolar con el que vivía por temporadas, alternando con habitaciones alquiladas).

ANTECEDENTES

El paciente era conocido por nuestro Centro por un ingreso a los 23 años, de 3 meses de duración, con diagnósticos de trastorno por dependencia alcohólica grave y hepatitis alcohólica secundaria a toma de alcohol de 96º con intencionalidad autolítica. Durante el ingreso se había establecido un trastorno esquizotípico de la personalidad con predominio de pensamientos místicos y esotéricos.

En el momento de la llamada, no nos constaba seguimiento en Salud Mental ni en la red de drogas tras su alta de nuestro Centro. El paciente había recibido quetiapina a dosis moderadas en nuestro Centro con finalidad mixta: ansiolítica-hipnótica.

Según su psiquiatra responsable en el centro -de tamaño mediano- en Escocia, el paciente había sido llevado a Urgencias por la policía, tras ser detenido desnudo, emitiendo sonidos amenazantes y gruñidos que simulaban plegarias, acaecido en plena Royal Mile y en medio de las aglomeraciones por el "Fringe Festival". En el intento de contención, se desarrolla una hiperexcitación grave e incoercible por dos policías que requieren refuerzos para hacerse con el paciente.

Su acompañante, una mujer británica –conocida en el hospital también por sus trastornos adictivos– refería que, tras su llegada a Reino Unido (previamente había estado en Newcastle), había añadido consumos habituales de ketamina, metanfetamina y "un poco de todo". Afirmaba que la noche anterior habían compartido varias botellas de "cider" (sidra artificial de bajo costo). Pernoctaban como ocupas en la zona portuaria y negaba que el paciente tomase fármacos o tuviese seguimiento en la ciudad.

Nos cuenta el psiquiatra, que tras la primera evaluación en Urgencias y después de haber permanecido durante dos horas bajo custodia policial, requiere derivación urgente a Centro Hospitalario general, por inestabilidad cardiovascular e hipertermia. Se sospecha productividad psicótica pero, dado el predominio confusional del cuadro, la impresión de gravedad somática y las dificultades cognitivas (y "lingüístico-culturales") del paciente, se nos solicitaba información para el correcto manejo ulterior. El juicio clínico de sospecha es de delirium tóxico *vs.* psicosis tóxica debida a policonsumo de sustancias.

En esta última dirección, se nos añadía que, según su acompañante, el paciente desde hacía un par de semanas no paraba de decir "locuras". Afirmaba que "el grupo *We can* estaba detrás del Brexit", "que era el elegido para recuperar a la Europa secuestrada", que él iba a acudir al Parlamento Británico en calidad de Embajador sideral para encontrarse con la Reina Isabel, la Reina Victoria y Von Bismark. Dada su situación de precariedad había estado merodeando durante más de 15 días al final de la Royal Mile, con la idea de hacerse recibir por la Reina Isabel en sus vacaciones, en su Palacio residencia de la capital escocesa.

Como se sabría más tarde por la policía, constaba una intervención por su parte el día previo al referéndum del Brexit (24 de junio de 2016, 1 semana antes de su primera evaluación psiquiátrica), por estar delante del parlamento escocés gritando que había tenido una revelación súbita de dios y del diablo. Dado el estado de embriaguez del paciente y que la intervención policial *in situ* lo había tranquilizado, no se había procedido a su detención.

En este momento de primer contacto, comunicamos que el paciente siempre había presentado un consumo específico de alcohol muy grave, con significativo rechazo a estimulantes, carecía de antecedentes de TDAH en la infancia y lo considerábamos de tipología I de Cloninger.

Solo, ocasionalmente, había consumido en España hachís con respuestas aversivas. Añadíamos que era un paciente sin rasgos psicopáticos de personalidad y que antes bien nos preocupaba un posible desarrollo primario de una psicosis, dados los antecedentes psiquiátricos familiares y su patrón de personalidad, así como complicaciones de su alcoholismo.

Ante nuestra sugerencia, el SHO (residente mayor) afirma orgulloso, que existe un protocolo de tratamiento que asegura la cobertura adecuada de los pacientes adictos para evitar las complicaciones abstinenciales

y/o nutricionales, así como que se realiza, por definición, un estudio exhaustico genético, de neuroimagen y neurocognitivo de casos como el presente "para que a su vuelta a España tuviese todo hecho". Esperando la estabilidad somática, queda en mantenernos informados una vez se proceda a la devolución desde el Hospital General.

Sabemos que esa primera noche (viernes) se inicia tratamiento con haloperidol intravenoso y lorazepam, en dosis y forma que tampoco conocemos, ante la sospecha de delirium de origen tóxico. Sin embargo, así como consta reposición hidrovolémica por vía y administración de sueros salinos, no se nos especifica más sobre la intervención realizada en box de intensivos de Urgencias.

Dos noches más tarde, ya en Unidad de Vigilancia Intensiva, el paciente conseguirá zafarse de la sujeción y escapar de la Unidad, sin ser detectado. Se sirve de un spray de limpieza, roba un mechero e intenta abrirse paso amenazando con prender fuego a los enfermeros que tratan de impedir su fuga en la entrada principal del hospital. Todo ello, se arguye producido en un contexto delirante persecutorio que el paciente había anticipado dicha tarde, momento en que había aparentado mantener un mejor nivel de conciencia y atencional. Hasta el día anterior había presentado oscilaciones muy intensas en ambos dominios, pasando de la letargia a estados de franca agitación. Dado que la organización de su acto indica ausencia de síntomas confusionales, el estado deliroide habría durado entre 48 y 72 horas.

Nos consta que se le reduce y se inicia tratamiento sedativo con midazolam y clorpromazina, añadidos a haloperidol por vía intravenosa. El paciente permanece en cama de forma continuada, durante otras 48 horas. Se establece en la exploración neurológica, pupilas mióticas, reactivas a la luz y a la acomodación, pero dada la imposibilidad del paciente no se establece funcionamiento de pares craneales. El ritmo ECG y las cifras tensionales se normalizan. Solo en este momento nos consta de manera escrita que el paciente inicia tratamiento con tiamina intravenosa 100 mg/día.

Tras 5 días más de ingreso en Cuidados Intensivos, se producirá una mejoría del estado global, sin fluctuaciones en el nivel de conciencia ni atención. Desde el día 5 en la Unidad recibe dieta de protección hepática por vía oral.

Diez días tras su primer contacto, el paciente es devuelto bajo medidas de alta seguridad al Centro desde el que se nos había contactado tras su primera evaluación. La conducta ha mejorado significativamente salvo puntuales accesos de ira; sin embargo, la sintomatología cognitiva se demuestra prominente en las entrevistas con traductor, especialmente en la memoria anterógrada. Además, el paciente recibe ya desde el alta del Hospital General, paliperidona oral 12 mg/día y clordiazepóxido 75 mg/día, se mantiene administración oral de tiamina en forma de multivitamínico.

Se inicia, 7 días más tarde, tratamiento con paliperidona depot 150 mg/mes y se realiza disminución paulatina de paliperidona oral. Tras 15 días más de ingreso, se emite el diagnóstico de delirium multifactorial en resolución y psicosis tóxica secundaria a trastorno por consumo de múltiples sustancias, así como se inician los estudios anunciados (neuroimagen, neurocognitivos y genéticos) también en resolución.

A través de la intervención de los trabajadores sociales, se consigue que el Hospital abone un vuelo de regreso a España dada la carencia de medios del paciente. Éste se realiza para que pueda regresar al domicilio del tío materno, que constituye su único vínculo familiar de soporte. Se recomienda gestionar una plaza que "pueda aportar cuidados residenciales y de apoyo constantes", ya que, según su informe, el paciente presenta una total dependencia externa secundaria al trastorno neurocognitivo mayor con afectación de la memoria anterógrada sin que se puedan descartar confabulaciones, que se suma a sus diagnósticos previos, sin que se pueda establecer el momento de origen de dicha concurrencia.

El paciente obtiene plaza de forma urgente e ingresa con nosotros a mediados de agosto de 2016, cuarenta y cinco días después de su primera atención en Urgencias en Escocia.

TESTS

En la entrevista inicial, el tío del paciente objetiva que parece haber "envejecido 50 años en 1".

Declara que es incapaz de realizar cualquier actividad instrumental compleja: no recibe las vueltas del pan correctamente u olvida los alimentos que iba a comprar, se extravía con frecuencia e inventa historias "como todos los adictos"; todo lo que, sin embargo, sugiere un cuadro de deterioro cognitivo de rápida evolución y grave, en comparación con nuestro conocimiento y recuerdo del paciente.

El tío negaba que hubiese bebido desde su traslado a España, decía haberle administrado personalmente la medicación prescrita oralmente (tiamina y lorazepam), con mal perfil de apetito, pero sueño preservado en las noches y durante momentos del día. No obstante, refería haber encontrado una pequeña botella de alcohol etílico (a medias) fuera de su lugar habitual y albergaba dudas de si el paciente podía haber ingerido algo de este alcohol, así como la intencionalidad subyacente. Había tenido una o dos caídas, pero "sin estar borracho".

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A la exploración, el 17 de agosto, se muestra parcialmente colaborador, sin alteraciones de conciencia ni atencionales groseras, pero con dificultades para mantener la concentración a lo largo de la entrevista, lo que requiere esfuerzos repetidos de reconducción. El paciente recuerda haber ingresado en nuestro Centro anteriormente, pero el familiar dice que se lo ha tenido que repetir "veinte veces" esa misma mañana. No existen falsos reconocimientos, pero al principio el paciente no recuerda haber sido tratado por mi parte hace algo más de un año, y posteriormente afirma "que todo puede ser".

No presentaba heteroagresividad manifiesta. Resulta difícil establecer si existe una tristeza aparente significativa o un empobrecimiento global.

Ante la indagación sobre ideación autolítica, el paciente afirma: "para qué, todos estamos ya muertos, solo que muchos no lo sa-Veis" (hace un movimiento con los dedos significando el juego de palabras). Aunque dicha afirmación no se puede analizar más en las primeras entrevistas, en su ingreso previo había presentado manifestaciones místico-religiosas de este cariz, asociadas a sus creencias esotéricas y, en sus propias palabras, "cienciológicas-avanzadas". No obstante, más adelante algunas otras referencias parecerían constituir un residuo de la productividad psicótica del episodio más reciente, relativas a la desarticulación del mundo.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

Existe significativa ataxia con ampliación de la base de sustentación, rigidez y negativismo. Existe un leve nistagmo en la mirada superior, pero no hay oftalmoplejia. Impresiona la rigidez generalizada y leve flexibilidad cérea en miembros superiores. La expresión facial es hipomímica y el paciente presenta un MMSE de 19/30. Existe un déficit en la memoria retrógrada y menos significativo en la anterógrada. No existen confabulaciones francas con respecto a aquellos aspectos que nos son conocidos de su historia.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Ingresos en Escocia:

- Analítica: tiamina (10 julio 2017): 20 nmol/l (valores normales: 15 y 45 nmol/l [5 y 15 µg/l]) analítica realizada tras administración de tiamina intravenosa 100 mg/día. VCM: 104, GGT: 125. Resto sin hallazgos.
- Neuroimagen: TAC de urgencias (30 junio 2017): sin hallazgos, importante artefactación por movimiento del sujeto. RM con gadolinio (30 julio 2017), realizada 3 semanas tras su ingreso en Hospital General (7 de julio): lesiones hiperintensas en cuerpos mamilares pero no en el núcleo anterior del tálamo. Pérdida de volumen global con un ensanchamiento de surcos cerebrales.
- Pruebas neurocognitivas (realizadas en inglés): difícil interpretación de Mini Mental State Examination (MMSE). Figura Compleja de Rey. Digit Span subtest of the WAIS revised (WAIS R). Conclusiones: marcada

hipomnesia anterógrada y dificultades para la codificación no explicable por nivel de colaboración del sujeto ni dificultades atencionales.

- Los tóxicos en orina no mostrarían positividad a ketamina, estimulantes (cocaína, derivados anfetamínicos, derivados catiónicos) ni opiáceos y a su llegada, el paciente habría presentado una alcoholemia de 0,0. Dado el estado de agitación que presenta se inicia tratamiento por intensivistas de urgencia, de lo que desgraciadamente solo nos consta "actuación según protocolo" en el informe que obtendremos a petición expresa, después de llamadas y correos insistentes, una vez ya ingresado en nuestro Centro.

Ingreso en Madrid:

- Analítica (tras suplementación con tiamina intravenosa 300 mg/día durante 3 días): tiamina 25 nmol/l. VCM: 102. GGT: 99.
- Resto sin hallazgos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El caso que estamos describiendo presentaba una primera decisión esencial de importante trascendencia. Era firme identificar el déficit cognitivo como una encefalopatía de Wernicke evolucionada parcialmente a un trastorno amnésico de tipo Korsakof potencialmente mal prevenida y tratada en tiempo y dosis insuficientes. No obstante, la ausencia de lesiones en la RM en núcleo anterior del tálamo significaba una pequeña pero significativa esperanza de que un tratamiento intensivo con tiamina, aún tardío, pudiese mejorar el estado cognitivo del paciente. Nuestro conocimiento del paciente 12 meses antes hacía probable que este efecto fuese secundario a una posible falta de cobertura con vitaminas durante su agitada hospitalización en Escocia.

El diagnóstico emitido por el REH de psicosis tóxica debida al policonsumo como primera posibilidad diagnóstica nos parecía dudoso. El paciente no había presentado positividad en orina, ni sangre a tóxicos y solo existía como indicio el "relato" de una acompañante cuando menos "cuestionable". Su clínica, indistinguible de los delirium excitados por cocaína, estimulantes y otras sustancias, también era compatible con una manía confusional o de Bell.

Al reinstaurar en nuestro Centro la tiamina intravenosa con megadosis iniciales de 500 mg durante 3 días y 300 mg intramusculares 1 semana más, con continuación durante 3 meses de dicha dosis oralmente, anticipábamos que, si dicha estrategia no resultaba eficaz, el pronóstico funcional sería muy sombrío. En tal caso, una consideración de altísima relevancia a filiar en paralelo era si lo establecido como una psicosis tóxica era antes bien una manía confusional (deliroide o de Bell) en un paciente con antecedentes de trastorno bipolar familiar y que mantenía síntomas psicóticos residuales, a pesar del tratamiento antipsicótico empleado.

Independientemente del diagnóstico no neurocognitivo, para nuestra Unidad de Hospitalización, carente de medidas de contención física y arquitectónica análogas a las de una planta de hospitalización de agudos y con un perfil de usuarios de policonsumidores con alta prevalencia de pacientes impulsivos y psicopáticos, el riesgo autolítico y heteroagresivo impulsivos del paciente merecían, independientemente del trastorno psiquiátrico no neurocognitivo, máxima consideración.

Obviamente existía la alternativa de que los "referidos" consumos tóxicos de ketamina y otras sustancias lo hubiesen psicotizado (el paciente había sido diagnosticado de trastorno esquizotípico). Consideramos esta una segunda posibilidad diagnóstica. No debe olvidarse, sin embargo, que el propio alcohol puede producir, especialmente en fase abstinencial o en su consumo crónico, la disregulación de la vía glutamatérgica, con afectación significativa de los receptores NMDA y las cadenas de segundos mensajeros, también implicadas en la disregulación dopaminérgica que subyace tanto a la esquizofrenia como al trastorno bipolar y, muy particularmente, a las formas confusionales excitadas.

TRATAMIENTO

Ante la concurrencia de factores desgranada (rigidez persistente, con rigidez y ecolalia y el carácter clínico de la psicopatología productiva, los antecedentes familiares del paciente, sus intentos autolíticos previos y su riesgo heteroagresivo impredecible, así como las posibilidades de evolución, bien como un trastorno bipolar o bien como una esquizofrenia), se introduce tratamiento con dosis progresivamente mayores de clozapina, para alcanzar los 450 mg/día en 10 días.

Asimismo, se introduce fluoxetina (con algunos datos positivos en la encefalopatía de Wernicke) y se solicita analítica para poder proceder a introducción de litio, en caso de nueva clínica que esclareciese el diagnóstico. Se anula la siguiente administración de paliperidona depot mensual.

Tras 10 días de tratamiento con tiamina intravenosa, clozapina y fluoxetina, el paciente presenta una recuperación muy significativa de su memoria anterógrada y prácticamente no existe déficit en la retrograda, su MMSE es de 25 sobre 30 con dificultades fundamentalmente en las pruebas ejecutivas y ciertas perseveraciones. Persiste cierto grado de ataxia, pero la deambulación le permite bajar escaleras sin riesgo de caídas. El nistagmo superior desaparece por completo. El paciente niega recordar prácticamente nada de lo ocurrido en su hospitalización en Escocia y durante los días precedentes, si bien, sí puede reconstruir hechos significativos previos al referéndum del Brexit. Niega así, haber consumido nunca sales de baño o cocaína: “la poca que veíamos se la ponía Audrey”, afirma.

El resto de ingreso, que tendrá una duración de 3 meses hospitalizado y 3 meses en régimen ambulatorio con apoyo de Centro de Día, demostrará una evolución positiva de su cuadro global, sin recaídas de corte psicótico ni afectivo y sin consumos de alcohol u otras sustancias. No habrá intentos autolíticos y solo presentará un episodio aislado de desencuentro con otro usuario que se resuelve verbalmente, sin otras necesidades específicas. Dada la vulnerabilidad global del paciente, en términos de *delirium* previo y antecedentes somáticos, se decide posponer añadir litio o valproico pero se introduce lamotrigina a dosis de 100 mg/día.

CONCLUSIÓN

Nuestro paciente no recibió, de acuerdo con la información constatable, tiamina intravenosa durante varios días, a pesar de ser un paciente con psicopatología significativa y antecedentes de alcoholismo[1]. El diagnóstico a su derivación e ingreso en nuestro Centro era el eufemismo DSM-V de una presumible demencia de Korsakoff (trastorno neurocognitivo mayor por alcohol, posiblemente amnésico confabulatorio), su RM mostraba lesiones típicas en tubérculos mamilares pero no en el núcleo anterior del tálamo y los niveles de tiamina eran relativamente bajos a pesar de haber administrado 100 mg/día intravenosos el día previo[2].

Si bien consta exploración neurológica, que descartaba nistagmo, la agresividad y agitación inicial, así como la permanencia del paciente en cama y la sedación “lítica” empleada, pudo oscurecer dicha exploración e impedir totalmente la exploración de la oftalmoplejia y de las alteraciones de la marcha.

A pesar de los intentos repetidos tanto de las publicaciones como de las guías[3], sigue existiendo una pobre prevención de esta posible complicación en Centros de alto nivel asistencial, especialmente debido a la dilación en su instauración, a utilización de dosis bajas o por vía inadecuada, lo que se da con frecuencia entre los pacientes con psicopatología asociada. Como demuestra nuestro caso y otros de la literatura, creemos que salvo contraindicación absoluta debe intentarse incluso de forma demorada la reposición con altas dosis de tiamina[4].

Distintas sustancias de relativamente nueva aparición, pero máximo interés neurobiológico han mostrado producir alteraciones de corte confusional excitado[5], con marcada prominencia psicótica. Se ha discutido así la posible influencia de mefedrona y otras “sales de baño” (derivados catiónicos)[6], así como de metanfetamina y derivados en cuadros que, en ocasiones, han sido letales. Los análisis de tóxicos en orina fueron negativos para mefedrona y derivados anfetamínicos. Como ketamina, los niveles de estas sustancias pueden detectarse solo para consumos en las últimas 48 horas, cuando todo sugiere que la productividad del paciente tenía como

mínimo una semana de evolución, un comienzo súbito y florido y una mejoría de la sintomatología confusional muy rápida, con persistencia de síntomas psicóticos residuales y flexibilidad cérea.

La irrupción de estas nuevas drogas y de su ubicuidad no debe hacer soslayar en las Urgencias los cuadros clínicos clásicos que, como la manía confusional descrita por Bell[7] y perfilada por Maudsley o Stauder con otras apelaciones (delirium maníaco agudo y catatonía letal, respectivamente), se considerarían hoy relativamente infrecuentes sin la concurrencia de consumos de estimulantes.

Creemos que la selección de clozapina nos aportó, en el presente caso, una eficacia multidimensional y está contribuyendo a la clarificación diagnóstica del mismo, así como en la investigación preclínica[8] de la reversión de la psicosis producida farmacológicamente. Estudios en animales y en humanos han demostrado su capacidad de revertir de forma aguda el efecto propsicotizante de ketamina y fenciclidina, así como de mejorar la potenciación a largo plazo, crítica en este paciente para ayudar a mejorar el déficit cognitivo[9].

La evolución del paciente afirmará si, como es nuestra hipótesis, sufrió una manía confusional en un contexto de trastorno bipolar o esquizoafectivo o si habida cuenta del deterioro ejecutivo del paciente, éste experimenta una evolución más prototípica de una esquizofrenia. Hasta el momento (9 meses) el paciente no ha presentado síntomas negativos significativos ni otros datos de desorganización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Langlois M, Doré MC, Laforce R, Jr. Thirty Days without a Bite: Wernicke's Encephalopathy in a Patient with Paranoid Schizophrenia. J Neurol Disord. PMC Canada manuscript submission; 2014 Sep 25;2:182.
2. Brion M, Pitel AL, Beaunieux H, Maurage P. Revisiting the Continuum Hypothesis: Toward an In-Depth Exploration of Executive Functions in Korsakoff Syndrome. Front Hum Neurosci. 2014 Jul 4;8:498.
3. Isenberg-Grzeda E, Chabon B, Nicolson SE. Prescribing Thiamine to Inpatients With Alcohol Use Disorders. J Addict Med. 2014;8(1):1–5.
4. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Kouzoupis A, Liappas I. Complete recovery from undertreated Wernicke-Korsakoff syndrome following aggressive thiamine treatment. In Vivo. 2010 Mar-Apr;24(2):231–3.
5. Mash DC. Excited Delirium and Sudden Death: A Syndromal Disorder at the Extreme End of the Neuropsychiatric Continuum. Front Physiol. 2016 Oct 13;7:435.
6. Penders TM, Gestring RE, Vilensky DA. Intoxication Delirium following Use of Synthetic Cathinone Derivatives. Am J Drug Alcohol Abuse. 2012 Nov 11;38(6):616–7.
7. Bell LV. On a Form of Disease resembling some advanced stages of mania and fever, but so contradistinguished from any ordinarily observed or described combination of symptoms, as to render it probable that it may be an overlooked and hitherto unrecorded malady: by Luther V. Bell, Physician and Superintendent of the McLean Asylum for the Insane, Somerville, Mass. Am J Psychiatry. 1849 Oct 1;6(2):97–127.
8. Santana N, Troyano-Rodriguez E, Mengod G, Celada P, Artigas F. Activation of Thalamocortical Networks by the N-methyl-D-aspartate Receptor Antagonist Phencyclidine: Reversal by Clozapine. Biol Psychiatry. 2011 May 15;69(10):918–27.
9. Rame M, Caudal D, Schenker E, Svenningsson P, Spedding M, Jay TM, *et al.* Clozapine counteracts a ketamine-induced depression of hippocampal-prefrontal neuroplasticity and alters signaling pathway phosphorylation. Kavushansky A, editor. PLoS One. Public Library of Science; 2017 May 4;12(5):e0177036.

Caso 2

Belmonte García G, Fernández-Torija Daza M, Soto Laguna M, Domínguez Cutanda J

DESCRIPCIÓN

Varón de 31 años, residente en una Unidad de Media Estancia, que realiza tratamiento en la actualidad con clozapina.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: es el pequeño de cuatro hermanos. Tres hermanas mayores independizadas. Ha trabajado desde los 18 años como cocinero de manera esporádica. Vivía solo con su madre antes del traslado.

Antecedentes familiares: padre fallecido por suicidio consumado cuando el paciente tenía 10 años.

Antecedentes médicos: RAMC: distonía tras administración de haloperidol, clorpromacina y flufenazina. Diabetes mellitus tipo 2, obesidad, colecistitis recurrente no intervenida, síndrome de apnea obstructiva del sueño en tratamiento con CPAP, narcolepsia, esquizofrenia paranoide diagnosticada a los 20 años.

Antecedentes psiquiátricos: diagnosticado de esquizofrenia paranoide a los 20 años. Inicia abuso de tóxicos de manera habitual a los 15 años y, hasta los 18, consume cocaína, cannabis, éxtasis y alcohol.

Comienza a presentar sintomatología psicótica con 19 años cuando, tras terminar FP de hostelería, empieza a trabajar como cocinero. El paciente presenta sintomatología psicótica persistente con importante repercusión conductual, así como episodios de agresividad en su domicilio. Todo ello da lugar a numerosos ingresos en Unidades de Hospitalización Breve y en distintos dispositivos rehabilitadores.

Se inicia tratamiento con distintos antipsicóticos de primera y segunda generación, a los cuales el paciente es resistente, ya que ninguno de ellos llega a controlar su sintomatología positiva. Presenta ideación delirante paranoide de tipo autorreferencial y de contenido místico y megalómano. Además, muchos de los tratamientos antipsicóticos que se pautaron al inicio de la enfermedad, como haloperidol, clorpromacina o flufenacina, tuvieron que ser retirados de manera inmediata debido a los efectos secundarios que generaban en el paciente. Cabe destacar también su tendencia a abandonar todo tipo de tratamiento en el momento en que se consigue una breve estabilidad clínica, lo cual genera numerosas recaídas que hacen cada vez más complicada la respuesta farmacológica.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Al ingreso el paciente se muestra orientado en las tres esferas, parcialmente colaborador y abordable. Se muestra suspicaz y con nulo *insight*, refiriendo que ha sido derivado a la Unidad de Media Estancia de manera provisional solo para ajustar su medicación. Comienza a verbalizar su abigarrado delirio con una fuerte repercusión afectiva. Con gran angustia psicótica relata su ideación delirante paranoide de tipo referencial por el cual la CIA está vigilando su vida cotidiana. Dice formar parte de un entramado de investigaciones a nivel mundial y realiza interpretaciones delirantes sobre los aparatos electrónicos que hay en la Unidad y que, según él, son dispositivos de control. Verbaliza también formar parte de una trama de tráfico de órganos y dice que a él mismo quisieron robarle los suyos camuflándolo como "una intervención de la vesícula" que fue rechazada por su parte. Verbaliza ideas delirantes de contenido megalómano según las cuales, dice tener contacto con

santos y arcángeles. Dice que estos le han otorgado el poder de salvar a muchas personas, especialmente bebés. Dice ser buscado por la Interpol ya que es una persona de gran poder porque él capturó a Bin Laden. Estas ideas de persecución han propiciado diversas fugas de la Unidad con la finalidad de esconderse y escapar de sus perseguidores.

Presenta ideas de influencia externa sobre sus pensamientos, sentimientos y movimientos corporales, así como alucinaciones auditivas egodistónicas en forma de voces comentadoras e imperativas.

Durante su ingreso, llama la atención el nulo deterioro que presenta el paciente cuando se consigue controlar la sintomatología psicótica positiva. No presenta síntomas negativos de ningún tipo, sin aplanamiento ni empobrecimiento ideoafectivo, con una muy buena adaptación funcional en el dispositivo. Consigue relaciones normalizadas con el resto de residentes, colabora como cocinero de la Unidad e incluso imparte cursos formativos de cocina para residentes y trabajadores.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Previo al ingreso, se realizó test de latencias múltipes del sueño siendo diagnosticado de narcolepsia. El síntoma más relevante que presentó el paciente fueron episodios de larga duración de parálisis del sueño, en los cuales se encontraba completamente arreactivo. Estos episodios pudieron llegar a durar incluso horas y ante la atipicidad de este fenómeno, se concluyó que pudieran estar influenciados por la propia clínica psicótica.

TRATAMIENTO

Se comenzó tratamiento con distintos antipsicóticos de primera y segunda generación. Se pautó risperidona, olanzapina, aripiprazol o paliperidona pero, debido a la sedación excesiva que algunos de ellos producían, tuvieron que retirarse ya que generaban cuadros de hipersomnia en el paciente y empeoraban el curso de su narcolepsia.

Ante la resistencia de la clínica a numerosos antipsicóticos, se trató también con terapia electroconvulsiva. Tras dos sesiones, tuvo que ser suspendida debido a una bradicardia maligna y a una asistolia que hicieron que la Unidad de Cuidados Intensivos desestimara esta opción de tratamiento para el paciente.

Tras todos estos intentos terapéuticos fallidos, se pautó nuevamente clozapina. El paciente ya recibió tratamiento con este fármaco hace años al inicio de su enfermedad, pero le fue retirado ya que vivía en una situación de inestabilidad personal y familiar que le impedían realizar los controles oportunos.

Se instaura el tratamiento con 25 mg de clozapina en el día 1 y se va incrementando en 50-100 mg semanales hasta llegar a la dosis actual de mantenimiento de 300 mg/día. Se realizan los controles habituales con recuento leucocitario dentro de la normalidad y el paciente, hasta el momento, no ha referido efectos secundarios.

CONCLUSIÓN

Exponemos el caso de este paciente dada la especial complejidad del mismo. Se trata de un paciente grave, con una sintomatología psicótica de muy difícil control y resistente a la mayoría de tratamientos farmacológicos. Además hay que tener en cuenta los efectos secundarios que ha presentado el paciente tanto a fármacos como a terapia electroconvulsiva que han obligado a limitar las opciones terapéuticas disponibles. Por otra parte, el manejo se ve dificultado porque el tratamiento de sus dos patologías incapacitantes: esquizofrenia y narcolepsia, se ve influenciado y empeorado de manera recíproca.

El hecho de que el paciente se encuentre institucionalizado en una Unidad de Media Estancia, ha posibilitado la reintroduccción de clozapina como opción de tratamiento debido a la mayor vigilancia médica con la que cuenta.

En la actualidad, se encuentra estable clínicamente, con mínimos delirios encapsulados de los que consigue distanciarse y que no tienen repercusión conductual ni afectiva en su vida cotidiana. Permanece sin síntomas negativos, y sin deterioro funcional ni a ningún otro nivel. Esto ha permitido al paciente salir del bloqueo que sufría su proceso rehabilitador con buenas expectativas de adaptación a su situación vital tras el alta.

BIBLIOGRAFÍA

- Aranza JR. Guía práctica de Farmacología del SNC. Barcelona. 2016.
- Hagg S, Rosenius S, Spigset O. Long-term combination treatment with clozapine and filgrastim in patients with clozapine-induced agranulocytosis. Int Clin Psychopharmacol. 2003 May;18(3):173-4.
- Nemea®: ficha técnica.
- Stroup TS, Gerhard T, Crystal S, Huang C, Olfson M. Rol de clozapina en la esquizofrenia: ¿Segunda opción? Am J Psychiatry. 2016;173(2):166-73.

Caso 3

Bartolomé Herrero ML, Gelado Matellán MC

El *folie à trois* o trastorno psicótico compartido entre tres personas es raro debido al hecho de que tres personas compartan un delirio es excepcional.

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: mujer de 46 años, soltera e hija única. Vive en medio rural con ambos progenitores de 84 años y 77 años.

Antecedentes familiares: padre con trastorno por somatización grave, hiperfrecuentador de los servicios médicos, querulante y litigante, generaba conflictos en las consultas porque verbalizaba diversas somatizaciones –fundamentalmente osteoarticulares– y no toleraba que no le pidiesen pruebas complementarias que él demandaba continuamente (radiografías, TAC, ecografías, analíticas), insistiendo en que los médicos no le hacían caso y estaban dejándole morir poco a poco junto a su mujer.

Antecedentes médicos: no refiere.

Antecedentes psiquiátricos: diagnosticada de esquizofrenia paranoide desde los 20 años, con un ingreso previo en la Unidad de Psiquiatría por ideación delirante de perjuicio y persecución e ideación delirante de contenido somático y alteraciones de conducta.

Durante los siguientes años, no ha requerido ningún ingreso más, manteniéndose estable psicopatológicamente con tratamiento antipsicótico, inicialmente, con neurolépticos típicos y después risperidona 6 mg al día. Nula conciencia de enfermedad, no seguía revisiones psiquiátricas sino con su médico de Atención Primaria.

TESTS

La paciente acudió como acompañante de su padre a la consulta psiquiátrica. Allí se observó que el padre tenía una personalidad dominante y machista con la hija, no la dejaba hablar e incluso la mandaba callar con frases como “Tú cállate que no tienes que hablar... tú lo único que haces bien es limpiar los suelos... cállate tonta”.

Se objetivó en el padre una ideación sobrevalorada de contenido somático y una ideación claramente delirante de perjuicio referido a la clase médica. Muy agresivo verbalmente en la consulta, no toleraba ninguna explicación médica o actuación médica que no fuese o se desviase de lo que él demandaba o solicitaba.

Había generado alarma en el Centro de Salud por su agresividad verbal. Se alertó a los Servicios Sociales, evidenciando que tenían mucho dinero en metálico, pero vivían como pobres, la madre con una artrosis degenerativa postrada en la cama, la hija con esquizofrenia paranoide, trabajaba como una criada limpiando los suelos arrodillada y cuidando a la madre.

El elemento dominante y dominador era el padre, núcleo principal generador de un delirio compartido de contenido somático, los tres miembros de la familia estaban convencidos de que se estaban muriendo poco a poco, e incluso la hija verbalizó que su madre tenía "muertos por dentro los órganos internos" y que los médicos éramos los culpables de su muerte porque no les hacíamos caso. Se habló con una prima de la familia refiriendo el carácter dominante y dictatorial del padre y la sumisión a la que estaban sometidas la madre y la hija, a la que trataba literalmente como una "esclava".

La situación económica era muy buena con dinero en metálico, la casa donde vivían en el pueblo y varios pisos en Zamora capital, pero vivían en la indigencia, pasando frío en invierno incluso, por orden del padre, que impedía poner la calefacción o comprar cosas o alimentos necesarios.

La prima refirió cómo, en los últimos años, la situación había empeorado al hacerse mayores los padres, con abandono de la limpieza de la casa, deterioro del aseo personal, mayor y progresivo aislamiento social y que nunca habían querido consultar a Psiquiatría porque "no estaban locos, sino muriéndose poco a poco por la negligencia y el abandono de los médicos" a los que hacían únicos responsables de sus enfermedades. Tampoco dejaban que otros primos intervinieran, habiéndose enemistado con todos menos con ella. El padre siempre había tenido "un carácter fuerte, difícil y autoritario y estaba chapado a la antigua, pensando que habían tenido una hija para que les atendiera".

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Se valoraron a la hija y al padre por separado.

La hija fue diagnosticada de esquizofrenia paranoide, pautándole clozapina 300 mg al día e ingresándola, mediante una Orden de Internamiento Involuntario.

El padre fue diagnosticado de trastorno delirante de contenido somático, *folie à trois* y se ingresó junto con la mujer en un medio residencial por una Orden Judicial.

Se hizo el diagnóstico diferencial en el padre con un deterioro cognitivo, descartándose mediante estudio médico y estudio neuropsicológico. Se ingresó a la hija en la Unidad de Agudos de Psiquiatría inicialmente y después, pasó a la Unidad de Rehabilitación Psiquiátrica y a piso supervisado en seguimiento por la Unidad de Enfermería Comunitaria (UFAC) del servicio de Psiquiatría de Zamora en un seguimiento muy estrecho, acudiendo al Centro de Rehabilitación Psicosocial a diario y a Programa de Adherencia a la Medicación.

TRATAMIENTO

Se pautó clozapina 100 mg, 300 mg al día. Los padres fueron ingresados en una Residencia Psicogeriátrica por Orden Judicial. Al padre se le pautó risperidona solución: 3 ml al día. A la madre no se le pautó tratamiento psicofarmacológico, mejorando al mejorar los cuidados médicos y la atención en la Residencia.

CONCLUSIÓN

El trastorno de ideas delirantes inducidas o trastorno psicótico compartido o *folie à deux* o *trois* es un trastorno poco común caracterizado por síntomas psicóticos en dos o más individuos que mantienen una relación cercana. Fue descrito en 1877 por Lasegue y Falret. El término francés "*folie à trois*" se utilizó por vez primera para describir el caso de Margaret y Michael, un matrimonio que compartía un trastorno psicótico, retroalimentándose mutuamente y así reforzando los delirios de perjuicio referido a que les entraban personas en su casa y esparcían polvo o pelos y usaban sus cosas. En esta familia se cumplía la estrecha relación que vivían y mantenían (padres e hija única) y un aislamiento social significativo (no salían apenas de casa salvo para ir a los médicos).

La principal ideación delirante era de contenido somático y nihilista, porque acusaban a los médicos de ver cómo estaban muriéndose poco a poco y cómo estaban pudriéndose por dentro y no hacían nada. Normalmente hay un miembro dominante, que es el primero que inicia el trastorno, y una o varias personas dependientes que son inducidas al trastorno. El tratamiento, normalmente, es separar a la persona o personas inducidas y tratar de estabilizar al dominante.

En este caso se pautó clozapina por la resistencia de los síntomas psicóticos que presentaba la hija.

Los casos que incluyen a tres personas son muy raros y la literatura disponible está compuesta por casos clínicos. La persona que inicialmente tiene el delirio (caso índice o primario) suele ser el miembro más activo con estrecha relación con los casos secundarios más pasivos. El caso primario suele estar diagnosticado de esquizofrenia o trastorno delirante.

BIBLIOGRAFÍA

- Sinopsis de Psiquiatría. Kaplan & Sadock. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales V Introducción a la psicopatología y psiquiatría.
- Vallejo Ruiloba. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. Lasegue C, Falret J. La foliè à deux (ou foliè communiquée) Annales Médico-Psychologiques; 1877.

Caso 4

Guerrero Jiménez M, Girela Serrano B, Carrillo de Albornoz Calahorro CM

Un caso de alucinosis peduncular.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 56 años, acude a Urgencias traída por su marido por alucinaciones auditivas y por llevar unos días con anorexia (refiere el marido que por evitar ser envenenada). Sin fiebre ni otros signos de infección en los últimos días.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: está casada. Tiene dos hijos de 25 y 30 años. Buena funcionalidad previa en ambiente familiar, laboral y social. Trabajaba como auxiliar de clínica en una residencia.

Antecedentes familiares: no refiere.

Antecedentes médicos: hace tres meses acudió a Urgencias, por cuadro de meses de evolución, de cefalea en vértex de carácter opresivo, así como acúfenos de predominio en el oído izquierdo (OI), a los que asoció semanas después sensación de mareo que describe como inestabilidad de la marcha y que suele ceder con el devenir del día.

No AVES infancia ni recientes.

No existían hallazgos significativos en la exploración neurológica.

La TAC y RMN mostraron imágenes compatibles con meningioma en ángulo pontocerebeloso derecho. Se realiza intervención mediante radiocirugía que cursa sin incidencias siendo dada de alta a domicilio y desapareciendo la sintomatología de debut. La última RMN de control, hace mes y medio es informada como normal.

Hábitos tóxicos: no refiere.

Antecedentes psiquiátricos: no refiere.

TESTS

EXPLORACIÓN EN URGENCIAS

Síndrome delirante alucinatorio de intensidad creciente con agravamiento de componente alucinatorio y extensión de ideas delirantes multitemáticas. Paranoias autorreferenciales y últimamente de componente aliñamiento que condiciona de forma negativa la ingesta oral. Insomnio añadido. Neurocirugía indica TAC para evaluar edema perilesional que finalmente se descarta por lo que se decide ingreso en Psiquiatría.

Desde unos 20 días antes, los familiares comienzan a notar un cambio en su carácter, que siempre ha sido muy cerrado. Se había tornado aún más introvertida con risas inapropiadas, agresiva y hostil con los familiares habiendo desarrollado la creencia firme de estar siendo grabada por sus hijos para colgar en internet o en televisión las imágenes (afirmando incluso que ella misma se había visto en múltiples ocasiones en la TV), además de negativa a la ingesta, manifestando la creencia de estar siendo envenenada.

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA EN PSIQUIATRÍA

A la exploración la paciente se muestra consciente, orientada, colaboradora aunque con cierta irritabilidad que es capaz de contener. Funciones cognitivas conservadas. Mantiene un contacto visual muy pobre y poco adecuado, lenguaje sin alteraciones graves, humor irritable y suspicaz sin signos de hipertimia/hipotimia ni ideación suicida. Presenta francos delirios, paranoias con los contenidos antes referidos y alucinaciones visuales (en la TV) además de auditivas a las que responde con algún soliloquio. *Insight* ausente.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC y RMN sin cambios respecto a los previos postcirugía.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Psicosis de inicio tardío: esquizofrenia de inicio tardío, trastorno por ideas delirantes persistentes de inicio tardío. No cumple criterios de temporalidad. Tampoco la clínica es típica. Las alucinaciones visuales son raras en estos casos.
- Alucinosis talámica o alucinosis peduncular, frecuente tras lesiones en el tronco cerebral (isquémicas, hemorrágicas, tumorales, etc.). Se han descrito unos 80 casos aproximadamente similares en la literatura tras revisar publicaciones en PubMed.
- Trastorno psicótico (esquizofreniforme) de origen orgánico.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Durante el ingreso emergen dudas, al principio, sobre la toma de medicación, por lo que se tomaron medidas para vigilar la ingesta de la misma. Ante la limitada respuesta inicial a dosis máximas de amisulprida y, posteriormente risperidona, se decide iniciar tratamiento con clozapina realizándose los controles hematológicos pertinentes. A las 2 semanas de tratamiento, a dosis de 300 mg diarios. La resonancia emocional del delirio disminuye hasta desaparecer los elementos delirantes tras un mes y medio de tratamiento, el comportamiento volvió a ser como el premórbido así como los rasgos de carácter, consiguiendo una restitución completa del cuadro y haciendo la paciente crítica de las ideas delirantes presentadas.

CONCLUSIÓN

El papel del tálamo en la patogénesis de alucinaciones visuales y auditivas ha sido descrito con el nombre de “alucinosis peduncular”. Este tipo de alucinaciones se han relacionado con daño a nivel talámico y, en la mayoría de ocasiones, está acompañado de lesiones en estructuras cerebrales mesencefálicas. Las alucinaciones consisten en imágenes vívidas llenas de colorido de animales y personajes en movimiento que en gran cantidad de ocasiones se asocian a trastornos del sueño.

A pesar de estas características, aquellos que las presentan las suelen distinguir como no reales, a diferencia del caso que exponemos, aunque existen muchos otros publicados que no cumplen con este criterio, lo cual dificulta el diagnóstico. Aunque la patogénesis exacta de las alucinaciones pedunculares es aún desconocida, en la mayoría de los casos afecta al mesencéfalo o el tálamo y, en la mayor parte de casos publicados, aparece tras un infarto que daña dichas estructuras, aunque como en el actual, puede aparecer frecuentemente por tumores o postcirugía en esa área. En la mayor parte de los casos no existen alteraciones de la memoria

ni déficits neurológicos acompañantes. Tampoco existen otras alteraciones en las funciones cognoscitivas superiores de atención, concentración, orientación, conciencia o intelecto ni sensoriales.

Según lo recogido, parecen estar asociadas a pacientes de edad media-avanzada, con factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión y diabetes (sobre todo en las de origen isquémico). En más de la mitad de los casos se acompañan de alucinaciones auditivas igualmente vívidas. La duración de las alteraciones perceptivas parece ser variable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghosh GSVK. Peduncular hallucinosis: an unusual case of visual hallucination in a delirious patient. J Med Case. 2013;4(3):176–8.
2. Howland RH. Peduncular hallucinosis. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2011;5(2):106–7. Author reply 107.
3. Kolmel HW. Peduncular hallucinations. J Neurol. 1991;238(8):457– 9.
4. Lhermitte J. Syndrome de la calotte du Pedoncule cérébral. Les troubles psycho-sensoriels dans les lesions du mésocéphale. Rev Neurol. 1922;2:1359–65.
5. Liedholm LJ, Anjegard IM, de Flon P, Smedby T. [Two cases of peduncular hallucinosis. Vivid colorful and dancing images and fig- ures]. Lakartidningen. 1999;96(14):1712–5.
6. Risser AH, Powell FC. Lhermitte's peduncular hallucinosis – an historical perspective. Paper presented at the 45th Meeting of the American Academy of Neurology New York; 1993.
7. Spiegel D, Barber J, Somova M. A potential case of peduncular hallucinosis treated successfully with olanzapine. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2011;5(1):50–3.
8. Truwit CL, Barkovich AJ. Pathogenesis of intracranial lipoma: an MR study in 42 patients. AJR Am J Roentgenol. 1990;155(4):855– 864.discussion 865.
9. Verga P. Lipoma ed osteolipomi della pia madre. Tumori. 1929;15:321–57.

Caso 5

Dutilh Fernández E, Trujillo Moreno AC, Méndez Magaña MT, Hernández Alemán M, Quintana Rodríguez F

DESCRIPCIÓN

Mujer de 38 años, diagnosticada de trastorno delirante somatomorfo y trastorno obsesivo compulsivo, que acude a Urgencias derivada por su psiquiatra habitual por agravamiento clínico.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: casada, madre de un niño de 8 años diagnosticado de trastorno del espectro autista. Ex-trabajadora en una fábrica de conservas. Actualmente de baja laboral por enfermedad mental. Se encuentra en seguimiento en el Equipo de Salud Mental desde 2005 y acude con regularidad a sus consultas de Psicología y Psiquiatría.

Antecedentes médico-quirúrgicos: cabe destacar una gingivectomía realizada hace diez años.

Antecedentes familiares: llama la atención la carga genética; la madre con esquizofrenia, el tío paterno también padecía esta enfermedad y un primo carnal por parte de padre también fue diagnosticado de esquizofrenia.

Antecedentes psiquiátricos: según cuenta la paciente, todo empezó hace 10 años, coincidiendo con el comienzo de su actividad laboral en una fábrica de conservas de aceitunas. La paciente empezó a desarrollar una ideación delirante consistente en la creencia de desprender un olor corporal y bucal desagradable que, según ella, es muy evidente para el resto de la gente. Esta creencia le obliga a hacer esfuerzos frenéticos por ocultar su olor, con el que está convencida de molestar a todo el mundo, ya que este atraviesa puertas y ventanas, obligándola a encerrarse en casa para evitar su propagación.

Esta creencia ha hecho que desarrolle conductas compulsivas de limpieza como enjuagarse la boca con agua y lejía hasta diez veces al día, cambiar las sábanas y desinfectar muebles, suelos y ventanas cada día. También escucha hablar a la gente y reírse de ella, por ese motivo dice saber que, cuando los vecinos hablan en la calle, están hablando de ella "los vecinos me llaman pocha, dicen que estoy podrida", aunque no les haya oído directamente, sabe que lo comentan. Para no escucharlos, utiliza auriculares con música durante todo el día. Cree que este mal olor está causado por problemas estomacales o por infección en las amígdalas, por lo que ha visitado múltiples especialistas sin dar con la causa, encontrándose cada vez más angustiada y sin ser capaz de aliviar su sufrimiento.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A la exploración psicopatológica la paciente se encuentra orientada, auto y alopsíquicamente. Abordable y colaboradora. Aspecto cuidado con un buen contacto. A nivel de psicomotricidad se evidencia cierta inquietud psicomotriz, probable acatisia que la paciente describe como "incapacidad para estar quieta por dentro y necesidad imperiosa de moverse".

Mantiene un lenguaje fluido con un discurso coherente y ordenado centrado en su idea obsesiva de mal olor corporal con una convicción claramente delirante, presenta ideas de autorreferencialidad y perjuicio por parte de los vecinos y de otras personas de la calle, así como de la repercusión que tiene su mal olor en la sociedad.

Múltiples interpretaciones y percepciones delirantes “los coches cuando pitan se refieren a mí”, “los vecinos cuando se ríen, sé que están riéndose de mi mal olor”.

Niega alucinaciones auditivas en el momento actual, aunque existen probables alucinaciones olfativas. No fenómenos de robo o difusión del pensamiento. Importante estado de ansiedad con repercusión a nivel somático que le ha llevado a abusar de ansiolíticos y alcohol. Refiere sentimientos de tristeza, aunque no se aprecia clara repercusión en el estado de ánimo ni sintomatología afectiva mayor. Verbaliza ideas de muerte pasivas sin planificación autolítica estructurada. Capacidad cognitiva y volitiva conservada.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En el ingreso se realiza analítica, con hemograma sin alteraciones y bioquímica normal. Como único dato a destacar, se evidencian cifras de prolactina de 188,1 ng/ml.

Los tóxicos en orina fueron negativos a todo tipo de sustancias, excepto a benzodiacepinas.

El electrocardiograma es normal y los parámetros vitales también se mantienen sin alteraciones. Se realiza TAC craneal, dado que la paciente refiere alucinaciones olfativas y con objeto de descartar patología orgánica, que es informado como normal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Se han planteado en múltiples ocasiones un diagnóstico diferencial entre trastono delirante somatomorfo y trastorno obsesivo compulsivo, siendo diagnosticada tanto de uno como de otro como de la coexistencia de los dos trastornos.

Viendo la evolución, parece que la paciente realiza rituales de limpieza cuando se encuentra peor de su idea delirante. En momentos en que la ideación delirante está más encapsulada y se consigue menor repercusión en la vida de la paciente estas compulsiones ceden.

TRATAMIENTO

Asimismo, se han enseñado y aplicado técnicas de relajación y autocontrol en sesiones de Psicología que, parecían ayudar al control de estas acciones, pero cuando se abandonaba el tratamiento y volvía la ideación delirante en primer plano no conseguían ningún control. Se trata de una idea firme con clara convicción delirante y con gran angustia psicótica que inclinan mejor al diagnóstico de trastorno delirante de tipo somatomorfo.

Ha probado numerosos antipsicóticos con mejoría parcial y con abandono frecuente de la medicación por diferentes efectos secundarios. Está realizando consumo de alcohol y abuso de benzodiacepinas (lorazepam hasta 8 mg/día) para calmar la ansiedad. Presenta también síntomas depresivos reactivos a las vivencias psicóticas.

En el quinto ingreso de la paciente en la Unidad de Agudos, dada la ineficacia de los antipsicóticos atípicos y en vista de las alteraciones analíticas (niveles de prolactina) y la amenorrea inducida por el haloperidol, se decide, con el consentimiento de la paciente, iniciar tratamiento con clozapina. Se introduce clozapina escalonadamente hasta alcanzar una dosis de 200 mg.

En un principio la paciente experimenta leve sedación como único efecto secundario que va desapareciendo. Se realizan hemogramas semanales sin evidenciarse alteraciones en ninguna de las tres líneas celulares. A lo largo del ingreso la paciente experimenta cierta mejoría, persiste el delirio, pero este parece tener menor repercusión social ya que progresivamente va interaccionando con otros pacientes de la planta, incluso participa en actividades y terapias de grupo, cosa que antes era incapaz de hacer. Se evidencia una mejoría en su nivel de angustia y parece estar más tranquila y adaptada a la unidad.

Al alta se deriva la paciente para seguimiento clínico, evolutivo y analítico en el Equipo de Salud Mental donde se siguen realizando controles del hemograma que continúan dentro de los límites de la normalidad a día de hoy. Parece haber recuperado la menstruación, pero la prolactina continúa en niveles altos, aunque parece tender a la baja (177,9 ng/ml).

Asimismo, la paciente continúa mejorando de forma progresiva, manteniendo su delirio, pero cada vez con menos repercusión emocional y sociofamiliar. Al tiempo que se minimiza la angustia y con ella las obsesiones y compulsiones de limpieza. La paciente se encuentra emocionalmente estable y realiza buen cumplimiento terapéutico.

CONCLUSIÓN

A lo largo de su evolución y durante diez años de enfermedad, se han probado múltiples tratamientos sin obtener una clara mejoría y siendo necesario el abandono de muchos de ellos por efectos secundarios: con risperidona mejoró, pero tuvo que suspenderse por amenorrea, con olanzapina experimentó un aumento de 12 kilos de peso y con quetiapina también aumentó de peso. También ha estado en tratamiento con haloperidol, palmitato de paliperidona, pimozida y aripiprazol, sin evidenciar mejoría y con abandonos por múltiples efectos secundarios.

Actualmente, la paciente se mantiene estable y es capaz de mantener las ideas delirantes de manera que no repercutan en su vida diaria. Esto nos hace plantearnos la necesidad de ajustarse a las recomendaciones de expertos en clozapina, quienes recomiendan clozapina como antipsicótico de segunda línea.

Según los expertos, en ocasiones nos dedicamos a ensayar diferentes antipsicóticos siendo reacios a plantearnos clozapina como tercera opción, como se recomienda, retrasando años de posible mejoría y restando años de posible buen funcionamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Safont G, Bernardo M. Documento de posicionamiento de consenso por el Colectivo de Psiquiatras por la Actualización de Clozapina. Psiquiatr Biológica. 2017 May;24(2):64–6.
- Vallejo Ruiloba J. Introducción a la Psicopatología y la Psiquiatría. Masson; 2015.

Caso 6

Vidal López AM

DESCRIPCIÓN

Paciente derivada desde USMC por seguimiento irregular con descompensación psicótica, con ideación delirante de tipo persecutorio, con repercusión conductual y afectiva (actitud de escucha, risas inmotivadas, soliloquios) desde 05/04/2016, con seguimiento diario en Hospital de Día de Salud Mental.

ENFERMEDAD ACTUAL

Se le modifica tratamiento y se pauta clozapina. Tras varios meses de tratamiento, respuesta favorable, con ausencia de alteraciones comportamentales en relación a ideas delirantes de perjuicio.

Clínica de tipo digestivo (anorexia, náuseas, vómitos) y tras evidenciarse alteración de función hepática, se ingresa en Digestivo para estudio de hepatopatía. Se retira clozapina por ictericia y elevación importante de bilirrubina y transaminasas. Tras normalización de función hepática y retirada de tratamiento es necesario ingreso en Psiquiatría por descompensación psicótica.

Tras alta de Unidad de Hospitalización de Agudos, la paciente continúa acudiendo a Hospital de Día de Salud Mental, pero progresivamente aumentan alteraciones comportamentales en relación a temática delirante de perjuicio.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Lúcida, consciente, colaboradora, orientada en tiempo y espacio. Angustia psicótica por exacerbación de miedos en relación a temática delirante (bichos que están en casa, o en cualquier lugar en la calle, por lo que apenas sale del domicilio). Discurso minimizador, centrado en patología somática. No verbaliza ideación delirante en primer plano pero sí mantiene una actitud suspicaz, autorreferencial y con frecuencia soliloquios y risas inmotivadas. Discurso pobre, en ocasiones desorganizado.

Aspecto físico e higiénico descuidado. Aislamiento social importante (apenas sale del domicilio, encarga la comida y agua a su hijo). No realiza actividad física, tendencia al sedentarismo. Poco participativa en actividades programadas en Hospital de Día. Irregularidad en hábitos alimenticios, los días que no acude a Hospital de Día compra comida precocinada o bocadillos. No realiza dieta pautada por Digestivo de protección biliar. Sueño conservado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Eco abdomen: hepatoesplenomegalia leve. Leve esteatosis hepática. Barrio biliar intravesicular con microlitiasis infundibular.

TC con contraste de abdomen: hepatoesplenomegalia leve y homogénea con hipodensidad periportal. Vesícula colapsada de paredes edematosas (ambos hallazgos podrían corresponder con cuadro de hepatitis, a correlacionar con clínica y analítica). Páncreas, riñones y suprarrenales de características normales. Aorta y vena cava de calibre conservado. No se visualizan adenomegalias o líquido libre intrabdominal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hepatitis de origen biliar: vesícula biliar alitiásica. No obstante, no se halla replecionada. No signos inflamatorios adyacentes. Vía biliar intra/extra hepática de calibre normal.

Hepatitis de origen tóxico: se basa principalmente en la cronología entre la introducción del fármaco y la alteración hepática.

TRATAMIENTO

Previo: clozapina 100 mg 2-0-2.

Modificación tras hepatopatía, febrero de 2017: paliperidona 9 mg 2-0-0, haloperidol 10 mg 1/2-0-1/2, lorazepam 1 mg 1-1-1, ácido ursodesoxicólico 1-0-1, omeprazol 20 mg 1-0-0.

CONCLUSIÓN

Se valora la posibilidad de reintroducir tratamiento previo con clozapina, ya que su función hepática está normal en la actualidad (transaminas y bilirubina dentro de límites normales), en ingreso en Unidad de Hospitalización de Agudos, ya que la paciente mantiene descompensación psicopatológica con el tratamiento actual.

BIBLIOGRAFÍA

- Safferman AZ, Lieberman JA, Kane JM, Saymaski SR, Kinon BJ. Clozapina en la esquizofrenia refractaria a tratamiento. Aspectos actuales en el tratamiento de la esquizofrenia. pp. 367-413.
- Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapina *vs.* primera y segunda generación de antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia refractaria: revisión sistemática y meta-análisis. Br J Psychiatry. 2016 Nov;209(5):385-392.
- Stahl S. Psicofarmacología esencial. Guía del prescriptor Clozapina, pp. 119-124. 2010.

Caso 7

López Lareki M, Sánchez Ruiz de la Cuesta G, Gradín Purroy C

DESCRIPCIÓN

La paciente es una mujer de 79 años, diagnosticada de trastorno esquizoafectivo. Presenta antecedentes psiquiátricos desde la juventud. Ha precisado múltiples ingresos hospitalarios (más de 15) a lo largo de la evolución de la enfermedad y ha sido tratada con TEC en dos ocasiones. Respecto al tratamiento farmacológico, a lo largo de los años, ha llevado numerosos psicofármacos: litio desde 1996 hasta la actualidad; clomipramina, olanzapina, haloperidol, pimozida, amisulprida, aripiprazol, clozapina, mirtazapina y quetiapina.

Describimos más en detalle los últimos 5 años, ya que la presentación sindrómica se modifica, precisando un ingreso hospitalario en Unidad de Psiquiatría en febrero de 2012.

ANTECEDENTES

Antecedentes psiquiátricos: la paciente verbalizaba, desde hacía unos meses, que uno de sus vecinos entraba por la noche en su casa, cuando ella dormía. Solía ver dos sombras que desaparecían cuando se levantaba de la cama y encendía la luz (sospecha de clínica confusional). Presentaba sintomatología delirante de perjuicio e hipocondríaca. A nivel anímico se objetivó clínica depresiva. Durante el ingreso, se detectaron fallos mnésicos (corroborados por la familia), por lo que se solicitó RM craneal, encontrándose el estudio dentro de límites normales. Ante la sospecha de un cuadro de deterioro cognitivo, fue derivada al servicio de Neurología.

TESTS

A lo largo de la evolución de la enfermedad se realizan diversas exploraciones en función del momento. Al inicio, valoración para descartar patología orgánica. En la fase final, dada la sintomatología compatible con deterioro cognitivo se realiza exploración neurológica completa con prueba de imagen (RM) y la realización de exploración neuropsicológica.

Desde el inicio de tratamiento con clozapina, se realizan los controles de analítica sanguínea requeridos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial en la actualidad, es entre un deterioro cognitivo asociado a enfermedad mental grave o deterioro cognitivo de tipo neurodegenerativo.

Tras la valoración por parte de Neurología, plantean que el deterioro es compatible con enfermedad de Alzheimer leve-moderada, por lo que se inicia tratamiento con un inhibidor de la acetilcolinesterasa (rivastigmina).

TRATAMIENTO

En el transcurso del ingreso se suspendió el tratamiento con benzodiacepinas, resolviéndose la clínica confusional, y se ajustó la dosis de carbonato de litio tras objetivar litemias inferiores al rango terapéutico.

Al alta, el tratamiento farmacológico era: carbonato de litio 800 mg/día; sertralina 100 mg/día; mianserina 30 mg/día; quetiapina 800 mg/día y pimozida 4 mg/día.

En los meses posteriores y durante el seguimiento ambulatorio, la paciente mantenía la clínica psicótica activa, por lo que se modificó pimozida por risperidona, sin objetivar mejoría.

En mayo de 2012, ante la escasa respuesta, se decidió iniciar tratamiento con clozapina. En los meses posteriores se fue objetivando una mejoría clínica progresiva, que permitió incluso retirar quetiapina y dejar monoterapia antipsicótica con clozapina 250 mg/día, siendo el resto del tratamiento: carbonato de litio 800 mg/día; sertralina 100 mg/día; mianserina 30 mg/día.

Tras el último cambio antipsicótico, y ante la estabilidad confirmada por la familia, se retiró sertralina. Se mantuvo en esta situación clínica aproximadamente un año, hasta que debido a un empeoramiento anímico, precisó la reintroducción de la medicación antidepresiva. Meses más tarde se acompañó de una descompensación psicótica, por lo que precisó un nuevo ajuste de clozapina hasta 300 mg/día.

La evolución posterior en el CSM ha venido marcada por la persistencia de la sintomatología psicótica a pesar del tratamiento, pero sin repercusión conductual, poniéndose más en primer plano el deterioro físico, motriz y cognitivo.

El estudio iniciado por Neurología en el último ingreso concluyó (noviembre de 2015) con: deterioro cognitivo global con afectación mnésica, lenguaje y praxias compatible con enfermedad de Alzheimer leve-moderada. Añadieron a su tratamiento rivastigmina 4,6 mg/día.

Tras la introducción de este fármaco, la familia objetivó una importante mejoría a nivel cognitivo. Por tanto, desde el servicio de Neurología se incrementó la dosis (rivastigmina 9,5 mg/día) y, de forma paralela, comenzó a presentar episodios de distonías, que motivó el descenso a la pauta inicial. Al realizar dicho ajuste, la familia detectó mayor inquietud, empeoramiento anímico, mayor repercusión de los contenidos delirantes y mayores dificultades para el manejo a nivel ambulatorio. Desde el CSM programamos un ingreso en febrero del año en curso, en una Clínica Psicogeriátrica. Durante dicho ingreso, de nuevo se volvió a la pauta de rivastigmina de 9,5 mg/día y se mantuvo el tratamiento psicofarmacológico sin variaciones.

En la actualidad, se mantiene viviendo en el domicilio de la hija, con marcadas limitaciones a nivel funcional, pero sin presentar alteraciones de conducta y estable psicopatológicamente con el siguiente tratamiento: sertralina 100 mg/día, clozapina 300 mg/día, mianserina 30 mg/día, carbonato de litio 800 mg/día y rivastigmina 9,5 mg/día.

CONCLUSIÓN

Este caso nos acerca a la complejidad de la enfermedad mental y nos obliga a mantenernos alerta del resto de patologías, tanto médicas como neurológicas, que también pueden ser comórbidas con un trastorno mental grave.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaplan & Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. 10ª Edición.
- Agüera Ortiz J, Cervilla Ballesteros J, Martín Carrasco M. Psiquiatría geriátrica. 2ª Edición. Ed. Masson.
- Lishman´s Organic Psychiatry. Fourth edition. Edit. Wiley-Blackwell.

Caso 8

Latorre Forcén P, Palomero Lobera MV

La manía crónica ha sido definida por múltiples investigadores como la presencia de síntomas de manía durante más de dos años sin remisión. En los últimos años[1], se han empleado nuevas definiciones, como la ausencia de mejoría en, al menos, dos puntos de la línea base en la *Clinical Global Impression-Bipolar Disorder mania escale* en cualquier observación durante los 12 meses que siguen al inicio del tratamiento para la manía aguda.

Este caso, nos ha parecido relevante debido a su gravedad clínica, larga evolución, complejidad en el diagnóstico diferencial, así como por la falta de respuesta a diversos tratamientos ensayados, motivo por el que se planteó iniciar tratamiento con clozapina, pese a no estar este diagnóstico entre sus indicaciones en ficha técnica, logrando alcanzar una estabilidad clínica, disminuyendo el número de reingresos. Además, existe escasa prevalencia de casos de manía refractaria descritos en la literatura.

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: paciente de 53 años, soltero, menor de una fratría de 2 hermanos. Cursó estudios básicos. Ha desempeñado diversos empleos temporales. Niega antecedentes de consumo de tóxicos.

Antecedentes familiares: trastorno mental grave en su padre.

Antecedentes psiquiátricos: inicia seguimiento psiquiátrico en Salud Mental en 1986 cuando acude a consulta refiriendo llevar dos personas en la cabeza “una buena y otra mala desde hace un mes y medio”, siendo diagnosticado de episodio psicótico e iniciando tratamiento antipsicótico con trifluoperazina.

En 1992, se produce su primer ingreso en Psiquiatría por alteraciones de conducta, posibles alucinaciones visuales y acústicas, así como ideación delirante de tipo paranoide de contenido autorreferencial y actividad delirante de contenido místico (en ese ingreso se instaura tratamiento inyectable depot con flufenazina). Tras el alta, persiste la ideación delirante.

Transcurridos dos meses, el paciente realiza un intento autolítico de alta letalidad mediante ahorcamiento, en el que estuvo colgado durante 10 minutos aproximadamente, estando en parada cardiorrespiratoria, motivo por el que ingresa en UCI, posteriormente en Neurología con un diagnóstico de encefalopatía hipóxica retardada y finalmente reingresa en Psiquiatría. En ese ingreso dice no recordar los motivos exactos de su intento, si bien reconoce haber discutido con un compañero de piso. Desde su intento autolítico, el paciente ha presentado mayor resistencia terapéutica en las recaídas y una situación basal de elación tímica con múltiples reagudizaciones maníacas (disforia, episodios de agitación psicomotriz, prodigalidad en gastos...), precisando un total de 20 ingresos desde 2004, todos ellos por sintomatología maníaca que se valora como manía persistente refractaria.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

El paciente se encuentra en estado de hiperalerta, con conducta hostil y aspecto descuidado. Se objetiva discurso verborreico y desorganizado. Inquietud psicomotriz. Presenta ánimo disfórico y expansivo. No refiere

alteraciones sensoperceptivas. Verbaliza ideación delirante megalomaníaca, así como amenazas autolesivas "voy a volver a colgarme...". El juicio de realidad se halla mermado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica sanguínea: hemoglobina: 12,8 g/dl, leucocitos: 7900/mm^3, plaquetas: 114 mil/mm^3, resto sin alteraciones significativas. Metabolismo del hierro y coagulación: dentro de la normalidad.

Radiografía de tórax: sin alteraciones.

ECG sinusal a 53 lpm, sin alteraciones en la repolarización.

Estudio de hormonas tiroideas: dentro de la normalidad. Niveles de valproato: 59,91.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno esquizoafectivo manía persistente refractaria (F25. de la CIE10).

El diagnóstico diferencial de este caso lo realizaríamos con estas tres entidades:

- Trastorno esquizoafectivo (DSM-V):
  - Criterio A:[2] periodo ininterrumpido de enfermedad durante el cual existe un episodio mayor del estado de ánimo (maníaco o depresivo mayor), concurrente el criterio A de esquizofrenia.
  - Criterio B: delirios o alucinaciones durante más de dos semanas en ausencia de un episodio mayor del estado de ánimo (maníaco o depresivo) durante todo el curso de la enfermedad.
  - Criterio C: los síntomas que cumplen un episodio mayor del estado de ánimo están presentes durante la mayor parte de la duración total de las fases activas y residual de la enfermedad.
- Manía con síntomas psicóticos (F30.2 de la CIE-10): el grado de aumento de la estimación de sí mismo y las ideas de grandeza pueden desembocar en ideas delirantes, así como la irritabilidad y el recelo pueden dar paso a las ideas delirantes de persecución. En los casos graves pueden presentarse marcadas ideas delirantes de grandeza o religiosas, referidas a la propia identidad o a una misión especial.
- Manía persistente/refractaria: la ausencia de mejoría, en al menos dos puntos de la línea base, en la "*Clinical Global Impression-Bipolar Disorder mania Scale*", en cualquier observación durante los 12 meses que siguen al inicio del tratamiento para la manía aguda.
  - La manía crónica[3] difiere en su presentación psicopatológica a la manía aguda (las alteraciones en las funciones biológicas, en forma de trastornos del sueño y apetito, son sellos distintivos de un episodio agudo, así como las alteraciones vegetativas y vasomotoras); los pacientes tienen un alto índice de euforia casi constante, delirios de grandeza, tasas relativamente bajas de trastornos de sueño e hipersexualidad. Así mismo, su inicio es más temprano, hay una mayor presencia de características psicóticas, una mayor tasa de hipertimia, menor tasa de intentos de suicidio y menor respuesta a la profilaxis del litio y otros tratamientos psicofarmacológicos. Además, hay una discapacidad social menor, menos preocupaciones de tipo ansioso y menor hostilidad.
  - La "manía unipolar crónica"[4] es un diagnóstico incluido de una manera residual en la actual nosología psiquiátrica. La CIE-10 diferencia aquellos episodios maníacos únicos del propio trastorno bipolar, en donde se integraría la "manía unipolar recurrente", constructo cercano, pero no idéntico a la "manía unipolar crónica". Sería preferible por ello incorporar adicionalmente la etiqueta "crónico" a esta clase de síndromes maníacos, en equivalencia a los episodios depresivos de más de 2 años de duración recogidos en el DSM-IV.

En este caso debemos considerar varios factores a un nivel longitudinal y transversal. Por un lado, se hallan las limitaciones de los informes retrospectivos a la hora de descartar episodios depresivos previos, mientras que desde un enfoque prospectivo no puede garantizarse que, en los años posteriores, no se evidencie un cambio de polaridad en algunos pacientes maníacos (pseudo)unipolares, máxime cuando el trastorno bipolar, en conjunto, constituye uno de los trastornos mentales con más errores diagnósticos en el seguimiento a largo plazo, si debuta a una edad temprana.

Otro error estriba en la posible confusión entre personalidad y humor. Ello es comprensible si se tiene en consideración que en los maníacos unipolares (*vs.* bipolares) se ha constatado una mayor presencia de un temperamento hipertímico, promoviendo estos episodios maníacos más eufóricos que irritables, en línea con un modelo continuista o de espectro, entre carácter y trastornos del estado de ánimo.

TRATAMIENTO

Durante los ingresos, se ensayan diferentes tratamientos psicofarmacológicos (haloperidol, olanzapina risperidona, cisordinol, carbamazepina, sales de litio, valproato), además de TEC, sin conseguir el cese total de la clínica maniforme. Por ello, se decide su derivación para ingreso en una Unidad de Media Estancia (UME) en la que permanece durante más de un año, ya que al inicio también precisó de ingresos en planta por descompensaciones graves.

Finalmente, debido a los escasos resultados con los diversos tratamientos instaurados, presentando mayor resistencia terapéutica, se decide iniciar tratamiento coadyuvante con clozapina, consiguiendo un mejor manejo conductual y estabilización clínica, disminuyendo el número de reingresos (en los últimos 3 años el paciente solo ha precisado de un ingreso). Tras el alta de UME, el paciente se encuentra viviendo en una Residencia y en situación de incapacitación civil. El último ingreso, se produce por alteraciones conductuales que precisan de la intervención de la Guardia Civil, en las que el paciente realiza amenazas tanto auto como heterolesivas y verbaliza ideación delirante megalomaníaca “soy Dios... al polvo volverás...”.

El paciente se encuentra actualmente en tratamiento psicofarmacológico con clozapina 500 mg/día, lormetazepam 2 mg/día, clonazepam 1,5 mg/día, biperideno 4 mg/día y valproato 1500 mg/día.

CONCLUSIÓN

La frecuencia de la manía refractaria[1] oscila desde el 6% hasta el 15%, según los estudios, debido a la variabilidad de criterios escogidos para describir la condición. No hay una definición consistente de este trastorno en la literatura. Probablemente la dificultad parta de una adecuada realización del diagnóstico diferencial con condiciones clínicas como la ciclotimia, el temperamento hipertímico, el trastorno bipolar, trastorno esquizoafectivo y los trastornos de personalidad.

En el trastorno bipolar[5], la resistencia al tratamiento se ha definido como la persistencia de síntomas a pesar del tratamiento adecuado y simultáneo con dos estabilizadores del ánimo en rango terapéutico habitual. Si hay presencia de síntomas psicóticos se requiere además que no haya habido respuesta a un antipsicótico típico. La intolerancia a la medicación también ha sido utilizada como criterio de tratamiento refractario o resistente. La utilización de clozapina, ha sido mencionada como eficaz en cuadros refractarios distintos de la esquizofrenia, que incluyen al trastorno bipolar desde hace más de 15 años. La mayoría de estos estudios son no controlados, retrospectivos y series de casos.

Hay diversos estudios en los que se propone si el uso de clozapina se considera como monoterapia o como *add-on* en asociación a otros fármacos. Estudios en manía psicótica refractaria evalúan positivamente clozapina como monoterapia.

En la práctica clínica lo más probable es que se plantee el uso de clozapina como estrategia de potenciación del tratamiento asociado a otros fármacos.

La limitación radica en que en la literatura son escasos los estudios prospectivos controlados sobre el uso de clozapina, específicamente en el trastorno bipolar. Además, desde otro punto de vista, la utilidad demostrada por clozapina en la prevención de la conducta suicida en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo abre una interesante perspectiva respecto a que este beneficio terapéutico también pudiera extenderse a pacientes bipolares en quienes la conducta autolesiva no muestre suficiente control mediante la terapia convencional. Clozapina se considera como un último recurso farmacológico en el tratamiento de los pacientes bipolares refractarios.

En el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, el uso de clozapina en casos refractarios se reporta desde hace más de tres décadas. Ha mostrado en series, en general pequeñas, eficacia tanto en el tratamiento agudo como en el tratamiento de mantenimiento. La evidencia publicada para el uso profiláctico de clozapina en el trastorno bipolar I es limitada y está calificada como nivel C. Por ello, demuestra efectividad no solo como antipsicótico y como antimaníaco sino también en la prevención de la suicidalidad. Esta ha sido reportada con superior efectividad que olanzapina en la reducción de índices de suicidalidad en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

PUNTOS CLAVE

- **En el paciente bipolar refractario, resistente al tratamiento combinado convencional que incluye antipsicóticos atípicos, con persistencia de sintomatología psicótica, necesidades de rehospitalización y conductas autolesivas, con riesgo suicida, debe considerarse la potencial eficacia de clozapina en el tratamiento de mantenimiento.**
- **Debido a la eficacia demostrada del tratamiento con clozapina en el trastorno bipolar, a pesar de la escasez de ensayos descritos, sería conveniente incrementar la realización de estudios prospectivos controlados en este aspecto con el fin de ampliar opciones terapéuticas.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Grover S, Nebhinani N, Neogi R, Soumya KR. Chronic mania: an underrecognized clinical entity. Indian J Psychol Med. Wolters Kluwer. Medknow Publications; 2012 Jan;34(1):87–9.
2. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-V. Madrid: Panamericana; 2014.
3. Chawla JM, Balhara YPS, Mohan I, Sagar R. Chronic mania: An unexpectidly long episode? Indian J Med Sci. 2006 May;60(5):199–201.
4. Frías-Ibáñez A, García-Carrera B, Cervera-Elegido N, Romero-Cervera S. Manía unipolar crónica: A propósito de un caso. Actas Esp Psiquiatr. 2010;39(2):143-6.
5. Lermanda S V, Holmgren G D, Fuentes L C, Guerra R D. Uso de clozapina en trastorno bipolar refractario. Rev Chil Neuropsiquiatr. 2010 Dec;48(4):335–43.

Caso 9

Méndez Magaña MT, Dutilh Fernández E, Trujillo Moreno AC, Quintana Rodríguez F, Hernández Alemán M

De forma unánime se plantea el uso de clozapina como alternativa en el paciente diagnosticado de esquizofrenia que presenta refractariedad al tratamiento con otros antipsicóticos de primera línea.

Se define refractariedad como la falta de respuesta a dos intentos de tratamiento antipsicótico previo, en monoterapia, a dosis correctas y en un tiempo de espera adecuado, utilizándose clozapina como tercera opción.

En segundo lugar, se proponen otros perfiles de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia en los que la clozapina se situaría no en tercera, sino en segunda línea de tratamiento, como los pacientes con riesgo de suicidio, pacientes con conductas agresivas y violentas y pacientes con uso comórbido de sustancias.

Por último y con un amplio consenso, se propone el uso de clozapina en pacientes que no tengan diagnóstico de esquizofrenia, en los que se prevea que se puedan beneficiar del mismo como pacientes con enfermedad de Parkinson con síntomas psicóticos (aprobada en ficha técnica), población geriátrica que presente efectos adversos extrapiramidales con otros tratamientos, pacientes con discapacidad intelectual y trastornos graves de conducta que suelen ser especialmente sensibles a los efectos extrapiramidales, trastornos esquizoafectivos o bipolares refractarios o trastornos de la personalidad muy graves asociados a conductas agresivas y violentas[1].

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de un paciente diagnosticado de discapacidad intelectual moderada y trastorno bipolar tipo I, que presenta buena respuesta, tolerancia y adherencia al tratamiento con clozapina. Previamente, se habían utilizado diferentes antipsicóticos en combinación con estabilizadores del humor, siendo muy frecuentes las recaídas y hospitalizaciones, así como notables efectos extrapiramidales durante este periodo.

DESCRIPCIÓN

Paciente de 53 años, diagnosticado de trastorno bipolar tipo I y discapacidad intelectual moderada, ingresa en la Unidad de Hospitalización Breve de nuestro hospital por descompensación de su patología de base, presentando sintomatología maníaca.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: varón de 53 años, soltero. Reside con los padres en domicilio familiar. Situación de incapacidad legal. Sin reacciones alérgicas medicamentosas conocidas. Sin hábitos tóxicos.

Antecedentes médico-quirúrgicos: diabetes mellitus tipo 2. Hipotiroidismo. Encefalitis post-sarampión a los 16 meses de vida, presentando discapacidad intelectual moderada como secuela.

Ingresó en 2008 en la Unidad de Cuidados Intensivos por insuficiencia respiratoria, neumonía aspirativa y coma hipercápnico.

Antecedentes psiquiátricos: historia de larga evolución, presentando alteraciones conductuales en forma de episodios, siendo diagnosticado a los 18 años de trastorno bipolar tipo I. Múltiples ingresos en el Centro Sociosanitario durante la juventud, algunos de ellos muy prolongados y, posteriormente, 6 ingresos en la Unidad de Hospitalización Breve del hospital. Durante estos años, ha presentado fundamentalmente episodios maníacos y, en menor medida, algún episodio depresivo grave con importante inhibición.

Inicialmente se pautó litio como estabilizador del humor, pero el paciente presentó varias intoxicaciones leves, por lo que fue retirado y se inició tratamiento con ácido valproico. Como antipsicóticos se han utilizado diferentes fármacos, tanto de primera generación como de segunda (haloperidol, levomepromazina, quetiapina, olanzapina, asenapina, risperidona), presentando el paciente efectos adversos, como importante sedación incluso a dosis bajas, y extrapiramidales (acatisia y distonía de tronco principalmente).

Durante el último año ha precisado tres ingresos hospitalarios prolongados por sintomatología maníaca con importante repercusión a nivel conductual y con escasa mejoría a pesar de los ajustes del tratamiento psicofarmacológico. Realiza seguimiento en equipo de Salud Mental de zona desde los 18 años.

Sin antecedentes familiares de interés.

Tratamiento al ingreso: ácido valproico crono 1800 mg/día, olanzapina 20 mg/día, levomepromazina 50 mg (en la cena) y zolpidem (1 comprimido al acostarse).

ENFERMEDAD ACTUAL

Según refiere la familia desde el último alta hace un mes y medio, el paciente se había mantenido relativamente estabilizado, comenzando hace una semana a mostrarse cada vez más inquieto, muy hablador, muy "hiperactivo", con risas inmotivadas y desaforadas, dando golpes, mostrándose muy desinhibido socialmente, incluso llegando a insultar a su madre; refiriendo la familia que "cuando está bien", es una persona muy educada, tímida y respetuosa. Refieren que duerme muy poco, levantándose continuamente de la cama durante las noches y, a pesar del aumento de la ingesta, han percibido una pérdida de peso.

Durante los periodos de estabilidad convive con la familia de forma armónica, dependiente para la mayoría de las actividades diarias.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente. Parcialmente desorientado en tiempo y espacio por la importante hipoprosexia.

Discapacidad intelectual moderada. Importante inquietud psicomotriz. Hiperactividad motora improductiva. Discurso verborreico, difícilmente interrumpible. Estado de ánimo disfórico. Risas inmotivadas y descontextualizadas. Taquipsiquia.

Importante desinhibición conductual con pérdida de distancias interpersonales y uso de lenguaje soez. Insomnio mixto con disminución de las horas de sueño. Hiperorexia con importante repercusión en los niveles glucémicos. Pérdida ponderal. Riesgo de hetero y autoagresividad por dificultad de control de los impulsos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realiza analítica según protocolo de ingreso con resultados dentro de rangos normales en hemograma, bioquímica (hormonas tiroides, ácido fólico y vitamina B12 incluidas), inmunomicrobiología. Se solicitan niveles de ácido valproico con resultado de 70,9.

Control de niveles glucémicos por parte del servicio de Endocrinología.

Una vez iniciado el tratamiento con clozapina se realizan analíticas con controles hematológicos semanales.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En primer lugar, ante la presencia de alteraciones conductuales en una persona que presenta una discapacidad intelectual, es de vital importancia realizar una buena exploración física y las pruebas complementarias necesarias ante cualquier sospecha de un trastorno orgánico subyacente.

Debido a que estos pacientes pueden presentar a menudo dificultad en la expresión verbal, es muy frecuente que la primera manifestación de un dolor común (por ejemplo, un problema dental, cefalea) sea una alteración del comportamiento. En general, debe excluirse cualquier proceso que cause dolor o malestar intenso, efectos del tratamiento farmacológico y del consumo de tóxicos, efectos ambientales y la relación con acontecimientos vitales, así como los mecanismos anormales de afrontamiento y defensa[2].

Por otro lado, a la hora de evaluar un posible trastorno afectivo en una persona que presenta discapacidad intelectual, es necesario recabar información fiable sobre el estado premórbido del paciente, ya que solo se puede diagnosticar un trastorno afectivo cuando los síntomas representan un cambio sobre el patrón de comportamiento y personalidad habitual del individuo, realizando observación de conductas y sus variaciones en el tiempo: modificación del apetito o el peso, cambios en el sueño, llanto, actividad motora alterada, etc. Los antecedentes familiares y personales de manía o depresión deben explorarse[2].

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Al inicio del ingreso, se realizan ajustes farmacológicos, aumentándose las dosis de olanzapina y ácido valproico, según niveles, e introduciendo hipnóticos, a pesar de lo cual permanece la clínica maníaca descrita.

Finalmente y dado que el paciente presenta efectos extrapiramidales importantes, con aumento de dosis de antipsicóticos, y se aprecia nula mejoría –a pesar de alcanzar niveles adecuados de estabilizador, así como dosis adecuadas de antipsicótico–, se decide suspender de forma progresiva el tratamiento con olanzapina y levomepromazina e iniciar tratamiento con clozapina.

Se comienza con una dosis de 12,5 mg cada 12 horas el primer día, 25 mg cada 12 horas el segundo, aumentándose, de forma escalonada, a lo largo de 4 primeras semanas hasta alcanzar una dosis de 350 mg al día de cara al alta, repartida la dosis en dos tomas diarias, para intentar omitir el uso de otros fármacos con efecto sedante, y realizándose los controles de glucosa y de la fórmula leucocitaria semanales durante las primeras 18 semanas.

La evolución, una vez instaurado el tratamiento con clozapina, es favorable, llegando a conseguirse la normalización del sueño y la clínica maniforme en general.

Tratamiento al alta: clozapina 100 mg (350 mg/día), 1 comprimido al desayuno y dos y medio en la cena; ácido valproico 500 mg (2000 mg/día): 2 comprimidos en desayuno y dos comprimidos en la cena; zolpidem 10 mg, al acostarse; y lormetazepam 2 mg, si precisa por insomnio.

CONCLUSIÓN

Clozapina es un antipsicótico de segunda generación, que ha sido usado en trastorno bipolar refractario a otros tratamientos desde 1989, en los Estados Unidos. Se ha demostrado que su uso reduce la gravedad de la sintomatología en pacientes con estados maníacos y mixtos, disminuyendo la necesidad de uso de otros tratamientos concomitantes y el número de hospitalizaciones psiquiátricas. Además, ha demostrado ser eficaz en manía sin síntomas psicóticos presentando propiedades como estabilizador del ánimo[3].

Se define como trastorno bipolar refractario aquel que se produce en pacientes que han presentado episodios maníacos o mixtos, con o sin síntomas psicóticos, no presentando mejoría después del tratamiento con dos o tres antipsicóticos, usados junto a fármacos estabilizadores del ánimo de primera línea.

Por otro lado, **clozapina es un fármaco del que se pueden beneficiar pacientes que presentan discapacidad intelectual y trastornos de conducta, que suelen ser especialmente sensibles a los efectos extrapiramidales, como es en el caso clínico presentado. Clozapina se asocia con un bajo riesgo de síntomas extrapiramidales, lo que disminuye la necesidad de utilizar medicación anticolinérgica[4].**

En conclusión, en este caso se plantea el tratamiento con clozapina como el idóneo dada la refractariedad que ha presentado el paciente a otros antipsicóticos junto a estabilizadores del ánimo y la existencia de efectos adversos extrapiramidales importantes como acatisia y distonía de tronco con otros antipsicóticos. En cuanto a los posibles efectos secundarios que se pueden presentar con clozapina (hipersalivación, sedación y los más preocupantes como la agranulocitosis y neutropenia, aunque solo ocurren aproximadamente entre el 0,7–1,0%) es altamente recomendable realizar, como el caso presentado, un esquema lento de titulación, que permita así identificar los posibles efectos secundarios[4].

BIBLIOGRAFÍA

1. Safont G, Bernardo M. Documento de posicionamiento de consenso por el Colectivo de Psiquiatras por la Actualización de Clozapina. Psiquiatría Biológica. 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2017.05.002
2. Novell Asina R, Rueda Quitllet P, Salvador Carulla L. Confederación Española de Organizaciones en favor de las Personas con Discapacidad Intelectual. Salud Mental y alteraciones de conducta en personas con discapacidad intelectual. Guía práctica. 2003.
3. Ifteni P, Correll CU, Nielsen J, Burtea V, Kane JM, Manu P. Rapid clozapine titration in treatment-refractory bipolar disorder. J Affect Disord. Elsevier; 2014 Sep 1;166:168–72. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012427
4. Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Agosto 2016. Psiquiatría Biológica. Elsevier. http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2016.08.005

Caso 10

Cohen DS, Gadea del Castillo S, Rybak Koite EM

Uno de los grandes problemas en el tratamiento de los pacientes con patologías psiquiátricas crónicas, como la esquizofrenia, es la adherencia terapéutica. A menudo los pacientes tienen ciertas dificultades en mantener un buen cumplimiento terapéutico, lo que se ha intentado solucionar mediante las presentaciones farmacológicas depot[1]. Aun así, en ciertos casos, sigue siendo difícil garantizar una buena adherencia terapéutica debido a las comorbilidades del paciente, junto con los efectos extrapiramidales producidos por muchos antipsicóticos[1]. Una de las comorbilidades más frecuentes en la esquizofrenia es el trastorno de la personalidad, catalogado dentro de los diferentes clústeres según el subtipo.

Clozapina, uno de los primeros antipsicóticos atípicos diseñado para tratar la esquizofrenia, es muy útil para evitar ciertos efectos secundarios como los temidos efectos extrapiramidales, que incluyen, entre otros, la distonía, acatisia, rigidez y la discinesia tardía[2,3].

DESCRIPCIÓN

Paciente con sintomatología psicótica y trastorno anancástico de la personalidad.

TESTS

Exploración en la última consulta (25 de julio de 2017): consciente y orientado en las 3 esferas. Aspecto extravagante. Buen contacto. Mucho más abordable y colaborador que en consultas pasadas. Conducta megalómana. Lenguaje estructurado, con repetición compulsiva de algunas frases. Discurso desorganizado. Pensamientos obsesivos. Ideación delirante de características megalómanas. No alteraciones de la sensopercepción.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de trastorno anancástico de la personalidad.

TRATAMIENTO

Clozapina 200 mg (1/2-1/2-1) y clomipramina 75 mg (0-0-1).

CONCLUSIÓN

Presentamos un caso en el que se ve cómo en la práctica clínica clozapina no solo mejora la sintomatología psicótica del paciente, sino que también influye positivamente en el trastorno anancástico de la personalidad, disminuyendo el número e intensidad de las preocupaciones y precauciones. Es de reseñar que, en este caso, otros tratamientos que iban dirigidos específicamente a esta sintomatología resultaron poco efectivos.

En esta línea, podría ser interesante investigar el efecto de clozapina en un grupo de pacientes con trastornos psicóticos o esquizofrenia y personalidad con rasgos obsesivo-compulsivos, para ver si realmente es efectiva para poder mejorar las compulsiones de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stroup ST, Marder S. Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment. UpToDate; 2017 [Acceso el 26 de Julio de 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-for-schizophrenia-acute-and-maintenance-phase-treatment
2. Freudenreich O, McEvoy J. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia. UpToDate; 2017 [Acceso el 28 de Julio de 2017]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/guidelines-for-prescribing-clozapine-in-schizophrenia
3. Stahl SM. Psicofarmacología Esencial de Stahl. Guía del Prescriptor. 3º ed. Madrid: Aula médica; 2010.
4. Organización Mundial de la Salud. CIE 10. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento: Descripciones Clínicas y pautas para el Diagnóstico. Madrid: Panamericana; 2000.

Caso 11

Martínez Benítez S, López Gallego S, Gálvez Alcoba I, García Alejo C, Esparza Moreno F

DESCRIPCIÓN

Paciente de 33 años que es derivado al ETAC después de varios ingresos seguidos en Unidad de Agudos de Psiquiatría. Estaba diagnosticado de esquizofrenia desde hace unos diez años.

El motivo de derivación se debe a que no acudía a su Centro de Salud Mental porque se encontraba demasiado angustiado para hacerlo y porque no percibía beneficio con ello.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: el paciente había perdido recientemente, en los últimos cinco años, a ambos progenitores (uno de ellos por suicidio), a sus abuelos y tíos.

Antecedentes psiquiátricos: la pérdida de sus familiares fue el detonante de varias descompensaciones que volvían a repetirse ingreso tras ingreso, también agravadas por el abandono de tratamiento farmacológico. Dichas descompensaciones consistían en una eclosión de síntomas positivos como pareidolias, fenómenos de difusión y robo del pensamiento, alucinaciones auditivas, ideas de autorreferencia y delirio paranoide y de influencia con importante repercusión afectiva y conductual (llega a viajar por y fuera del país en varias de ellas).

TESTS

- Hemograma: sin alteraciones (protocolo de clozapina).
- Prueba del sueño: SAOS grave.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide. Presentaría un diagnóstico diferencial con trastorno esquizoafectivo por la sintomatología afectiva asociada.

TRATAMIENTO

Tras comenzar a trabajar con él después del último ingreso agudo comienza a desarrollar una muy buena vinculación con el equipo y a aceptar las visitas domiciliarias semanales. El tratamiento que toma en el momento era: clozapina 100: 0-0-1, paliperidona 100 mg/28 días y oxcarbacepina 600: 1-1-1. Al cabo de unas semanas comienza a manifestar síntomas de nueva descompensación con una intensa angustia psicótica. Se pauta una subida gradual de clozapina hasta alcanzar los 300 mg/día en una toma nocturna. Con ello desaparece la angustia y los síntomas depresivos asociados. El paciente presenta también una obesidad mórbida, se plantea una intervención nutricional para abordar su deseo de disminuir de peso, consiguiendo una cierta bajada a pesar del aumento de medicación. Además de ello se asocia un SAOS por el que precisa dormir con una CPAP.

Tratamiento actual:

- clozapina 300: 0-0-1.
- paliperidona inyectable 150 mg/28 días.
- trazodona 100: 0-0-1.

CONCLUSIÓN

La evolución del paciente ha sido muy favorable, disminuyendo la intensidad y angustia por la sintomatología positiva y desapareciendo los síntomas depresivos. Persiste aún la dificultad para relacionarse en grandes grupos de personas por la aparición de fenómenos de lectura del pensamiento. La relación con su familia (hermanos y tíos) ha mejorado mucho, así como el control de su problemática física, apreciándose pérdida de peso y mejoría en los parámetros de oxigenación nocturna. Tanto el paciente como su familia se encuentran satisfechos con la favorable marcha que ha tenido su recuperación, después de haber tenido momentos de tan intensa angustia y de correr importantes riesgos.

Los siguientes objetivos en su proyecto de recuperación son crear nuevas relaciones significativas y desarrollar estrategias para poder afrontar las reuniones sociales.

BIBLIOGRAFÍA

- Heimann Navarra, C. Antipsicóticos en esquizofrenia. Revisión de guías internacionales actuales. Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría.2015;35(125):79-91.
- Rosillo M, Hernández M, Smith SP. La recuperación: servicios que ponen a las personas en primer lugar. Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría.2013;33(118):257-271.

Caso 12

Lucas Borja P, Collado Rueda F

DESCRIPCIÓN

Paciente de 49 años que es traída por sus familiares, madre y hermana, tras alta hospitalaria el día anterior, por presentar negativa rotunda a la toma de tratamiento e insomnio global. Comentan que ha estado muy angustiada en relación a los vecinos del pueblo, gritándoles e insultándoles desde el balcón.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientada auto y alopsíquicamente. Parcialmente colaboradora e irritable sin llegar a una disforia franca. Hermética. Discurso incoherente, con abundantes sobreentendidos y pararrespuestas, verbalizando contenidos delirantes muy desestructurados, bizarros, fundamentalmente de perjuicio en relación a los vecinos del pueblo. Impresiona de actividad alucinatoria constante. Insomnio global persistente.

La paciente muestra un empeoramiento franco pese a que ha pasado menos de un día desde el alta. Presenta marcada angustia y contacto psicóticos, así como bloqueos y desorganización del pensamiento y la conducta. Actitud de escucha evidente. Mantiene discurso incoherente. Alteración significativa del contenido del pensamiento, con ideación delirante de perjuicio parcialmente estructurada “hay muchas cámaras y muchos espías por aquí”, sin dejar profundizar más en la exploración.

La paciente se ha mantenido durante semanas muy productiva e invadida, con fenómenos de primer rango, siendo muy evidentes las alteraciones de la sensopercepción, en concreto las alucinaciones auditivas; así como la autorreferencialidad e ideas delirantes, pero marcadamente variables y cambiantes de un día para otro e incluso de una hora a otra. También ha presentado un estado de confusión emocional, si bien la psicopatología afectiva ha estado en un segundo plano, predominando francamente la psicótica, conformando el episodio más grave que ha sufrido la paciente desde su debut, lo que lleva a replantear su diagnóstico. El insomnio ha sido pertinaz y refractario, atendiendo al esfuerzo titánico de la paciente por no quedarse dormida “por si le pasaba algo”, precisando de contención mecánica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizó estudio preoperatorio cuyo resultado fue normal. Tras la instauración de clozapina se realizaron controles analíticos semanales (hemograma) que resultaron normales, así como estudio de la función tiroidea y litemia dentro de la normalidad y del rango terapéutico respectivamente.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Orientación diagnóstica: trastorno psicótico agudo polimorfo con síntomas de esquizofrenia, (CIE-10 F.23.1), impresión actual de psicosis cicloide. Trastorno esquizoafectivo, de predominio maniaco con síntomas psicóticos (CIE-10 F.25.0).

TRATAMIENTO

Dada la gravedad del cuadro y la ausencia de respuesta terapéutica a los diferentes abordajes farmacológicos intentados: aumento de dosis, asociación de antipsicóticos, incluido uno de depósito, coadyuvancia con litio. Se solicita estudio preoperatorio e interconsulta a Anestesia para comenzar con Terapia Electroconvulsiva (TEC), cuando la paciente comienza a presentar una ligera mejoría y tras consenso con la familia, se opta por aplazar la TEC.

La evolución es muy lenta y finalmente se opta por iniciar tratamiento con clozapina, para lo que se retiran de forma progresiva el resto de antipsicóticos y se introduce clozapina en dosis creciente, empezando con 12,5 mg. La paciente presenta una franca mejoría que comienza con la rápida normalización del patrón de sueño lo que permite la retirada paulatina de prácticamente la totalidad del tratamiento hipnótico. Se observa una ligera acatisia. Gradualmente la clínica psicótica comienza a remitir y aunque persisten las fluctuaciones, cada vez son menos y de menor intensidad, mostrando la paciente un contacto y conducta mucho más sintónico y normalizados, hasta prácticamente la remisión total. Es entonces cuando se procede a un permiso terapéutico de fin de semana que transcurre sin incidencias, presentando la paciente estabilidad psicopatológica.

La paciente y la familia comentan la posibilidad de proceder al alta y dado lo complejo y prolongado del ingreso, se procede a la misma con el objetivo de continuar la subida progresiva de clozapina y los pertinentes controles analíticos a nivel ambulatorio.

Tratamiento al alta: clozapina 100 mg: 1-0-1,5; litio 400 mg: 1-0-1; clorazepato dipotásico 50 mg: 0,5-0-0,5; midazolam 7,5 mg: 0-0-1.

En coordinación con la psiquiatra referente de la paciente, se indicó continuar pauta ascendente de clozapina según evolución clínica y mantener el antipsicótico de depósito al menos unos meses dada la tendencia de la paciente al abandono del tratamiento oral.

CONCLUSIÓN

Este es un caso de nuestra práctica clínica real y en el que clozapina ha mostrado con creces su efectividad en un caso grave, muy complicado a nivel farmacológico por su resistencia y refractariedad, mostrando una rápida respuesta terapéutica y una tolerancia adecuada, poniendo de manifiesto ser el antipsicótico de elección en este tipo de casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Davis J. The Choice of Drugs for Schizophrenia. N Engl J Med 2006;354;5: 518-20.
- Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Psiq Biol. 2016; 23(3):87-92.
- Weiden P, Preskorn S, Fahnestock P, Carpenter D, Ross R, Docherty J, *et al.* Translating the Psychopharmacology of Antipsychotics to Individualized Treatment for Severe Mental Illness: A Roadmap. J Clin Psychiatry 2007;68 (suppl 7):1-48.

3

MANEJO DE CLOZAPINA

1. CLOZAPINA EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

Caso 1

Méndez Mareque DR, Sánchez Palacio A, Segarra Echabarría R

Un primer episodio psicótico (PEP) consiste en la presencia, por primera vez, de sintomatología psicótica definida como la existencia o sospecha clínica de síntomas de desorganización conductual, delirios y/o alucinaciones, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas.

El conocimiento de sus manifestaciones clínicas, de los medios para su diagnóstico y de la eficacia de los diferentes tratamientos es fundamental para poder mejorar la asistencia de todos los pacientes con un PEP. Para poder profundizar en el estudio de esta enfermedad es necesaria la recogida sistemática de datos procedentes de la asistencia cotidiana de los pacientes, entre los que se incluyen: datos epidemiológicos (edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad), datos procedentes de las pruebas diagnósticas (análisis, pruebas complementarias) y el efecto de los diferentes tratamientos empleados. Todos estos datos proceden de la práctica asistencial habitual con nuestros pacientes.

Según la bibliografía consultada, sugieren que el diagnóstico de un primer episodio psicótico, síntomas negativos, una edad más temprana de inicio y una mayor duración de la psicosis no tratada predecían resistencia al tratamiento desde el inicio de la enfermedad. La sorprendente mayoría de los pacientes resistentes al tratamiento no responden al tratamiento antipsicótico de primera línea incluso en el momento del PEP. Los clínicos deben estar alertas ante este subgrupo de pacientes y considerar el tratamiento con clozapina tan pronto como sea posible durante la primera presentación de la psicosis.

DESCRIPCIÓN

Varón de 20 años, acude al servicio de Urgencias por alteraciones de conducta en domicilio y desorganización del pensamiento. Según refieren los familiares, en el último año el paciente ha tenido un empeoramiento conductual, más aislado, se encama durante gran parte del día, observan en él inversión y desestructuración de los ritmos biológicos, autorreferencialidad en la calle, con empeoramiento de rituales de lavado y comprobaciones, que el paciente ya tenía. Desde hace 1 año, el paciente no toma ninguna medicación, según refiere la familia.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero, vive con sus padres y un hermano. No trabaja.

Antecedentes familiares: hermano mayor con alteraciones conductuales no filiadas. Abuelo materno, tumor cerebral con alteraciones conductuales. Abuela paterna con depresiones recurrentes.

Antecedentes médico-quirúrgicos: no conocidos. Embarazo normal, parto normal. Marcha liberada antes del año, bisílabos antes del año, progresión del lenguaje normal.

Hábitos tóxicos: no refiere.

Antecedentes psiquiátricos: buena adaptación social y rendimiento académico durante la primera infancia. A los 9 años, tras problemática del paciente con su hermano, se trasladan de domicilio comenzando las dificultades de adaptación socio-académicas, claramente empeoradas a partir de los 13 años.

A los 15 años, tiene el primer contacto con Salud Mental (privada) por alteración de conductas tratándose en ese momento con neurolépticos (olanzapina) y antidepresivos (fluoxetina). Empeoramiento claro en el último año con aislamiento social casi global iniciando clínica de la esfera psicótica.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

El día del ingreso, el paciente se encuentra consciente, orientado en tiempo y espacio, inquieto, suspicaz, hipervigilante en la entrevista, tono afectivo inapropiado, con risas inmotivadas (probablemente secundarias a un fenómeno de sonorización del pensamiento que el paciente reconoce y ubica en el espacio interno y que manifiesta en forma de "comentarios ocurrentes y mandatos imperativos").

Fenómenos de pasividad del pensamiento con vivencias telepáticas de control a través de la mirada que el paciente es capaz de contener desviando la misma del interlocutor. Tono paranoide, ideación delirante pobremente estructurada, de contenido autorreferencial y de perjuicio, interpretaciones delirantes en la misma línea que se acompañan de una tendencia al paso, al acto y al descontrol impulsivo. Aparentemente eutímico, niega ideas de muerte o de suicidio. Biorritmo conservado. Nula conciencia de enfermedad, con escaso proyecto vital.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL INGRESO

Hematimetría, bioquímica, hormonas tiroideas, lúes, VIH, vitamina B_{12} y ácido fólico normales.

Tóxicos en orina: negativos.

Tomografía cerebral: sin alteraciones significativas.

Resonancia magnética cerebral: sin alteraciones significativas.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno esquizofreniforme.

TRATAMIENTO

Durante su estancia en la Unidad de Hospitalización, se procede a la instauración del tratamiento psicofarmacológico, iniciando un abordaje sintomático neuroléptico a base de aripiprazol en dosis crecientes (con cambio posterior a clozapina por la mala tolerancia de los efectos adversos, así como ineficacia terapéutica) y de su descontrol impulsivo a base de topiramato, también en dosis creciente. Al mismo tiempo, se realiza una evaluación neuropsicológica para el control de las posibles áreas cognitivas disfuncionales.

La evolución del paciente a lo largo de las semanas del ingreso es claramente irregular, alternándose momentos de mayor introspección y control de sus impulsos con crítica adecuada de sus alteraciones conductuales pretéritas, con otros instantes en los que predominan la inquietud psicomotriz, el tono paranoide y las manifestaciones heteroagresivas.

El paciente disfruta de diferentes permisos de salida que se desarrollan sin incidentes. Dadas las circunstancias clínicas, la aparente cronicidad de sus conductas, pensamientos disfuncionales y la objetivación de una discreta mejoría tras el tratamiento psicofarmacológico, se decide, de acuerdo con el paciente y los padres, el alta a domicilio y seguimiento ambulatorio en la Unidad de Primeros Episodios Psicóticos.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg (1-1-2), escitalopram 10 mg (1-0-0), topiramato 100 mg (1-1-1), clonazepam 2 mg (1-0-1), con buen control de síntomas productivos psicóticos, así como de la esfera conductual.

CONCLUSIÓN

La respuesta al tratamiento de la psicosis es heterogénea. Mientras que un buen número de pacientes alcanza la remisión, una proporción considerable sigue siendo activa y persisten con síntomas psicóticos, a pesar del tratamiento farmacológico óptimo. Sin embargo, se desconoce si estos pacientes son resistentes al tratamiento desde la aparición de la enfermedad o si gradualmente se vuelven resistentes a medida que la enfermedad progresa en el contexto de múltiples episodios, exposición crónica a la medicación o sensibilización neuroquímica y esto, junto con la evidencia que relaciona varios factores subyacentes del desarrollo neurológico con la resistencia al tratamiento pueden sugerir que, en este subgrupo distinto, los antipsicóticos bloqueadores de dopamina son ineficaces desde el comienzo de la enfermedad. En apoyo a estos estudios, se ha establecido que incluso durante el primer episodio de enfermedad donde la respuesta al tratamiento antipsicóticos tiende a ser mayor, hasta un cuarto de los pacientes siguen teniendo síntomas persistentes a pesar del tratamiento adecuado.

Según la bibliografía consultada, hasta el 80% de los pacientes resistentes al tratamiento nunca han mostrado respuesta al tratamiento antipsicótico, a pesar de una adhesión adecuada, sugiriendo que la resistencia al tratamiento puede ser un rasgo inicial en estos pacientes. Este hallazgo se ha replicado recientemente en un estudio que encontró que el 70% de los pacientes resistentes al tratamiento eran resistentes en el PEP. La conclusión de que la mayoría de los pacientes resistentes al tratamiento no responden desde el inicio de la enfermedad tiene relevancia en la clínica directa. Estos son los pacientes que deberían comenzar a tomar clozapina lo más pronto posible dada la evidencia de mejor respuesta.

El hallazgo de que los pacientes resistentes al tratamiento tienen más probabilidades de ser más jóvenes al inicio y tienen más síntomas negativos, sugiere la etiología del neurodesarrollo de la resistencia al tratamiento, por lo que, las alteraciones durante este, pueden afectar la fisiopatología, incluso antes de manifestarse los síntomas psicóticos.

Hay, sin embargo, algunas pruebas de estudios en animales que el tratamiento crónico con antipsicóticos, induce la regulación del receptor de dopamina que podría reducir la eficacia del tratamiento antipsicótico y conducir a la súper-sensibilidad de la dopamina. Esto podría predisponer a algunos pacientes a convertirse en resistentes al tratamiento después de una exposición repetida y crónica al tratamiento antipsicótico, lo que justifica futuras investigaciones.

PUNTOS CLAVE

De la exposición de nuestro caso, así como de la bibliografía consultada se desprende:

- **La gran mayoría de los pacientes resistentes al tratamiento son resistentes cuando debuta la enfermedad. Creemos que esta forma de resistencia al tratamiento es un fenotipo estable de enfermedad marcada por síntomas negativos más severos y una edad más temprana de inicio.**
- **Alertar a los clínicos de la alta prevalencia de resistencia al tratamiento en la presentación inicial de la psicosis y ayudar en la detección temprana de los pacientes que tienen más probabilidades de no responder a "terapia tradicional".**
- **Esto tiene implicaciones importantes para los paradigmas de tratamiento en los PEP, particularmente con respecto a la introducción de clozapina tan pronto como sea posible después de la primera presentación, con el objetivo de prevenir años de resistencia al tratamiento duradero y aumentar la discapacidad funcional.**

BIBLIOGRAFÍA

- Agid O, Arenovich T, Sajeev G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, *et al.* An Algorithm-Based Approach to First-Episode Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2011 Nov 15;72(11):1439–44.
- Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. Am J Psychiatry. 2005 Mar;162(3):441–9.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, *et al.* The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements. Schizophr Bull. 2010 Jan 1;36(1):71–93.
- Demjaha A, Egerton A, Murray RM, Kapur S, Howes OD, Stone JM, *et al.* Antipsychotic Treatment Resistance in Schizophrenia Associated with Elevated Glutamate Levels but Normal Dopamine Function. Biol Psychiatry. 2014 Mar 1; 75(5):e11–3.
- Demjaha A, Morgan K, Morgan C, Landau S, Dean K, Reichenberg A, *et al.* Combining dimensional and categorical representation of psychosis: the way forward for DSM-V and ICD-11? Psychol Med. 2009 Dec 23;39(12):1943.
- Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine Synthesis Capacity in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2012 Nov;169(11):1203–10.
- Dreher J-C, Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Berman KF. Age-related changes in midbrain dopaminergic regulation of the human reward system. Proc Natl Acad Sci U S A. National Academy of Sciences; 2008 Sep 30;105(39):15106–11.

- Gallego JA, Robinson DG, Sevy SM, Napolitano B, McCormack J, Lesser ML, *et al.* Time to Treatment Response in First-Episode Schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2011 Dec 15;72(12):1691–6.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. Am J Psychiatry. 2010 Jun;167(6):686–93.
- Segarra Echebarria R. Abordaje integral de las fases iniciales de la psicosis". 2013.

Caso 2

Ramírez Bonilla M, Bezanilla Igareda A

DESCRIPCIÓN

Paciente de 23 años atendido en Programa de Primeros Episodios Psicóticos desde 2014.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero, sin hijos, reside con su madre. Sus padres están separados. Es el menor de 2 hermanos. Cursó sus estudios primarios con malos rendimientos académicos.

Cuando contacta con el Programa no realizaba ninguna actividad formativa ni laboral.

Antecedentes familiares: madre con ansiedad. Padre consumidor de tóxicos.

Antecedentes médicos: sin interés.

Antecedentes psiquiátricos: a los 16 años fue derivado por su pediatra a Unidad de Salud Mental Infanto-Juvenil por ideación de tipo hipocondriaco y alteración de la imagen corporal, acudiendo solamente a la primera consulta.

Hábitos tóxicos: fumador 20 cigarrillos/día, antecedentes de consumir cannabis (1-2 porros/día) y, ocasional, de alcohol y cocaína. No consume en la actualidad.

ENFERMEDAD ACTUAL

En el contexto de consumo de tóxicos, anteriormente referido, y sobre un funcionamiento basal un tanto deficitario, el paciente presentó un episodio psicótico agudo de 2 semanas de evolución, con graves alteraciones conductuales que precisó ingreso en Unidad de Agudos de Psiquiatría durante 2 meses.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

El paciente se encontraba consciente y orientado, poco abordable y colaborador, subagitado, con afecto inapropiado y contacto psicótico. Presentaba tonos formales del pensamiento, discurso desorganizado e incoherente con tendencia a la tangencialidad y verbalizaba ideación delirante de contenido polimorfo (perjuicio autorrefrencial hipocondriaca y megalomaniaca) no estructurada. AAAA extracampinas comentatorias e imperativas. Angustia psicótica y ánimo bajo congruente. Hiporexia e insomnio mixto. Nulo *insight*.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Durante el ingreso, se inició tratamiento con aripiprazol hasta 30 mg/d y, posteriormente, con risperidona hasta 6 mg/d, sin evidenciarse una adecuada respuesta clínica tras tres semanas de tratamiento a dosis plenas con cada antipsicótico.

Se realizó TAC y RMN craneal con el objetivo de descartar organicidad que pudiera justificar la ausencia de respuesta terapéutica, resultando normales.

Se decide entonces cambio de tratamiento a clozapina hasta 300 mg/d, evidenciándose a las dos semanas una notable mejoría con progresiva remisión de la sintomatología.

EVOLUCIÓN

Al mes, el paciente se encuentra libre de síntomas psicóticos activos, presenta sintomatología negativa y cognitiva leves que mejoran a lo largo del primer año de seguimiento con recuperación funcional completa.

Hace un año, se redujo la dosis de clozapina hasta 200 mg/día (dosis de mantenimiento), continuando asintomático con buen *insight* y excelente adherencia terapéutica. Sin consumo activo de tóxicos ilegales desde el alta hospitalaria.

En la actualidad, realiza un curso del INEM.

CONCLUSIÓN

La mayoría de las guías clínicas recomiendan el uso de clozapina solo después de que, al menos, dos intentos terapéuticos hayan fracasado o hayan logrado una respuesta parcial. A pesar de ello, la clozapina se emplea con mucha menos frecuencia y más tardíamente de lo recomendable; los ensayos clínicos comparando la eficacia y efectividad de la molécula frente a otros antipsicóticos en primeros episodios son prácticamente inexistentes.

Está comprobado que la intervención psicofarmacológica, psicoterapéutica y psicosocial precoz en este grupo de pacientes durante los primeros años de evolución de la enfermedad puede mejorar el curso de la esquizofrenia. Algunos autores vienen proponiendo la necesidad de utilizar la clozapina desde el debut de la enfermedad, con el fin de mejorar el curso de la misma.

Sin embargo, hay pocos estudios al respecto dadas las dificultades metodológicas para realizar ensayos clínicos en primeros episodios psicóticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Demjaha A, *et al.* Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence subtypes y predictors. Psychol Med 2017 Apr; 11:1-9.
- Keating D, el al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systemtic review and comparison of recommendation for the first episode. BMJ Open 2017 Jan 6;7(1): e013881.
- Targ C, *et al.* Clozapine use in first-episode psychosis: The Singapore Early Psychosis Intervention Programme (EPIP) Perspective. J. Clinical Psychiatry 2016 Nov; 77 (11) e1447-e1453.
- Vera I, *et al.* Clozapina como tratamiento de primera elección en primeros episodios psicóticos ¿qué sabemos?. Actas Esp Psiq 2012;40(5):281-9.

Caso 3

Tajima Pozo K

DESCRIPCIÓN

Mujer de 31 años ingresa involuntariamente en nuestra Unidad, en mayo del 2017, tras protagonizar episodio de agitación psicomotriz en el domicilio, siendo trasladada por el SAMUR. Presenta alteraciones de conducta (suspicacia, irritabilidad, estado de estupor psicótico y verbalizaciones de contenido extravagante).

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltera, sin hijos. Vive con sus padres. Tiene una hermana mayor. Trabajó en hostelería hasta diciembre. Múltiples trabajos desde los 18 años (hostelería, dependienta, empaquetadora, etc.). El máximo periodo de tiempo en un trabajo ha sido de 5 meses. En alguno de los trabajos ha estado únicamente días, por "conflictos" con otros compañeros o jefes o porque directamente no superaba el periodo de prueba o se la invitaba a abandonar el trabajo a los pocos días.

Aislamiento social desde la adultez temprana, "hacía amigos" pero sus amistades duraban poco tiempo porque desconfiaba después. Personalidad sensitivo-paranoide.

Antecedentes médicos: no hay antecedentes somáticos de interés.

Antecedentes psiquiátricos: no existen.

ENFERMEDAD ACTUAL

Según comentaban sus padres, el día del ingreso se desnudó en el pasillo y se quedó inmóvil, mutista y se comportaba como si estuviese hablando telepáticamente con una persona. Refieren sus padres que nunca antes le habían visto así.

Al entrevistar más detenidamente a la familia sobre su comportamiento previo a este episodio, refieren que llevaba unos 5 años más desconfiada, aislada de amistades y de familiares, menos de sus padres, y verbalizando que los dos meses previos a su ingreso había presentado soliloquios, risas inmotivadas y frecuentes cambios de humor, encontrándola a veces irritable y otras excesivamente jovial, con comentarios centrados en un chico del trabajo del cual refería estar muy enamorada.

En las entrevistas iniciales, la paciente explicaba estar nerviosa por un problema con la última empresa para la que trabajó, refiriendo que existía un complot orquestado por sus compañeros de trabajo para sabotear una supuesta relación que la paciente mantenía con otro trabajador de la empresa. "Creo que lo que quieren es vernos sufrir...jugar con nuestros sentimientos..." La paciente dice "tener capacidades extrasensoriales y poder ver más allá" pero que sus padres no la entienden y, por dicho motivo, discuten últimamente más.

Explica todo de manera confusa, con coincidencias e interpretaciones de cosas que no puede explicar, el por qué nunca se ha podido poner en contacto con este chico. Habla de varios compañeros que le tocaron "uno el pecho, otro el culo" etc., para fastidiar al chico que realmente le gusta.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Queda patente la existencia de una ideación delirante, polimorfa, de tipo referencial de perjuicio y pasional, junto con la presencia de alteraciones sensoperceptivas en forma de alucinaciones auditivas, hápticas y cenestésicas. Múltiples percepciones e interpretaciones delirantes: "ya se quienes sois vosotros, me lo ha dicho mi novio... hoy le he sentido cerca". Asimismo, en la entrevista inicial en Urgencias, se refiere perplejidad y estupor psicótico. Se objetivan trastornos formales del pensamiento en forma de disgregación del pensamiento. Nula conciencia de enfermedad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide que resulto ser resistente al tratamiento farmacológico.

TRATAMIENTO

Durante el primer mes, se introduce tratamiento antipsicótico con paliperidona inyectable mensual de 150 mg junto con aripiprazol 30 mg día y olanzapina 20 mg día.

El resultado de este primer mes y esta combinación terapéutica, es que sigue presentando sintomatología psicótica franca, conductas desorganizadas "orinar en la habitación", "desnudarse"... y no aceptar las normas de la Unidad.

En vista de la refractariedad de la sintomatología tras un mes de tratamiento con dosis altas de neurolépticos y, sobre todo teniendo en cuenta las alteraciones conductuales existentes, se decide iniciar tratamiento con terapia electroconvulsiva (TEC). Sus padres firman el consentimiento informado.

Se aplican un total de 12 sesiones de TEC observando leve mejoría de la sintomatología psicótica y mejoría en el plano conductual, presentando menos conductas desorganizadas aunque presentando, en contrapartida, múltiples confabulaciones secundarias a la amnesia anterograda del TEC y la situación psicopatológica de la paciente.

Se decide esperar una semana sin TEC.

Se vuelve a inyectar paliperidona 150 mg, al haber trascurrido un mes desde la ultima inyección.

Se decide, ante la persistencia de la sintomatología descrita, iniciar tratamiento con clozapina y litio. Se llega a 500 mg de clozapina diarios en el transcurso de un mes y 800 mg de litio en una semana.

El resultado es una clara mejoría conductual, persistiendo ideación delirante pasional, aunque algo más encapsulada, y pudiendo la paciente empezar a disfrutar de persmisos terapéuticos durante los fines de semana.

Tras casi 8 semanas con el actual tratamiento, ya en Julio 2017, la paciente es dada finalmente de alta.

CONCLUSIÓN

Sabemos que dos tercios de los pacientes con esquizofrenia experimentan mejoría con el tratamiento antipsicótico, pero no debemos olvidar que un tercio de esos pacientes son resistentes al tratamiento farmacológico y, es ahí, donde la clozapina, la TEC y el litio, pueden jugar un papel importante.

BIBLIOGRAFÍA

- Elizagarate E, Sánchez P, Ezcurra J. Abordaje farmacológico de las esquizofrenias resistentes a clozapina. A propósito de un caso. Vol. 14. Núm. 1. Enero 2007. Psiquiatría biológica. "La esquizofrenia refractaria".

Caso 4

Angosto V, Olazábal Eizaguirre N, Orgaz Barnier P, Bustamante Madariaga S

DESCRIPCIÓN

Se trata de un chico de 19 años sin antecedentes psiquiátricos en el que sus padres empiezan a notar conductas extrañas desde un año atrás.

ANTECEDENTES

A los 18 años comienza estudios en la Universidad fuera de su provincia y se traslada a vivir a un colegio mayor.

Inicialmente parece que las cosas van bien pero, a lo largo de ese curso, empieza a dejar de acudir a las clases, fuma por primera vez THC de forma puntual. Durante los siguientes meses, le empiezan a notar más callado y distante.

Tras una comida familiar, verbaliza de forma puntual creer que "todo es mentira", sin aclarar más allá.

En enero, envía diversos mensajes de alerta a los padres desde la Universidad refiriendo que no se encuentra cómodo con los compañeros ni con los estudios y que desea marcharse. Por lo que, finalmente, abandona los estudios y regresa a su ciudad de origen.

Tras dos meses, le empiezan a notar más inseguro y bloqueado.

En septiembre, se matricula en la Universidad de su ciudad natal pero, al empezar las clases, vuelve a sentirse incómodo en la clase con la creencia que le cae mal a sus compañeros y que no le quieren en la Universidad.

Acude a la biblioteca a coger libros ante los que se queda perplejo, con mayor aislamiento social y de los padres.

Finalmente deja de comer y de ducharse, con unas justificaciones que resultan muy extrañas a los padres, por lo que le trasladan a una clínica privada para ingresarle.

Ingresa durante dos semanas, la familia solicita el alta cuando le encuentran un poco mejor para continuar el tratamiento desde casa. Se le da el alta con aripiprazol.

Los días siguientes empieza a obsesionarse con querer reiniciar las clases, hacer otras actividades.

Posteriormente, vuelven los comportamientos extravagantes, apaga todas las luces de casa y cambia el mobiliario de la casa sin motivo aparente y es traído a Urgencias de nuestro hospital.

En el servicio de Urgencias, refiere efectos secundarios con su medicación (aripiprazol 10 mg), que el tratamiento le bloquea, no le deja pensar con claridad, no lo necesita y quiere retirarlo para continuar asistiendo con normalidad a sus clases universitarias. Se decide ingreso.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Bloqueado, perplejo, aumento latencia de respuesta. Enlentecimiento psicomotriz llamativo. Discurso parco, poco espontáneo, correctamente estructurado.

Niega sintomatología aunque impresiona la importante desorganización del pensamiento reflejándose en la conducta durante la entrevista. Refiere estar preocupado porque "hay muchas cosas blancas", cree que puede simbolizar el cielo, interpretaciones delirantes del entorno.

Desorganización conductual marcada con incapacidad para realizar actividades básicas. Necesidad de ayuda para aseo y vestirse. No ideación o signos de auto/heteroagresividad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica de sangre inicial sin alteraciones.

Analítica de orina inicial sin alteraciones, tóxicos negativos.

TAC inicial normal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Primer episodio psicótico: esquizofrenia.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Inicialmente, se pauta risperidona hasta 6 mg.

Se observa una aparente mejoría respecto al bloqueo e inhibición pero con aparición de secundarismos marcados de tipo extrapiramidal (rigidez, sialorrea, acatisia) muy incapacitantes, por lo que se cambia el tratamiento antipsicótico de forma progresiva a olanzapina hasta 30 mg/día, con buena tolerancia y respuesta progresiva, a pesar de mantenerse con una nula conciencia de enfermedad y reticencias a la toma del tratamiento.

Dada la previsible mala adherencia y buena tolerancia al tratamiento, se decide pasar a posología intramuscular (olanzapina depot 405 mg).

Como han persistido los síntomas extrapiramidales a pesar de retirar la risperidona, también se pauta biperideno retard 4 mg y diazepam 5 mg, por las noches, con el objetivo de acelerar su desaparición.

Progresivamente, se le observa menos bloqueado y más organizado, comienza a verbalizar sintomatología delirante subyacente (alteraciones sensoperceptivas, vivencias delirantes autorreferenciales y de perjuicio), con remisión progresiva a lo largo del ingreso.

Posteriormente se produce un estancamiento en la evolución, a pesar de no verbalizar sintomatología de forma espontánea, se aprecia persistencia de sintomatología mediante la conducta y momentos puntuales en los que verbaliza vivencias autorreferenciales con el entorno, por lo que se añade amisulpride hasta 1200 mg/día con buena tolerancia y respuesta.

Durante el ingreso, no se objetiva sintomatología afectiva mayor. Destaca una mala conciencia de enfermedad y escasa verbalización de sintomatología productiva. La remisión que se produce es parcial, con persistencia de conductas o ideas extrañas puntuales, la vivencia de la prolongación del ingreso es negativa por parte de paciente y familia, por lo que se propone la incorporación al dispositivo de Hospital de Día para continuación de tratamiento intensivo hasta remisión total.

Se da de alta con olanzapina depot 405 mg mensual, amisulpride líquido 1200 mg/día y biperideno.

Dos semanas tras el alta, se produce una negativa a tomar la medicación oral, advirtiendo también negativa a tratamiento intramuscular.

La familia refiere empeoramiento de interpretaciones delirantes, conductas extrañas (pide tapones para dormir por las noches, reconoce que escucha voces...) e imposibilidad para ofrecer contención en casa, por lo que se le reingresa en nuestro hospital.

Dada la mala evolución, se decide suspender la siguiente administración de olanzapina e iniciar tratamiento con clozapina. También se retira el amisulpride de forma progresiva.

Se realiza ECG, sin alteraciones.

Se implementa dosis de clozapina hasta 125 mg/día. Se realiza analítica de sangre inicial y analíticas semanales de control de hemogramas, sin alteraciones.

A pesar de los múltiples tratamientos, impresiona la persistencia de sintomatología psicótica, objetivada por alteraciones de la conducta (risas inmotivadas, predominantemente, ensimismamiento). Destaca una no conciencia de enfermedad y reticencias a toma de medicación.

Se solicita plaza en Unidad de Media Estancia correspondiente, debido a la mala evolución, se deriva tratado con clozapina 150 mg/día. Las siguientes semanas persiste la desorganización conductual y de horarios, abulia, negativa a alimentarse, aislamiento, etc.

Se implementan las dosis de clozapina hasta 200 mg/día y se añade aripiprazol hasta 10 mg, como tratamiento complementario. Progresivamente, el paciente comienza a mostrarse más activo, con un discurso más fluido y a relacionarse con los compañeros.

La mejoría de la sintomatología es clara y, tras dos meses de ingreso, se procede al alta para continuar tratamiento ambulatorio intensivo.

CONCLUSIÓN

El uso de clozapina en primeros episodios psicóticos de esquizofrenia es, a día de hoy, objeto de debate. Las recomendaciones actuales son la realización de dos pruebas terapéuticas con antipsicóticos de segunda generación a dosis y duración razonables, preferiblemente con la prueba de un tratamiento intramuscular que asegure la adherencia.

Las ventajas de la clozapina frente a otros antipsicóticos, en caso de esquizofrenia resistente, se conocen desde el artículo publicado por Kane en 1988 y corroborado posteriormente por muchos otros ensayos, entre ellos, los grandes estudios CATIE y CUtLASS, tanto por su mayor efectividad como por una nula aparición de sintomatología extrapiramidal.

En el caso presentado, la clozapina aporta, no solo un perfil de efectos secundarios más favorable que tratamientos previos (respecto sintomatología extrapiramidal), sino también una mayor adherencia al tratamiento respecto a los ensayos previos con otros antipsicóticos, incluyendo tratamiento intramuscular de larga duración, así como una respuesta de la sintomatología incluso tras meses de iniciar el tratamiento (respuesta tardía).

El tratamiento de los episodios psicóticos es importante para el pronóstico a medio-largo plazo en la esquizofrenia, cobrando una vital importancia en los primeros años de enfermedad, por lo que el tratamiento de dichos episodios debe de ser contundente para asegurar la recuperación sintomática y funcional.

Es conocido que la respuesta a clozapina es mayor que a otros antipsicoticos tratándose de pacientes que no han respondido a otros tratamientos por lo que, en pacientes con sintomatología resistente, el ensayo con este fármaco debería considerarse tempranamente.

BIBLIOGRAFÍA

- Remington G, *et al.* Clozapine's Role in the Treatment of First-Episode Schizophrenia. Am J Psychiatry 2013; 170:146–151.
- Schizophrenia NICE: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care. NICE clinical guideline 82. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:789–796.
- Lieberman JA, *et al.* Atypical and conventional Antipsychotic Drugs in treatment-naive first-episode schzophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. Neuropsychopharmacology (2003) 28 995-1003.

Caso 5

Martínez Hinojosa C, Padilla Lucas I, Vela Sánchez B

DESCRIPCIÓN

Mujer de 37 años ingresa, con carácter jurídico de involuntariedad programada, desde el Hospital Comarcal tras ser valorada por médico de Urgencias al presentar alteraciones de conducta de semanas de evolución.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: natural de Granada. Vive con su madre y su hijo de 14 años. Buena red sociofamiliar.

Antecedentes familiares: su hijo fue atendido por Unidad de Salud Mental Infanto Juvenil con el diagnóstico de TOC y su tía materna con esquizofrenia.

Antecedentes médicos: "lesión inespecífica en asta frontal encefálica derecha" en seguimiento por Medicina Interna, con RMN de control anual, sin cambios desde 2015. No alergias medicamentosas conocidas, no IQ previas.

Antecedentes psiquiátricos: no vista nunca en la red de Salud Mental, no ingresos previos en Unidad de Salud Mental hospitalaria (USMH). No consumo de tóxicos concomitante.

En tratamiento psicofarmacológico con clorazepato 5 mg condicional a ansiedad prescrito por su Médico de Atención Primaria desde hace años.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde hace 4 meses, la paciente venía encontrándose con mayor nerviosismo, inquietud y ansiedad, llegando a consultar en varias ocasiones al servicio de Urgencias del hospital comarcal de referencia.

La situación clínica evoluciona con carácter creciente de modo que, el día previo al ingreso, la paciente acude nuevamente por iniciativa propia al servicio de Urgencias del hospital y ante la sugerencia de traslado del hospital comarcal al hospital de tercer nivel para valoración especializada, ésta termina fugándose. A las pocas horas, retorna a la Urgencias acompañada de un vecino al encontrarla de madrugada con un importante nerviosismo, llamando a todas las puertas del vecindario con un discurso incoherente. Es en ese momento cuando es valorada ya por el psiquiatra de enlace del hospital comarcal y, tras la pertinente valoración, el facultativo se pone en contacto con nuestra USMH, derivándola para internación ante la dificultad de manejo ambulatorio, habiendo claudicado la capacidad de contención familiar.

Se programó el ingreso en Unidad de Agudos para filiación diagnóstica y reabordaje psicofarmacológico.

TEST

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA EN EL MOMENTO DE LA DERIVACIÓN

A la exploración psicopatológica, se encuentra consciente e irritada, con quejas somáticas de "mareo", dolor de cabeza, etc., que refiere ser provocado por la medicación que se le ha administrado. Esta temática delirante se extiende desde febrero, aproximadamente, a raíz de una caída de su hijo en el colegio. Piensa que existe un complot por parte del colegio y, posteriormente, de los médicos, tanto de la Seguridad Social como por vía privada.

Se muestra desconfiada, suspicaz, irritable. Esta temática incluye, al parecer, a su madre, con la que convive. No nos permite hablar con ella, por lo que no se pudo confirmar la información.

Previo al traslado, se precisó de tratamiento sedativo vía parenteral: midazolam 2,5 mg en bolo IV y 1 ampolla de levomepromazina IM.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica: hemograma, en rango; bioquímica, en rango incluido perfil tiroideo y PRL; colinesterasa, en rango; serología, negativa.

TAC craneal: sin hallazgos significativos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide (F20) y acentuación de rasgos de personalidad (Z73.1).

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La evolución clínica durante su hospitalización ha sido paulatinamente satisfactoria. En el inicio de su estancia predomina un comportamiento marcado por la inquietud psicomotriz, la tensión interna, la rigidez cognitiva, apareciendo desde el primer momento una trama delirante de perjuicio y paranoide, ampliamente estructurada, dirigida hacia instancias sanitarias y académicas respecto al estado de su hijo. También se objetivaron en la sala síntomas de calado esquizofreniforme, como la actividad alucinatoria de carácter auditivo, y fenómenos de alienación yoica, como la lectura del pensamiento.

Se realizó, en primera instancia, el abordaje con aripiprazol, fracasando el primer ensayo farmacológico en tiempo y dosis, permaneciendo la sintomatología psicótica de forma inquebrantable. Acto seguido, se instauró tratamiento con olanzapina con resultado similar, siendo preciso la combinación con risperidona; en todos los casos con respuesta parcial. Tras alcanzar techo terapéutico con ambos neurolépticos en combinación, estando la clínica con marcado carácter refractario, se opta por iniciar terapia electroconvulsiva (TEC). A las pocas sesiones, la paciente comienza a encontrarse más tranquila, con menos ansiedad, menor tensión interna, siendo la trama delirante progresivamente más permeable, momento que se aprovecha para iniciar clozapina en combinación con TEC, llegando a la dosis de 400 mg de forma escalonada, estando la paciente, en el momento del alta, eutímica, abordable, correcta en el trato, desapareciendo la ideación delirante de un primer plano, con escasa repercusión emocional, impresionando de hallarse ésta en vías de encapsulación, replegándose toda actividad alucinatoria y habiéndose normalizado los ritmos circadianos.

Durante su estancia participó en actividades de terapia ocupacional, mostrando un comportamiento adaptado. Previo al alta, gozó de permisos terapéuticos que discurrieron sin incidencia alguna.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg (0-0-2) y lorazepam 1 mg (1-0-1).

CONCLUSIÓN

Este es el ejemplo de cómo, a pesar de ser un primer episodio psicótico, el uso de clozapina puede estar perfectamente indicado en el caso de una psicosis refractaria.

Cada vez más, se aprecia el efecto positivo de combinar clozapina con la terapia electroconvulsiva, iniciándose el tratamiento farmacológico a las pocas sesiones de haber comenzado con la TEC.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez E, Montero I. Tratamiento de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press;1997.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2002. Washington; 2002.
- García-Ribera Condor C, Rojas Aguilar A, Rodríguez Martínez A. Antipsicóticos. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C, eds. Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship Between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000 Apr 1;157(4):514–20.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español de expertos. Recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia, 2000.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia, 1998.

Caso 6

García Rizo C

DESCRIPCIÓN

Paciente varón, 23 años, mediano de 3 hermanos, convive con su familia. Rendimiento académico limitado, círculo social escaso pero mantenido.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: cesárea de urgencia. No consumo de sustancia tóxicas.

Antecedentes familiares: de la esfera psicótica en segundo grado.

Antecedentes psiquiátricos: inicio de la clínica psicótica con 20 años, aislamiento social progresivo, interpretaciones autorreferenciales en la calle que motiva aumento de la evitación social. En consecuencia, abandona la actividad académica (grado superior). Inicio de tratamiento con risperidona hasta 3 mg, con mejoría progresiva del cuadro interpretativo, pero destacando la presencia de disfunción sexual y rigidez motora. En este contexto y ante el posible abandono terapéutico, se decide el cambio terapéutico a olanzapina, descendiendo progresivamente la dosis de risperidona y aumentando la de olanzapina.

Posteriormente, reaparece la ansiedad psicofísica con interpretaciones autorreferenciales, que motiva el mantenimiento, por oposición activa del paciente a cambio terapéutico, de olanzapina 5 mg y risperidona 1 mg durante 1 año tras el inicio de la clínica. En este contexto destaca la persistencia de efectos secundarios de la esfera sexual (descenso de líbido y problemas de erección). A pesar de la recomendación de cambio terapéutico a clozapina, el paciente se niega argumentando los continuos análisis de sangre obligatorios.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Correcto, colaborador, sin alteraciones formales del curso o contenido del pensamiento, no refiere alteraciones de la sensopercepción, no clínica depresiva endogenomorfa, niega ideas de auto o heterolisis.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Análisis de sangre: durante tratamiento con risperidona 1 mg y olanzapina 5 mg, prolactinemia de 20 ng/ml (hiperprolactinemia <15).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIÁGNOSTICO

Por criterios temporales, el paciente tiene una orientación diagnóstica de trastorno esquizofreniforme.

TRATAMIENTO

Tras una operación quirúrgica, se produce la reaparición de ansiedad psicótica, condicionando la aceptación pasiva al cambio terapéutico a clozapina. Incremento de la dosificación inicial de 12,5 mg semanal hasta 50 mg. De manera paralela, descenso de olanzapina y posterior de risperidona hasta suspender.

En la actualidad, el paciente se mantiene estable psicopatológicamente con clozapina 100 mg (niveles terapéuticos), sin disfunción sexual.

Controles de hemograma mensuales (puntualmente bimensuales).

Analítica: prolactina normal, y sin alteraciones de otros parámetros metabólicos.

En ambos casos, el paciente es consciente de que la presencia de fiebre termometrada de más de 38 ºC sin foco aparente es motivo de acudir urgentemente a su Centro de Salud.

CONCLUSIÓN

El uso de clozapina en fases iniciales de los trastornos psicóticos debe considerarse ante la falta de eficacia de dos antipsicóticos previos y considerando la presencia de clínica depresiva e ideación suicida y su perfil en referencia a los trastornos motores.

BIBLIOGRAFÍA

- Demjaha A, Lappin JM, Stahl D, Patel MX, MacCabe JH, Howes OD, *et al.* Antipsychotic treatment resistance in first-episode psychosis: prevalence, subtypes and predictors. Psychol Med. 2017 Aug 11;47(11):1981–9.
- Doyle R, Behan C, O'Keeffe D, Masterson S, Kinsella A, Kelly A, *et al.* Clozapine Use in a Cohort of First-Episode Psychosis. J Clin Psychopharmacol. 2017 Oct;37(5):512–7.
- Tungaraza TE, Ahmed W, Chira C, Turner E, Mayaki S, Nandhra HS, *et al.* Prescribing pattern of clozapine and other antipsychotics for patients with first-episode psychosis: a cross-sectional survey of early intervention teams. Ther Adv Psychopharmacol. 2017 Mar 15;7(3):103–11.

Caso 7

Martínez Hinojosa C, Vela Sánchez B, Padilla Lucas I

DESCRIPCIÓN

Paciente de 18 años ingresa de forma urgente con carácter jurídico de involuntariedad, tras presentar alteraciones de conducta de dos semanas de evolución.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: natural de Granada. Soltero y sin hijos. Padres divorciados desde hace años, tiene 5 hermanos por la parte materna (es el que ocupa el cuarto lugar) y 3 hermanos por la rama paterna (uno de ellos fallecido por cardiopatía). El padre fallecido por cáncer digestivo cuando el paciente contaba con 8 años. Reside en piso de acogida y es estudiante en un módulo de formación profesional.

Rasgo premórbido de la personalidad, descrito por los monitores del piso de acogida como: "es un chico lindísimo", "no ha dado ningún problema nunca", "ha funcionado siempre muy bien, estupendamente", "aprobó el curso y lo matriculamos a un ciclo formativo".

Antecedentes familiares: madre con dos ingresos hospitalarios en nuestra UMSH. El primero de ellos con diagnóstico al alta de trastorno psicótico breve y el segundo con trastorno somatomorfo indiferenciado, convulsiones disociativas (pseudocrisis) y acentuación de rasgos de personalidad.

Antecedentes médicos: no alergias medicamentosas conocidas. No IQ previas. No visto nunca en la red de Salud Mental. No tratamiento psicofarmacológico previo al ingreso.

Hábitos tóxicos: consumo esporádico de alcohol y niega el consumo de otros tóxicos.

ENFERMEDAD ACTUAL

A instancias de lo aportado por el educador del piso de acogida que lo acompañaba en el momento de la urgencia, el paciente venía presentando alteraciones del comportamiento de tipo extravagante de dos semanas de evolución. Conductas como teñirse el pelo y cejas de color amarillo intenso aludiendo "ser el color de la iluminación del sol"; salir a deshoras mostrándose nervioso, inquieto, con un discurso cargado de referencias a la religión "soy el hijo de Dios, un enviado"; comentando que ya sabía tocar todos los instrumentos, sintiéndose con mucha capacidad para ello.

Situación clínica que evoluciona con carácter creciente, precipitando en el día antes del ingreso cuando el paciente protagoniza un altercado en una zapatería donde, estando interesado por unos zapatos (de elevado coste) y al apreciar éste que no disponía de tal cantidad, trata de convencer a la dependienta del local para que a cambio de "conseguir clientes" para la zapatería éste podría adquirir el anhelado objeto. Ante la negativa mostrada por la oferta y al persistir el paciente en dicha convicción, la trabajadora termina alertando a las Fuerzas del Orden Público (FOP) quienes deciden que pase la noche en el calabozo por altercado en la vía pública.

La mañana siguiente, ya en el mismo día de la hospitalización, el paciente permanece en las inmediaciones de la comisaría de policía, exigiendo que lo devuelvan al lugar donde fue detenido, protagonizando un nuevo episodio de agitación psicomotriz que requiere de la intervención de las FOP para su contención y asegurar el traslado al servicio de Urgencias. Tras ser valorado por psiquiatra de guardia se decide su ingreso para filiación diagnóstica y abordaje psicofarmacológico.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En el ingreso, mostró COC, contacto maniforme, hiperalerta, con afecto expansivo e hipertímico. Discurso con tendencia a la taquilalia, apareciendo sentimientos de hipercapacidad: "puedo ser todo lo que me proponga, aprendí a defenderme de los policías y a tocar la guitarra en un día"; "tengo más inteligencia que los demás, me doy cuenta de cosas de las que los demás no pueden"; "me salvé de prisión gracias a mí, porque estuve toda la noche entrenando en el calabozo". Así como ideación delirante de características místico-religiosas: "desde que me leí la Biblia hace dos semanas me he dado cuenta de mi papel, soy como Jesucristo", congruentes con el estado de ánimo y de perjuicio referidas al personal que lo ingresa en el calabozo "no quiero que la policía sepa que estoy aquí por si vienen a por mí para matarme".

No parecen existir fenómenos alucinatorios sensoperceptivos ni fenómenos de alienación yoica. Niega insomnio en días previos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analítica: hemograma, en rango; bioquímica: CPK 521, Trig 46, PRL 31,6.
- TO: negativos.
- TAC craneal sin hallazgos significativos.
- Serología: negativo a lúes, VIH, VHS, VEB y CMV.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Trastorno psicótico agudo polimorfo, sin síntomas de esquizofrenia - F23.0.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

En el inicio, predominio de sintomatología florida, de curso cambiante e inestable, con características polimorfas, donde señalamos con especial mención: por un lado, la esfera afectiva por la vivencia sentimientos (fugaces) de felicidad y de bienestar supremo, fluctuando con la aparición de síntomas psicóticos de amplia gama, destacando contenidos delirantes de tipo místico-religioso, de omnipotencia e hipercapacidad; así como ideas de perjuicio y paranoides dirigidas principalmente hacia las FOP.

Durante su estancia se apreció elevada sensibilidad del paciente a los psicofármacos, especialmente los neurolépticos. En primer lugar, se optó por olanzapina que debió suspenderse por excesiva sobresedación. También se ensayó con risperidona (en solución) donde a la dosis de 6 mg, aparecieron secundarismos de índole extrapiramidal (marcha robotizada, rigidez axial y temporomandibular) que ponían en duda una correcta adherencia terapéutica al alta. También se utilizó aripiprazol en toma oral que debió retirarse por acatisia.

El cúmulo de circunstancias relatadas precipita en la elección de clozapina, iniciando la dosis en 25 mg diarios y seriando incrementos semanales hasta la dosis de 100 mg diarios; momento en el que el paciente se halla eutímico, abordable, correcto en el trato, colaborador, haciendo crítica completa del episodio acontecido, mostrando remisión *ad integrum* de toda sintomatología que precipitó en el ingreso y normalizando sus cronobiorritmos, no presentando secundarismo reactivo alguno al tratamiento con clozapina.

Tratamiento actual: clozapina 100 mg 0-0-1 y clonazepam 0,5 mg si precisa por ansiedad o insomnio.

CONCLUSIÓN

El caso descrito refleja una tendencia actual, que esperemos se halle en vías de extinción; usar la clozapina después de haber fracasado tres estrategias terapéuticas previas.

Con lo acontecido en el caso, si se hubiera pensado iniciar clozapina tras un primer intento fallido, la estancia en planta del paciente se hubiera reducido considerablemente, minimizando de forma importante el impacto del ingreso en un primer episodio y pudiendo así afianzar la adherencia al tratamiento psicofarmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez E, Montero I. Tratamiento de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J Leal Cercós C (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica) 2005.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2002. Washington; 2002.
- García-Ribera Condor C, Rojas Aguilar A, Rodríguez Martínez A. Antipsicóticos. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C, eds. Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica); 2005.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship Between Dopamine D2 Occupancy, Clinical Response, and Side Effects: A Double-Blind PET Study of First-Episode Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000 Apr 1;157(4):514–20.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia; 1998.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español de expertos. Recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia; 2000.

Caso 8

Hervías Higueras P, Bonelli Franco C, Recio Méndez AI

DESCRIPCIÓN

Mujer de 24 años derivada de un hospital general en ambulancia psiquiátrica, acompañada por familiares, por haber presentado en el día anterior un intento de precipitación desde un coche en marcha.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: desde los 2 a los 8 años han residido en París. Con 4 años refieren "fobias a meterse sola en el baño", enuresis, tics y onicofagia durante 1 año, "pero posteriormente se recuperó". Estudió hasta 3º de Primaria con buenos resultados académicos. En ese momento, se trasladan a Madrid. Con 14-15 años, refieren que verbalizó "fantasías" sobre que habían abusado de ella por primera vez. Con 15 años, presentó "vómitos" con absentismo escolar secundario a "fobia escolar" durante 2 meses. Se cambia de colegio, destacando en aquel momento elevada ansiedad, por lo que acudió a terapia. Repitió 4º de ESO y se produjo un segundo cambio de colegio, donde cursó 1º de Bachillerato. En aquella época, ya presentaba una tendencia al aislamiento, con escaso contacto social, no manteniendo amistades. Terminó bachillerato y cursó selectividad.

Desde los 18-19 a los 23 años, se torna más aislada, aunque en verano se reúnen con amigos de la familia, momento en el que, dicen, sí mantiene adecuadas relaciones sociales con los hijos de éstos, que son de la edad de su hermana menor. Sin embargo, posteriormente al mes de vacaciones "vuelve al ostracismo" cada año más acentuado. Tras cursar selectividad, inició estudios universitarios de Derecho, Escuela de Arte, Finanzas... abandonando todos ellos. En septiembre de 2016, se matriculó en un "máster de auxiliar de veterinaria online" pero al mes abandonó.

Antecedentes familiares: la abuela materna (83 años) padece esquizofrenia paranoide de 30 años de evolución, sin tratamiento farmacológico en la actualidad "solo ante descompensaciones". En cuanto a su situación social y profesional, vive con los padres, madre psicóloga (54 años), padre empresario (59 años). Hermana de 18 años que estudia 1º de Antropología. Estudios hasta 2º de bachillerato, repitió curso en dos ocasiones (4º ESO y 1º bachillerato). Doble nacionalidad, francesa y española. Habla 3 idiomas. En la actualidad no estudia ni trabaja. Muy escasa red social.

Antecedentes médico-quirúrgicos: sin hipertensión arterial, sin diabetes mellitus ni DL.

Antecedentes neonatales, obstétricos y quirúrgicos: sin interés. Alergias: no RAMC.

Hábitos tóxicos: tabaco: 2 paquetes/día. No consumo de otros tóxicos.

Antecedentes psiquiátricos: terapia psicológica desde los 15 años en que debutó con "fobia escolar". Hace 2 años recibió fluoxetina 20 mg por "depresión" con mala adherencia, requiriendo de supervisión, mínimo 18 meses, pero lo abandonó en abril de 2016.

Describen episodio de sobreingesta medicamentosa de fluoxetina por la que requirió atención en el servicio de Urgencias de hospital general. A mediados de octubre de 2016, comienza un seguimiento con psiquiatra privado, psicólogo y acompañante terapéutico en domicilio. El seguimiento ha sido irregular, con escasa adherencia al tratamiento farmacológico.

Medicación previa: quetiapina retard 300 mg (0-0-1), quetiapina 100 mg (1-0-1), clonazepam 2 mg (2-0-2).

Situación funcional: IABVD.

ENFERMEDAD ACTUAL AL INGRESO

Según consta en informe de derivación, durante su estancia en dicho Centro ha requerido inmovilización terapéutica por episodio de agitación psicomotriz alternando momentos en los que destaca un discurso muy pobre, enlentecido, con bloqueos de pensamiento, traduciendo una franca desorganización del pensamiento y con actitud de escucha de fenómenos alucinatorios.

En el servicio de Urgencias de nuestro hospital, el día del ingreso, la paciente presentó importante angustia, con conducta ritualizada de limpieza, no queriendo ser entrevistada hasta lavarse en varias ocasiones las manos. Una vez iniciada la entrevista, la paciente interrumpe constantemente la misma porque siente la necesidad de que la puerta permanezca de una forma determinada. Describe que intentó "escapar" del coche porque "tuvo un episodio de claustrofobia y sintió la necesidad de hacerlo". Finalmente, se tuvo que interrumpir la entrevista porque presentaba un alto grado de angustia que impedía su colaboración durante la misma.

En la entrevista con su padre en el servicio de Urgencias, refiere que, desde octubre, la paciente se encuentra peor, especialmente desde hace dos semanas. La describe como una persona "muy fóbica, con temores constantes desde niña, siendo incapaz de funcionar de forma autónoma. No usa los medios de transporte nunca, con miedo a "quedarse sola". Refiere ideas obsesivas y conductas ritualizadas desde hace tres o cuatro meses (rituales de limpieza), pensamiento mágico (miedo a determinados números o símbolos) y voces de carácter imperativo "dice que tiene dos, una que le indica lo que debe hacer y otra lo que no", con importante repercusión conductual. Toma la medicación actual desde el pasado mes de octubre, siendo la adherencia al tratamiento farmacológico parcial.

En casa muestra conductas desadaptativas y desorganizadas, con alteración del ritmo circadiano y aislamiento social desde hace cuatro años. Sin embargo, desde hace unas semanas sale a pasear por la calle, desaparece durante unas horas por la noche y relata a posteriori que se ha pasado la noche con dos desconocidos.

La paciente permaneció ingresada en la Unidad de Hospitalización breve de Psiquiatría durante casi 3 meses con una evolución muy tórpida. Al inicio del ingreso se mostraba temerosa, perpleja, con un marcado contacto psicótico, sin sostener la mirada, centrándose en diversos detalles del despacho, con soliloquios en forma de susurros, ambivalente y dubitativa incluso en cuál de dos sillas sentarse.

Progresivamente, fue describiendo tener dos voces intrapsíquicas "muy altas" que le daban continuamente órdenes contradictorias "di que no, no lo cuentes... tendrías que haberlo dicho... haz esto... no, no lo hagas y después empiezan las dudas... es mi subconsciente que quiere que haga las cosas perfectas".

Presentaba bloqueos de pensamiento y dificultad en mantener la atención, lavado de manos reiterado (dermatitis de lavado), pero refería realizarlo secundariamente a las órdenes de las voces, negando ideas obsesivas de contaminación. Expresaba ideas delirantes de "tener capacidades especiales y un estado de superioridad espiritual y mental, como los niños índigos", pasando tiempo en Internet consultando sobre estos temas. A lo largo del ingreso, refería tendencia al aislamiento social en su domicilio, previo al ingreso, que se había ido incrementando en los últimos meses, pero manifestaba escaso contacto social desde los 15 años y "ser desconfiada desde siempre".

TESTS

Al estar frente a un paciente que presenta sintomatología psicótica y, en especial, si ésta se trata de un primer episodio psicótico, será imprescindible realizar inicialmente una exploración física y neurológica completa, incluyendo una prueba de imagen cerebral que descarte la causa orgánica

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA AL INGRESO

En la entrevista inicial con ambos padres al ingreso confirmaron que había empezado a empeorar en octubre de 2016 "verbalizó que su padre había abusado de ella", información que, a los pocos días del ingreso, la paciente desmintió de forma rotunda. Sus padres explicaron que primero comenzaron las voces y que los rituales comenzaron después, ordenados por dichas voces. Desde entonces, apareció un mayor aislamiento "siempre va en taxi", por lo que retomó seguimiento con psicología 3-4 semanas antes del ingreso. Asimismo, comenzó con conductas de riesgo "intentó tirarse del coche a gran velocidad por la autovía en 2-3 ocasiones" y mayor desorganización conductual "ritual de purificación", pensamiento mágico numerológico "con el 33" y de limpieza, tendencia al mutismo y a fumar de forma compulsiva –unos 40 cigarros/día– hasta intento de precipitación de un coche en marcha cuando viajaba con su padre, hecho que motivó el ingreso.

Consciente y orientada globalmente. Actitud hiperalerta. No signos de intoxicación/abstinencia de tóxicos. Cierto enlentecimiento psicomotor. No aparentes fallos mnésicos. Contacto de intensa angustia psicótica. Actitud suspicaz. Se niega a aportar información y se mantiene temerosa durante toda la entrevista. Discurso inducido, parco en palabras, hipofónico, vago, interrumpido por constantes bloqueos del pensamiento, actitudes de escucha y peticiones para realizar actos que calmen sus pensamientos que traducen una posible ideación delirante de perjuicio, rituales de orden y temores de contaminación, así como pensamiento mágico en relación a símbolos y números, atribuyendo significados especiales a algunos de ellos (p. ej., el número 33). Conductas compulsivas y ritualizadas. Alteraciones sensoperceptivas en forma de alucinaciones auditivas que describe como dos voces de carácter imperativo. Hipotimia de larga evolución. Angustia con paroxismos reactivos y frecuentes crisis de pánico. Insomnio global. Hiporexia con pérdida de 10 kg desde el pasado mes de octubre (lleva desde hace 5 días sin comer casi nada). Niega ideación autolítica en el momento actual. No auto/heteroagresividad. Juicio de realidad alterado.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- TAC craneal: sin alteraciones agudas.
- Analítica al ingreso: hemograma, bioquímica, S.O. y hormonas tiroideas dentro de límites normales.
- Tóxicos en orina al inicio y de control posteriores, negativos.
- Prueba de embarazo al inicio y de control posterior, negativas.
- Serologías negativas para VIH, lúes, hepatitis A, B y C.
- Niveles de prolactina durante el tratamiento con amisulprida: 115,08 ng/Ml (2,8 – 29,2). Tras la suspensión, niveles de 13,24 ng/Ml (2,8 – 29,2).
- Hemograma basal, previo inicio de clozapina, dentro de límites normales. Tras inicio de clozapina: 1er hemograma de control con leucocitos 7840 y neutrófilos 5250; rango normal. 2º hemograma de control con leucocitos: 9670 y neutrófilos 6680 en rango normal. 3er hemograma de control con leucocitos 9230 y neutrófilos 5980 en rango normal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Una vez confirmada la causa psiquiátrica del cuadro clínico, en función de la información recogida a través de la exploración psicopatológica, las pruebas complementarias y los datos psicobiográficos, realizaremos un diagnóstico diferencial.

En este caso concreto, inicialmente consideramos el trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia, trastorno de la personalidad esquizotípica y trastorno obsesivo-compulsivo:

- **Trastorno esquizofreniforme**. Actualmente cumple todos los criterios diagnósticos, manteniendo los síntomas durante 5 meses sin una recuperación completa, por lo que dicho diagnóstico es con el que se fue de alta indicando (provisional) ya que no consideramos que la paciente se recuperase por completo dentro de los 6 meses, como se especifica en el DSM-V.
- **Esquizofrenia**. La paciente cumple todos los criterios diagnósticos, con la excepción del criterio temporal que especifica que la sintomatología debe estar presente más de 6 meses y, siendo estrictos, la paciente lleva 5 meses con clínica. No obstante, nuestra impresión clínica es que la evolución determinará el mismo.
- **Trastorno de la personalidad esquizotípica**. A partir de los datos psicobiográficos recogidos, consideramos que la paciente ha presentado este diagnóstico previo.
- **Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)**. Al inicio sospechamos una posible comorbilidad de TOC descartándolo conforme pudimos explorar en profundidad a la paciente, quien descartó que las compulsiones fueran respuesta a ideas obsesivas –característica que define al TOC– y confirmó que se trataban de respuestas a las alucinaciones auditivas de aparición reciente.

TRATAMIENTO

Una vez claro el diagnóstico y aplicado un tratamiento antipsicótico, si la evolución es tórpida, como sucede en el presente caso clínico, será fundamental inicialmente descartar comorbilidad asociada como el trastorno por uso de sustancias y tener claro si ha sido adecuada la dosis, el tiempo y la adherencia al tratamiento antipsicótico para, posteriormente, considerar otras opciones farmacológicas como clozapina, fármaco considerado *gold standard* en la esquizofrenia resistente al tratamiento.

Inicialmente, se aplicó tratamiento antipsicótico con amisulprida en dosis ascendente hasta 1400 mg/día y se fue bajando paralelamente la quetiapina que mantenía previa, con buena tolerancia, mejoría parcial, disminuyendo la intensidad de las voces, los rituales de lavado y mejorando el contacto, pero persistiendo ideación delirante e insomnio. Tras resultados de hiperprolactinemia secundaria a amisulprida, se cambió progresivamente a olanzapina hasta dosis de 30 mg, mejorando parcialmente el sueño, pero manteniéndose ideas delirantes y alucinaciones que empeoraron al suprimir totalmente el amisulprida. Se recuperaron niveles normales de prolactina y se añadió aripiprazol hasta dosis de 30 mg, con mejoría inestable. Posteriormente, se inició paliperidona hasta 12 mg, alcanzando mejoría significativa pero no completa, sin que desaparecieran totalmente las alucinaciones auditivas ni la angustia psicótica, produciéndole cierta acatisia.

De manera que, tras la ausencia de mejoría después del tratamiento con 5 antipsicóticos a dosis óptimas (quetiapina, amisulprida, paliperidona, olanzapina y aripiprazol), se añadió al tratamiento con paliperidona, tratamiento antipsicótico con clozapina, tras recibir la aceptación de la paciente y sus padres que previamente habían sido informados de los beneficios y riesgos, así como de la necesidad de controles hematológicos periódicos.

Tras la instauración de clozapina hasta 300 mg/día, la paciente comenzó a mejorar rápidamente manteniendo dicha mejoría durante las últimas 2 semanas del ingreso hospitalario. La mejoría consistía en la desaparición de las alteraciones sensoperceptivas, verbalización de crítica completa respecto a sus

ideas delirantes, desapareciendo y no volviendo a reaparecer los rituales y mejorando el contacto y la resonancia afectiva de forma llamativa. Todo ello permitió que, en los 2 últimos permisos terapéuticos concedidos, su conducta fuera adecuada y no se produjeran incidencias.

Además, gracias a la mejoría clínica, comenzamos el descenso lento y progresivo de la dosis de paliperidona hasta 9 mg, con la intención de mantener monoterapia con clozapina y en coordinación con Hospital de Día, dispositivo con el que contactó la paciente antes del alta hospitalaria, para continuar con el afianzamiento de la mejoría clínica y la rehabilitación del deterioro previo de su funcionalidad global.

CONCLUSIÓN

La esquizofrenia es un cuadro polimorfo con distintas formas de inicio y diferentes formas clínicas, cuya incidencia oscila entre 10 y 60 casos por 100.000 habitantes/año sin variación sustancial entre regiones geográficas o razas y cuya prevalencia anual varía del 0,06% al 1,7%. Aproximadamente, entre un 10 – 60% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia que reciben un tratamiento convencional responde de forma parcial, por lo que es importante la rápida identificación de estos pacientes, considerados como pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento (ERT).

No obstante, el concepto de ERT es aún hoy en día difícil de definir. A lo largo de los años han ido surgiendo diversas definiciones del concepto de ERT y todas ellas coinciden en que se trata de una enfermedad devastadora en la que destaca un deterioro en la funcionalidad global del individuo en los últimos 5 años, debido al mantenimiento de alteraciones psicopatológicas medidas mediante la escala Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), a pesar del tratamiento con al menos 2 antipsicóticos de segunda generación, a dosis adecuada y mantenido durante un periodo de tiempo de al menos 4-6 semanas. Asimismo, se consideran dos formas diferentes de resistencia al tratamiento; una de ellas está presente desde el inicio de la enfermedad –se suponen implicados factores del neurodesarrollo y tiempo alargado de psicosis no tratada– y la otra se desarrolla a lo largo del curso de la enfermedad –donde destacan la persistencia de síntomas positivos y la asociación de éstos con la sintomatología negativa–, frecuentes recaídas de la enfermedad en relación a factores del tratamiento y ambientales, como el estrés o comorbilidad con un trastorno por uso de sustancias.

Lieberman propone que, debido a las alteraciones precoces (del neurodesarrollo, perinatales) se daría un defecto en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica, que se podría resumir como un fallo de los sistemas de regulación corticales para modular la liberación de dopamina en estructuras subcorticales ante estímulos que la podrían desencadenar (como estresores ambientales o consumo de sustancias). Esta alteración, que estaría presente muy precozmente, no se manifestaría hasta la adolescencia por los fenómenos de poda neuronal o por el propio fenómeno de sensibilización neuroquímica.

Progresivamente, la perturbación de la alteración en la neurotransmisión implicaría una mayor sensibilidad a los estímulos que la desencadenaron con respuestas patológicas ante umbrales de estimulación cada vez más bajos. A largo plazo, este estado de sensibilización neuroquímica acabaría produciendo fenómenos de excitotoxicidad con cambios morfológicos cerebrales a largo plazo, siendo responsables de los síntomas residuales de la enfermedad.

La psicopatología característica de los pacientes con ERT, según diferentes estudios de investigación, es aquella en la que predominan síntomas negativos/desorganización, depresión, síntomas positivos y hostilidad/tensión considerando, incluso algunos, la disfunción cognitiva o probabilidad de suicidio como fundamentales.

PUNTOS CLAVE

- **En los pacientes que cumplen los criterios de ERT estaría indicado el tratamiento con clozapina, durante al menos 6 meses a dosis de entre 300 y 900 mg/día.**
- **Según los metaanálisis realizados, clozapina es considerada el *gold standar* en la ERT, ya que es más eficaz que otros antipsicóticos sobre los síntomas, tanto positivos como negativos y neurocognitivos, observándose una mejoría clínica significativa, con menor riesgo de recaídas.**
- En determinados pacientes con una respuesta parcial a otros antipsicóticos –una vez descartadas comorbilidades somáticas y psiquiátricas, posibilidad de la asociación con uso de sustancias, mal cumplimiento terapéutico, falta de soporte familiar, pauta de dosificación incorrecta, mala alianza terapéutica, efectos secundarios intolerables y tiempo de tratamiento insuficiente– resulta beneficiosa la asociación de clozapina, ya que se ha sugerido que una combinación del antagonismo 5HT2A como el mantenido con paliperidona junto con un bloqueo D2 sería el patrón ideal de efectos sobre la dopamina.

BIBLIOGRAFÍA

- Armendáriz JE. Clozapina: una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. Ars Pharmaceutica. 2008; 49(2):135-144.
- Lindenmayer JP. Treatment refractory schizophrenia. Psychiatr Q. 2000; 71:373-84.
- Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Lieberman JA, Citrome L, Sheitman B, *et al.* Effects of atypical antipsychotic on the syndromal profile in treatment resistant schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2004; 65:551-56.
- Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, *et al.* Clozapine, olanzapine, risperidone and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. Am J Psychiatry. 2002;159:255-62.

Caso 9

García Ayala L, Gómez Revuelta M

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso de una mujer de dieciséis años de edad que ingresa por primera vez en la Unidad de Psiquiatría Infantil a causa de la aparición de sintomatología de orden psicótico. Se trata de una familia formada por cuatro miembros: ambos progenitores y una hermana de menor edad. La relación de pareja es de segundas nupcias, puesto que el actual marido de la madre de la paciente ya había estado previamente casado con la abuela de la paciente hasta su muerte.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: su madre fue diagnosticada de trastorno bipolar a la edad de veintisiete años y recibió tratamiento en distintas ocasiones con ácido valproico, sales de litio y quetiapina. Un tío materno fue diagnosticado de trastorno bipolar y otro tío materno recibió el diagnóstico de esquizofrenia. La abuela materna fue diagnosticada de esquizofrenia. El abuelo materno padeció posiblemente algún tipo de trastorno mental no especificado.

ENFERMEDAD ACTUAL

La presentación inicial de la sintomatología consistió en un cuadro clínico caracterizado por inquietud psicomotriz y desorganización conductual. Apenas podía conciliar el sueño, se despertaba a altas horas de la madrugada y emprendía actividades que carecían de finalidad como, por ejemplo, desordenar la ropa del armario, cocinar a deshora ingentes cantidades de comida, fugarse del domicilio familiar y errar largas horas sin rumbo fijo.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A medida que iban trascurriendo los días, comenzó a expresar que sentía que no pertenecía a su familia, que sus padres no eran sus verdaderos padres, identificando al mismo tiempo a familiares y conocidos con personas que no lo eran. Todo ello se acompañaba de expansividad, humor disfórico e irritabilidad, llegando en ocasiones a la agresividad verbal y física.

El discurso, inicialmente centrado en dudas hacia su familia, acabo tornándose incoherente con asociaciones laxas, rimas y juegos de palabras.

El cuadro clínico se fue orientando hacia un temple hipertímico con fenómenos de autorreferencialidad, taquilalia, hipersexualidad, ideas delirantes de persecución e incluso de contenido somático.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

RMN sin hallazgos, ECG si hallazgos, analítica de sangre y orina con perfil lipídico y hormonal normales, tóxicos en orina negativos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial recibido fue trastorno esquizofreniforme (aplazado). Debido a las marcadas alteraciones en la esfera afectiva y teniendo en cuenta los antecedentes familiares, se plantea diagnóstico diferencial entre un trastorno afectivo bipolar o trastorno del espectro esquizofrénico.

TRATAMIENTO

Tras varios intentos de tratamiento con aripiprazol y olanzapina hasta dosis de 30 mg/día y 25 mg/día, respectivamente, y un mínimo de sendas cuatro semanas de tratamiento, no se aprecia una mejoría franca de los síntomas y persisten la desorganización conductual junto con el discurso disgregado.

Dada la indicación de clozapina en estos casos refractarios, se instaura el tratamiento realizando una lenta escalada de dosis hasta 200 mg/día. Los síntomas productivos van cediendo, dejando paso a una conducta más organizada y atenuación de la ideación delirante, así como estabilidad del humor y cese de alteraciones conductuales.

Tras dos semanas de tratamiento con clozapina, la paciente comienza a hacer una crítica de la ideación delirante con una conducta más adecuada y se procede, de este modo, al alta con seguimiento en régimen de consultas externas.

Paulatinamente, la paciente se reincorpora a sus rutinas habituales e inicia estudios de módulo superior. Se mantiene con dosis estables de clozapina de 200 mg/día, sin presentar efectos adversos. El rendimiento académico es óptimo y se relaciona adecuadamente con compañeros del curso.Tras dos ensayos terapéuticos con antipsicóticos de distintos grupos (aripiprazol y olanzapina), se optó por administrar clozapina y, de este modo, se logró la resolución plena de la sintomatología, el retorno a su estado basal y a un estado funcional óptimo.

CONCLUSIÓN

La clozapina ha sido un fármaco clave en la historia del tratamiento de la psicosis y sus aportaciones en el tratamiento de la esquizofrenia han sido múltiples. Ha demostrado su superioridad sobre otros antipsicóticos en términos de eficacia y efectividad con un coste-efectividad comparable al aceptado para numerosas intervenciones médicas. Por otro lado, estudios recientes indican que la incidencia y mortalidad asociadas a la agranulocitosis por clozapina serían inferiores a las estimadas en estudios previos y la mortalidad global por clozapina inferior a la asociada a otros antipsicóticos. A pesar de las recomendaciones de las guías clínicas, la clozapina se ha venido empleando con mucha menor frecuencia y más tardíamente de lo recomendado. Los ensayos clínicos comparando la eficacia y efectividad de la clozapina frente a otros antipsicóticos en primeros episodios psicóticos son prácticamente inexistentes.

Las actuales guías clínicas recomiendan que la clozapina debería ser usada tras dos tratamientos adecuados al menos durante cuatro-seis semanas, siendo uno de los antipsicóticos empleados atípico[1]. En el caso que nos atañe, se probaron aripiprazol y olanzapina durante cuatro semanas, sin obtenerse resultados adecuados. A continuación, se ensayó tratamiento con clozapina con excelentes resultados.

A pesar de las recomendaciones de las guías clínicas, clozapina se utiliza en práctica clínica en menor medida y más tardíamente que lo recomendado. Por ejemplo, se ha estimado que en Reino Unido hay 63.000 pacientes con esquizofrenia refractaria pero solo 13.400 toman clozapina y se calcula que la clozapina solo se utiliza en un 14-50% de los casos recomendados. La duración estimada de tiempo de enfermedad previo a la instauración de clozapina oscila entre 9,7 y 15,1 años[2]. La tardía utilización de dicho antipsicótico entraña un peor pronóstico para la enfermedad en términos de recuperación y funcionalidad[3,4].

En el caso clínico que presentamos, nos planteamos la conveniencia y el riesgo-beneficio de iniciar el tratamiento directamente con clozapina en los pacientes con un primer episodio psicótico en relación a las potenciales ventajas en la evolución y en el pronóstico de la enfermedad con esta práctica ante los crecientes datos que apuntan a una menor incidencia de los potenciales efectos adversos del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. NICE. Psychosis and schizophrenia in adults: Treatment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
2. Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapina: a case note review. J Clin Psychiatry. 2003;64:30-4.
3. Lieberman JA, Phillips M, Gu H, Stroup S, Zhang P, Kong L, *et al.* Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapina vs chlorpromazine. Neuropsychopharmacology. 2003;28(5):995-1003.
4. Girgis RR, Philips MR, Li X, Li K, Jiang H, Wu C, *et al.* Clozapine versus chlorpromazine in treatment-naïve first episode schizophrenia: 9 year outcomes of a randomised clinical trial. Br J Psychiatry. 2011 Oct;199(4):281-8.

Caso 10

Moreno Calle T, Caballero Martínez P, Rodríguez Sánchez JM, García Fernández L, Gil López P

DESCRIPCIÓN

A continuación, se presenta el caso de un paciente desde su debut con un primer episodio psicótico y su evolución durante los 6 años siguientes.

En el año 2011, con 18 años de edad, acude al servicio de Urgencias de su hospital de referencia debido a la aparición de alteraciones de conducta en los dos días previos. Se comporta de manera extraña refiriendo que alguien le persigue y mencionando ideas auto y heteroagresivas. En estas condiciones, le encuentran en la cama con una navaja en la mano y "como bloqueado" por lo que consulta e ingresa de forma urgente e involuntaria.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: soltero. Padres separados. Vive con su madre y su hermana, un año mayor que él. No estudia ni trabaja, no completó la enseñanza secundaria obligatoria. Mal funcionamiento premórbido, muy escasos contactos con pares o con red social fuera de su familia nuclear con ajuste psicosocial deficitario.

Antecedentes familiares: antecedentes de trastornos psicóticos crónicos en familiares de segundo grado, tanto por rama paterna como materna. Padre policonsumidor de tóxicos, sin poderse descartar la presencia de otro trastorno comórbido. No tiene contacto con el paciente o el resto de la familia desde hace años.

Antecedentes médico-quirúrgicos: sin interés.

Hábitos tóxicos: fumador de 1 paquete de tabaco al día. Consumo ocasional de cannabis y anfetaminas.

Antecedentes psiquiátricos: descrito como infantil e inmaduro. Retraído y con dificultades de socialización. Desde niño muestra tendencia a quedarse absorto. En la adolescencia consultó con Psicología de forma privada por bajo rendimiento académico.

Duración de la enfermedad y de la psicosis sin tratar: aunque las alteraciones conductuales aparecieron dos días antes de su ingreso, llevaba meses con síntomas positivos atenuados y más de un año con sintomatología prodrómica.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En el servicio de Urgencias: consciente. Perplejo. Responde de forma parca y monosilábica. Suspicaz e hiperalerta. Bloqueos de pensamiento. Cree que "le vigilan desde la cámara" del despacho y trata de salir. Una vez en planta: vigil, abordable. Mirada fija, perdida. Temeroso. Inhibición psicomotriz, perplejidad. Discurso parco, respuestas breves y retardadas. Afirma sentirse sumamente angustiado por vivencias de alusión y persecutorias que le han acompañado los últimos días y que relaciona con hechos de su biografía. Admite ideación auto/heterolítica.

Primera consulta ambulatoria tras el alta: consciente y orientado. Contacto ocular excesivamente aumentado. Rigidez, enlentecimiento psicomotor con aumento de latencia de respuestas, hipomimia. Persiste cierta perplejidad. Bloqueos de pensamiento. Reconoce ideación delirante autorreferencial y de perjuicio. Hipotimia sin variaciones circadianas. Sueño y apetito controlados con el tratamiento actual. Ideación autolítica no estructurada. Rigidez en rueda dentada y clínica parkinsoniana. Parcial *insight*.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Al ingreso: RMN cerebral, analítica completa y ECG sin alteraciones reseñables.
- Tras el inicio de clozapina: hemogramas semanales seriados las primeras 18 semanas, posteriormente hemogramas mensuales: dentro del rango de normalidad.

Analítica completa semestral: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperuricemia posteriormente resueltas.

Niveles de clozapina seriados: dentro de los rangos recomendados por el laboratorio de referencia hasta noviembre 2015 (75 mg/día).

ECG anuales: dentro de la normalidad.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico inicial en el ingreso fue de trastorno esquizofreniforme.

TRATAMIENTO

Se inició tratamiento neuroléptico con risperidona hasta 9 mg/día. Fue preciso disminuir la dosis de risperidona por la aparición de extrapiramidalismos de intensidad moderada-severa. Tras el alta hospitalaria, fue remitido a un equipo multidisciplinar de asistencia a primeros episodios de psicosis.

A pesar de ir tomando conciencia de enfermedad de forma progresiva, presentaba dificultades de tolerancia al tratamiento con risperidona y persistía la sintomatología productiva, apareciendo además sintomatología compatible con una depresión postpsicótica, por lo que se añadió escitalopram a su tratamiento. Ante las dificultades de tolerancia al tratamiento neuroléptico, se modificó el mismo a paliperidona con mejor tolerancia, pero de nuevo sin respuesta terapéutica favorable.

En noviembre de 2011, tras 4 meses de tratamiento, ante la ausencia de mejoría fue remitido a la Unidad de Tratamiento Intensivo de la Psicosis (UTIP), un dispositivo regional para tratamiento intensivo en régimen de Hospital de Día de Primeros Episodios de Psicosis; recibiendo atención psiquiátrica y psicológica de manera intensiva, tanto en abordaje individual como grupal. Se modificó el diagnóstico a esquizofrenia, dada la persistencia de la sintomatología productiva a pesar de tener un buen cumplimiento del tratamiento, la aparición de sintomatología negativa y la abstinencia en el consumo de tóxicos.

Durante su estancia en UTIP, se cambió el tratamiento a olanzapina, de nuevo sin respuesta. Al considerar que presentaba resistencia a varios antipsicóticos atípicos se cambió el tratamiento a clozapina hasta 300 mg/día en monoterapia. A lo largo del seguimiento se constata una notable mejoría respecto al estado en que inició tratamiento, con una remisión completa de los síntomas productivos y cierta recuperación funcional, retomando actividad académica (módulo de hostelería) con dificultades. Mantenía contacto ocasional con un amigo, por lo que al cabo de 5 meses retoma el seguimiento ambulatorio.

Sin embargo, a pesar de la respuesta favorable a clozapina presenta intensa sintomatología negativa con aplanamiento afectivo, abulia, tendencia al aislamiento, así como importante sedación, sialorrea y efectos secundarios metabólicos con obesidad (aumento ponderal de 25 kg tras el inicio de clozapina), cumpliendo criterios ATP III de síndrome metabólico[1] (aumento del perímetro abdominal, elevación de triglicéridos séricos, descenso de colesterol HDL).

A lo largo del seguimiento ambulatorio con un equipo multidisciplinar, se realiza un plan de activación progresiva, trabajando habilidades de socialización y facilitando el proceso de autonomía y asunción gradual de responsabilidades, monitorizando la salud física e incorporando al paciente a un programa de control de peso. Se realiza intervención familiar, tanto individual como grupal, para intervención psicoeducativa y abordaje

de la emoción expresada, al detectar un elevado hipercriticismo e hiperprotección en su medio familiar. A nivel farmacológico se va administrando menor dosis de clozapina de forma progresiva, disminuyendo la sedación, la sialorrea y normalizándose de forma progresiva los parámetros metabólicos.

El paciente retoma la actividad deportiva grupal (rugby) y mejora su socialización, consiguiendo integrarse con un grupo de pares. A nivel académico, los rendimientos iniciales son pobres, pero van mejorando de forma progresiva, al tiempo que mejora la sedación y el paciente refiere mejoría cognitiva subjetiva. No obstante, desde el centro académico le informan de que su ritmo de trabajo es incompatible con los requerimientos de su ocupación.

Al cumplir los dos años de tratamiento, el paciente continúa sin presentar clínica productiva y va mejorando lentamente la clínica negativa, así como su funcionamiento psicosocial. Los niveles de clozapina se mantienen dentro del rango terapéutico recomendado por el laboratorio de referencia y en ese momento la dosis diaria de clozapina es de 175 mg/día, disminuyéndose a 150 mg/día.

El paciente manifiesta su deseo de bajar y, posteriormente, retirar el tratamiento, principalmente por el aumento de peso, a pesar de manifestar su temor a la recaída, por lo que se va disminuyendo la dosis de forma muy progresiva a un ritmo aproximado de 25 mg cada 7 meses en relación con el estado clínico y estresores ambientales. A partir de la dosis de 125 mg/día, el paciente presenta una mejoría marcada en su funcionamiento, en cotas superiores a su funcionamiento premórbido, alcanzando la recuperación sintomática y funcional tanto a nivel de rendimiento académico y laboral como a nivel social. El paciente es capaz de socializarse con normalidad, terminar sus estudios, las prácticas, cursar otros dos módulos superiores relacionados con la hostelería con mucho mejor desempeño y trabajar posteriormente en puestos cualificados, manteniéndose libre de síntomas productivos y negativos y desapareciendo los problemas de tolerancia. Presenta disminución ponderal progresiva hasta recuperar peso premórbido.

En diciembre de 2016, tras más de 5 años de tratamiento y haber presentado un único episodio, encontrándose estable con 25 mg/día de clozapina, plantea la posibilidad de ensayar la retirada completa del tratamiento, siendo preciso reintroducir 25 mg/día de clozapina dos semanas después por la aparición de insomnio, sensación de extrañeza, ansiedad y cierta suspicacia que el paciente reconoce como señales de alarma de recaída. Desde la reintroducción del tratamiento se mantiene de nuevo asintomático, mostrándose de acuerdo en continuar con el tratamiento de forma indefinida.

CONCLUSIÓN

Este es un caso ilustrativo de la eficacia de clozapina en casos de resistencia a otros antipsicóticos, incluso en el primer episodio. Se trata de un paciente en el que los datos iniciales (edad de inicio, carga familiar, funcionamiento premórbido, duración de la enfermedad sin tratar, respuesta a tratamiento...) orientaban hacia un pronóstico negativo, al contrario de lo observado durante el seguimiento posterior. No obstante, de acuerdo con la literatura, clozapina en fases iniciales está infrautilizada, con un tiempo medio de evolución hasta inicio de clozapina de más de 6 años y la utilización de más de 4 antipsicóticos previamente, con un empeoramiento del curso y del pronóstico del trastorno[2].

Existen controversias acerca de la duración de tratamiento recomendada tras un primer episodio psicótico, especialmente en casos resistentes, episodios muy graves o en los que hayan existido conductas de riesgo. Diversos consensos recomiendan mantener el tratamiento durante 1-2 años tras el primer episodio[3]. Pero los estudios muestran resultados dispares: en distintos ensayos se describe un elevado riesgo de recaídas tras la retirada del tratamiento después de 1 o 2 años[4,5] (datos del 80-98% de recaídas, incremento del riesgo de recaída 5 veces...). Sin embargo, en seguimiento a 5 años durante un ensayo clínico[6] en el que un grupo de pacientes continuó con la misma dosis de antipsicótico, mientras que en el otro grupo se disminuyó o retiró la dosis de tratamiento, se evidenció que los resultados a largo plazo eran favorables a este segundo grupo, tanto a nivel de recaídas como en dosis de tratamiento y pronóstico funcional. Se han planteado numerosas interpretaciones de estos hallazgos, pero la conclusión principal es que la reducción de dosis es una opción posible en primeros episodios de psicosis[7].

A nivel clínico, en muchos casos es difícil conseguir mantener la adherencia, especialmente tras un único episodio. El ajuste del tratamiento a la dosis mínima eficaz también puede resultar complejo. En el caso de clozapina está bien establecida la dosis máxima recomendada y la literatura indica que es probable que exista respuesta con dosis entre 150 y 900 mg/día, con dosis medias alrededor de 450 mg/día[7,8] sin haber recomendaciones claras sobre las dosis mínimas. Aun así ,en primeros episodios de psicosis aparecen con facilidad mayores problemas de tolerancia y presentan, por lo general, una mejor respuesta con dosis menores de tratamiento. Ante las dificultades de disminución de dosis se han planteado algunos algoritmos, como la propuesta del equipo del Maudsley de manejo de clozapina en función de los niveles plasmáticos, la respuesta clínica y la tolerabilidad. De acuerdo con esta propuesta, aunque las concentraciones plasmáticas estén por debajo de lo recomendado, si el ajuste clínico es adecuado se plantea la conveniencia de no modificar el tratamiento o incluso continuar disminuyéndolo si la tolerancia al mismo fuese mala[7]. Recientemente se ha publicado una revisión Cochrane sobre la dosis de clozapina en esquizofrenia[9] en la que se remarca que a pesar de la ausencia de suficientes datos fiables basados en la evidencia de acuerdo a la información disponible, las dosis muy bajas (hasta 149 mg/día) y bajas (150-300 mg/día) podrían tener menos efectos secundarios (ganancia de peso, sedación, sialorrea, alteración de parámetros metabólicos...) que las dosis estándar (301-600 mg/día), sin producir empeoramiento del estado mental. Por último, resaltar la importancia de incorporar el tratamiento farmacológico dentro de un plan integral de atención al paciente y familiares centrado en la recuperación del mismo de acuerdo con lo planteado en distintas guías internacionales[10].

BIBLIOGRAFÍA

1. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97.
2. Doyle R, Behan C, O'Keeffe D, Masterson S, Kinsella A, Kelly A, *et al.* Clozapine Use in a Cohort of First-Episode Psychosis. J Clin Psychopharmacol. 2017;37(5):512-517.
3. Nixon L, Perkins D, Calmes C. American Psychiatric Association. Guideline Watch (september 2009): Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Schizophrenia. 2009. Disponible en:https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/schizophrenia-watch.pdf (accedido abril 2018).
4. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, *et al.* Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. Am J Psychiatry. 2001;158(11):1835-42.
5. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, *et al.* Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(3):241-7.
6. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. JAMA Psychiatry. 2013;70(9):913-20.
7. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th edition. Wiley. 2015. ISBN 978-1-118-75460-3.
8. Stahl S. Guía del Prescriptor. 3ª edición. Grupo Aula Médica. 2010. ISBN 978-84-7885-503-2.
9. Subramanian S, Völlm BA, Huband N. Clozapine dose for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 14;6:CD009555. doi: 10.1002/14651858.CD009555.pub2.
10. NICE Guidelines. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. Clinical guideline [CG178] Published date: February 2014 Last updated: March 2014. Available at: https://www.nice.org.uk/guidance/cg178 (accedido abril 2018).

2. CLOZAPINA Y EMBARAZO

Caso 1

Vicente García J

Ante la imposibilidad de realizar estudios controlados en pacientes embarazadas por obvios motivos éticos, la información disponible proviene de los estudios en animales, de comunicaciones de casos clínicos, y de forma más protocolizada, de los diferentes registros teratológicos que se llevan a cabo por parte de las diferentes agencias de cada país.

Estudios realizados tanto en animales como en humanos, demuestran que los antipsicóticos en general atraviesan la barrera fetoplacentaria, aunque lo hacen en cantidades diferentes dependiendo de las condiciones farmacocinéticas. En general, la información registrada no parece apuntar a que exista mayor riesgo teratogénico con antipsicóticos atípicos, la información disponible sugiere que existe mayor riesgo de complicaciones metabólicas para la madre durante el embarazo, así como de complicaciones neonatales.

Por otra parte, no puede obviarse el hecho de que padecer una esquizofrenia puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo, de parto prematuro, retraso de crecimiento intrauterino, así como la probabilidad de padecer malformaciones congénitas (de forma inespecífica). Probablemente, este riesgo pueda deberse a una conjunción de factores genéticos predisponentes y a un aumento del riesgo de abuso de tabaco, alcohol y otras drogas; así como un déficit de cuidados prenatales en pacientes que padecen la enfermedad.

En concreto, la información disponible acerca del uso de clozapina durante el embarazo no es concluyente, pero analizando los datos globales no parece existir riesgo de teratogenicidad. Aunque existen comunicaciones de casos aislados de asociación con malformaciones, los estudios en animales no lo corroboran y no se ha podido asociar a un tipo determinado de malformación constante en los diferentes casos. La información parece más concluyente en cuanto a la posibilidad de producir alteraciones

metabólicas (diabetes gestacional, macrocefalia). De la misma manera, deben efectuarse los controles hematológicos reglamentarios, tanto en la madre como en el feto al nacimiento.

DESCRIPCIÓN

Paciente con antecedentes psiquiátricos filiados desde el año 1998 (21 años), que fue atendida por primera vez por un cuadro caracterizado por ideas sobrevaloradas de carácter celotípico, ideas de referencia y de perjuicio vagas, que aparecen en un contexto relacional extraño y en relación con consumo esporádico de tóxicos (cannabinoides, LSD de forma ocasional).

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: mujer de 40 años, es la mayor de dos hermanas. Convivencia en domicilio familiar. Estudios primarios, luego trabajó parcialmente en negocio familiar.

Antecedentes familiares: madre con rasgos de personalidad de apariencia esquizotípica, padre con rasgos paranoides y abuso de alcohol.

Antecedentes psiquiátricos: se pierde el seguimiento hasta 6 años después. Primer ingreso en Unidad de Agudos en diciembre de 2004, presentando sintomatología psicótica positiva. con ideas delirantes de perjuicio, persecución. percepciones extrañas, sensación de extrañeza, presentando delirios de sustitución o del doble, (síndrome de Capgras). Marcada desorganización de pensamiento y conductual, discurso con neologismos, apariencia extravagante, conductas extrañas, apragmatismo.

Tratamiento agudo con risperidona (6 mg/día) y olanzapina (hasta 40 mg/día), que se fue disminuyendo hasta suprimirla por sedación. Tratamiento de mantenimiento al alta con risperidona, presentando hiperprolactinemia con amenorrea, sin galactorrea (PRL: 174 U/l), por lo que se sustituye tratamiento por aripiprazol (20 mg/día).

Presenta nuevo ingreso por reagudización en 2008, sustituyéndose inicialmente la medicación por paliperidona (hasta 12 mg/día), presentando nueva elevación de PRL. Se sustituye por clozapina (200 mg/día), manteniéndose estable, normalizándose niveles hormonales y menstruación. En 2010 comunica embarazo accidental, comunicando su deseo de gestación, apoyado por familiares. Se recomienda reducción de dosis hasta 50 mg/12 h; así como realizar ecografías pertinentes (15 semanas de gestación), en la que se informa la correcta evolución de la gestación, con feto sano, sin malformaciones y ritmo de crecimiento normal. Se realiza vigilancia y monitorización de riesgo metabólico y hematológico de la paciente durante el embarazo. Presenta hiperglucemias (hasta 212 mg/l), en control por Endocrinología.

A la 20 semana de gestación, se objetiva empeoramiento de síntomas psicóticos positivos y desorganización, por lo que, valorado riesgo / beneficio, volvemos a dosis previas (200 mg/día) hasta final de gestación.

A los 7 meses de gestación, presenta parto eutócico, sin complicaciones. Recién nacida de bajo peso (ligero), con seguimiento preventivo neonatal, recuperando peso hasta percentiles normales, siendo dada de alta con peso normal. No se apreciaron signos de abstinencia o discontinuación en la recién nacida, ni otras alteraciones. Se suprime lactancia materna.

Posterior seguimiento de la niña (hasta 6 años de edad): crecimiento normal, sin apreciarse alteraciones morfológicas, conductuales. CI normal. Inicia escolarización con resultados dentro de la media para la edad. No se han detectado alteraciones psicopatológicas que sugieran síntomas psicóticos u otras alteraciones psiquiátricas de inicio en la infancia y hasta la fecha.

Tras el parto, la paciente tampoco presentó síntomas de psicosis puerperal, ni alteraciones afectivas relevantes. Posteriormente, ha presentado dos episodios agudos con hospitalizaciones (2013 y 2016), motivados en ambos casos por abandonos completos o parciales del tratamiento. Entre los mismos, ha presentado una evolución estable, aunque persisten síntomas residuales, principalmente negativos (abulia, alogia).

El manejo y atención familiar es adecuado, atendiendo a su hija, aunque se manifiestan sus alteraciones afectivas (aplanamiento) en la interacción materno-filial.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

En la actualidad la paciente se encuentra estable, no presenta síntomas positivos (ideación delirante ni alteraciones sensoperceptivas). Presenta moderada desorganización cognitiva y conductual, ideas extravagantes dentro de corrientes "contraculturales", asociaciones algo laxas, introduciendo en algunas ocasiones neologismos en el discurso, o palabras con sentidos inadecuados.

Sintomatología negativa manifiesta en ligera apatía, aplanamiento afectivo. No se objetivan otras alteraciones relevantes a nivel afectivo. Ritmos biológicos conservados.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Se plantea el diagnóstico diferencial inicial, dentro de los síntomas de inicio de la esquizofrenia y rasgos previos de personalidad, de carácter esquizotípico. Con frecuencia, síntomas atenuados o menores pueden ser interpretados como rasgos de personalidad previos, sobre todo en el contexto familiar y cultural de la paciente. Se discute si los rasgos atribuidos a sus familiares no podrían ser considerados como síntomas del espectro de la esquizofrenia.

Inicialmente se planteó la posibilidad de una psicosis tóxica, inducida por el consumo esporádico de cannabinoides y alucinógenos, pero el cuadro ha persistido tras el abandono de dicho consumo, produciéndose un curso deteriorante, con síntomas de primer orden que orientan al diagnóstico de esquizofrenia, predominando la dimensión sintomática desorganizada.

TRATAMIENTO

En la actualidad, sigue tratamiento con dosis de 400 mg/día de clozapina. No ha vuelto a presentar alteraciones del metabolismo de la glucemia, realizando los controles hematológicos mensuales pertinentes sin alteraciones.

CONCLUSIÓN

El interés del caso radica, obviamente, en el manejo de múltiples complicaciones que suceden en relación con la gestación y aporta experiencia sobre el uso de clozapina en el embarazo, valorando las cuestiones éticas que se desprenden del mismo. No existe ningún antipsicótico aprobado para su uso durante el embarazo.

En cuanto a este caso concreto, debemos considerar la gravedad de la sintomatología que sufría la paciente, que presenta una sintomatología predominantemente desorganizada, con grave repercusión sobre la capacidad de autocuidado, alimentación, higiene, afectando negativamente sobre los cuidados gestacionales. capacidad para realizar los controles y pruebas ginecológicos, etc. En ocasiones, la paciente ha presentado conductas apragmáticas, absurdas, con riesgo físico para ella misma y para el feto.

Al conocerse el embarazo no planificado, se realizó consulta con el servicio de Información Telefónica sobre Riesgo Teratológico (SITTE), recomendándose dosis mínimas eficaces. La reducción de la dosis repercutió negativamente en el control sintomático, por lo que, valorando riesgo / beneficio, se decidió de forma consensuada con la paciente y familiares ajustar de nuevo a dosis previas.

Durante el segundo trimestre presentó hiperglucemias (sin antecedentes previos de diabetes), siendo controlada en todo momento por el servicio de Endocrinología. Dichas hiperglucemias se normalizaron tras el parto. El parto fue eutócico, aunque ligeramente pretérmino, circunstancia que se ha relacionado con el uso del tratamiento en el tercer trimestre. Se retiró la lactancia por el elevado paso a leche materna que puede presentar clozapina. Los pediatras no observaron ningún síntoma de retirada ni de intoxicación, con pruebas neonatales normales para recién nacido

pretérmino.

Posteriormente, la ganancia ponderal fue normal y la niña no ha sufrido ninguna alteración metabólica, ni alteraciones en el crecimiento. No se han detectado anomalías de ningún tipo, siendo el CI normal y no ha presentado alteraciones de comportamiento.

Además de aportar datos de seguridad sobre el uso de clozapina durante el embarazo este caso plantea un dilema ético-legal sobre la capacidad legal. Las decisiones relativas al embarazo deben ser tomadas por los padres, siempre con la información adecuada de los diferentes profesionales. Esta cuestión se complica cuando hablamos de pacientes con trastornos psicóticos, cuya capacidad en momentos agudos de la enfermedad puede estar muy limitada. La incertidumbre es mayor en los pacientes que presentan déficits cognitivos importantes, quienes pueden tener severamente afectada la capacidad de comprensión de la información. En el caso concreto, se informó en varias ocasiones, tanto a la paciente como a su pareja, así como a los progenitores consensuando las decisiones a nivel familiar.

BIBLIOGRAFÍA

- Mc Kenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, *et al.* Pregnancy outcome of women using atypical antipsichotic drugs: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry 2005; 66(4): 444-9.
- Reis M, Källen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy an delivery outcome. J Clin Psychopharmacol 2008; 28(3): 279-88.
- Vigod S, Gomes T, Wilton AS, Taylor VH, Ray JG. Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study. BMJ 2015; 350: h2298.
- Zardoya Mateo MJ, Medrano Albéniz J, Pacheco Yáñez L (eds.). Uso de Psicofármacos durante el embarazo y la lactancia. Capítulo 8 (págs. 144-151).

Caso 2

Martínez Hinojosa C, Vela Sánchez B, Padilla Lucas I

DESCRIPCIÓN

Paciente que acude a Urgencias derivada por su MAP por presentar alteraciones conductuales e ideación delirante de difícil contención en el centro de acogida donde se encontraba residiendo.

La paciente tiene escaso o nulo apoyo familiar.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: gestante de 24 semanas. Tiene una hija de 19 años, dada en adopción a los 8 por retirada.

Antecedentes médicos: exconsumidora de tóxicos hace años.

Antecedentes familiares: no referidos.

Antecedentes psiquiátricos: diagnosticada en la actualidad de "esquizofrenia paranoide episódica con defecto progresivo". En seguimiento desde 2009 a 2013 en USMC rural de la provincia, con diagnóstico de "trastorno esquizoafectivo" y tratamiento con olanzapina. Posteriormente, mantuvo seguimiento en USMC en medio urbano por cambio de domicilio, con diagnóstico de "trastorno psicótico n.e" siguiendo tratamiento con olanzapina y fluvoxamina y, posteriormente, con quetiapina y sertralina.

Volvió a realizar seguimiento en USMC rural a partir de octubre de 2015, previsiblemente por nuevo cambio de domicilio. Al poco tiempo, nuevo traslado a Málaga, donde toma contacto con PISMES (Programa Intervención Salud Mental y Exclusión Social), cuyo Centro referente es el Hospital Civil llegando a disponer de un recurso asistencial FAISEM en modalidad de piso compartido. Se estableció como último juicio clínico el de esquizofrenia paranoide episódica con defecto progresivo.

Cinco ingresos previos, el primero en mayo de 2006, en el que no figura información clínica, los 4 últimos ingresos (2 de agosto de 2015 y julio de 2016, en septiembre de 2016 en Málaga, último en marzo del 2017 en nuestra Unidad) con clínica similar al episodio actual. Habitualmente, la precipitación de dichas descompensaciones está en relación a vínculos sentimentales disfuncionales y estilo de vida marginal en la calle. Tras el último ingreso, es derivada a la ONG por no disponer de lugar de residencia ni apoyo familiar alguno.

El tratamiento psicofarmacológico previo al ingreso: risperidona 6 mg 0-0-1, olanzapina 10 mg 0-0-2 y clonazepam 2 mg. La paciente admitió nula toma de tratamiento desde hace meses. Ensayos previos con ziprasidona, aripiprazol, quetiapina y asenapina.

ENFERMEDAD ACTUAL

Avisan desde la ONG a nuestra trabajadora social de la situación de la paciente. Al parecer no toma la medicación, se encuentra descompensada con alteraciones de conducta, actitudes de escucha, ideación delirante desde hace semanas, con carácter creciente, siendo imposible la contención. Acude a Urgencias con un p10 de su médico de cabecera describiendo la situación mencionada. Tras ser valorada en Urgencias por psiquiatra de guardia, teniendo en cuenta el estado de desamparo de la paciente, en estado gestante, se propone ingreso para contención de situación de riesgo y reabordaje psicofarmacológico.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente y orientada en tiempo, espacio y persona. Tranquila, colaboradora, si bien en algún momento sale de la consulta de Urgencias con la intención de fugarse por presentar distimia de miedo. Contacto psicótico. Es difícil la comunicación con ella por el predominio de alteraciones sensoperceptivas que presenta (auditivas y visuales), actitudes de escucha, soliloquios murmurados, sonrisa heboide...en algún momento verbaliza que "tiene que ir a Málaga para ver a un hombre". Al acercarme a ella, me toca la mano y la cabeza, realizando movimientos estereotipados. Nula conciencia de enfermedad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Analítica general: parámetros dentro de la normalidad.

Interconsulta a Ginecología: el crecimiento fetal es acorde a la semana de gestación. El examen ecográfico detallado de la anatomía fetal no muestra ningun defecto morfológico ni marcadores ecográficos de cromosomopatía. El estudio Doppler de las arterias uterinas presenta un índice de pulsatilidad medio normal.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Principal: esquizofrenia paranoide episódica con defecto progresivo. F20.1.

Secundarios: gestante de 28 semanas.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Al inicio del ingreso presentó un episodio de heteroagresividad hacia la madre en una visita, al parecer en un contexto psicótico con interpretaciones delirantes hacia el móvil de la madre. Se observa al inicio ideación delirante místico-religiosa vagamente estructurada "estoy aquí para ayudaros", "estoy en el cuerpo de Jesús"... alucinaciones auditivas, bloqueos del pensamiento, y actitudes de escucha. La paciente refiere que abandonó la medicación porque no recordaba cómo debía tomarla.

Apreciando el recorrido de neurolépticos a sus espaldas, se optó por iniciar tratamiento con clozapina, de modo que, a la dosis de 300 mg, la semiología positiva remite con rapidez, persistiendo alucinaciones auditivas en tercera persona (que identifica como la voz de un hombre), egosintónicas y con escasa repercusión emocional, pues según refiere es una voz que le da "ánimos" y le dice "cosas bonitas".

A nivel psicopatológico, destaca en un primer plano el contacto heboide, con sonrisa pueril, lenguaje parco, hipofonía, semiología defectual que se hace especialmente evidente en actividades simples y cotidianas (en el autocuidado, memoria a corto y medio plazo, dificultad en una mínima compresión sencilla, etc.), afectando gravemente a las funciones cognitivas.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg 0-0-1, clozapina 100 mg 0-0-1, clonazepam 2 mg 0-0-1.

CONCLUSIÓN

En ocasiones, erróneamente se asocia clozapina con alto riesgo de teratogenicidad, pero según la FDA clozapina corresponde con categoría B. Importante a tener en cuenta viendo que la mayoría de neurolépticos se hallan categorizados en C e incluso algunos en D.

El caso actual, resulta un claro ejemplo en el que clozapina actúa con eficacia en casos de esquizofrenia refractaria, también en pacientes gestantes. Al replegar la sintomatología psicótica, se pudo trabajar con la paciente la adherencia al tratamiento, la necesidad de vinculación con los dispositivos de Salud Mental y afianzar la imprescindible presencia en el recurso asistencial como principales piedras angulares, sobre las que pivotar la fase de mantenimiento y prevención de recaídas.

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez E, Montero I. Tratamiento de la esquizofrenia. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C (eds.). Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica). 2005.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Washington: American Psychiatric Press. 1997.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of psychiatric disorders. Compendium 2002. Washington. 2002.
- García-Ribera Condor C, Rojas Aguilar A, Rodríguez Martínez A. Antipsicóticos. En: Vallejo Ruiloba J, Leal Cercós C, eds. Tratado de psiquiatría. Barcelona: Psiquiatría Editores (Ars Medica). 2005.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first episode schizophrenia. Am J Psychiatry. 2000; 157(4):514-20.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia. 1998.
- Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español de expertos para recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia. 2000. Disponible en: http://www.p3-info.es/PDF/SEP.pdf (accedido abril 2018).

3. CLOZAPINA EN ESQUIZOFRENIA ASOCIADA A OTRAS COMPLICACIONES

Caso 1

Fernández Monge M, Torrecilla Olavarrieta R, Báez Amuedo N

DESCRIPCIÓN

Mujer de 52 años que inicia atención especializada a los 25 años por presentar, en aquel momento, sintomatología afectiva variable, desde la tristeza a la irritabilidad, con importante componente ansioso.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: madre diagnosticada de Parkinson. Ambos padres fallecidos.

Antecedentes médicos: sin interés.

Antecedentes psiquiátricos: la paciente ha logrado mantener una actividad laboral adecuada pese a presentar desde hace años desconfianza hacia las personas que la rodean, sospecha que los compañeros de trabajo la critican. Frecuentemente, ha presentado elevado nivel de ansiedad que deriva en episodios de autoagresividad, llegando a golpearse. Ha referido escuchar voces dentro de su cabeza, aunque realiza crítica parcial, así como olores extraños y sensaciones corporales bizarras.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

A la exploración psicopatológica presenta sintomatología paranoide, desconfianza e irritabilidad. Ansiedad en forma de crisis que llegan a tener repercusión conductual con conductas autoagresivas. Interpretaciones delirantes y autorreferencias. Alucinaciones olfativas, cenestésicas y auditivas. Bloqueos del pensamiento y dificultad en la fijación de los contenidos con repercusión a nivel de memoria inmediata y reciente. No ideación autolítica. Juicio de realidad parcialmente distorsionado.

Exploración física anodina.

Se realizaron las pruebas complementarias pertinentes que descartaron patología orgánica.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

La clínica hacía pensar en la posibilidad de un trastorno psicótico de tipo afectivo tal como trastorno bipolar o trastorno esquizoafectivo, pero por la evolución del proceso y los contenidos delirantes se pudo constatar el diagnóstico de esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Durante años se ensayaron múltiples alternativas farmacológicas, como risperidona o aripiprazol, con escasa respuesta clínica. Debido a la ausencia de respuesta a antipsicóticos, se inicia tratamiento con pauta progresiva de clozapina hasta alcanzar dosis de 150 mg/24 h. La respuesta inicial fue de mejoría sobre la ansiedad y regulación del sueño a los pocos días de iniciar el tratamiento.

Se incorpora a su trabajo al disminuir la presión de la actividad paranoide y alucinatoria y, tras dos meses de tratamiento, la paciente mantiene una actividad diaria totalmente normalizada. Progresivamente mejora la autonomía de la paciente y va ampliando su círculo social y se integra en viajes y actividades grupales.

Se realizaron analíticas de control con resultados dentro de la normalidad y niveles de clozapina 487 ng/ml. Después de un año de tratamiento con clozapina, la evolución ha sido muy favorable, remitiendo la sintomatología psicótica y recuperando la funcionalidad, aunque son evidentes los síntomas derivados de su enfermedad a nivel cognitivo.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con clozapina está indicado en pacientes con esquizofrenia resistente a tratamiento. Esto hace que la paciente tuviera que probar diversos antipsicóticos durante años sin respuesta sobre sus síntomas, para posteriormente poder contemplar la alternativa terapéutica de clozapina. Con ello, se ha producido una demora en la estabilización clínica de la paciente, con el consiguiente deterioro que es objetivable en el momento actual.

Se trata de una paciente con un alto rendimiento que ha conseguido normalizar su funcionamiento cotidiano. No obstante, recientes estudios orientan que los antipsicóticos podrían modificar el curso deteriorante de la esquizofrenia, teniendo en cuenta que cuanto mayor es la duración de los síntomas psicóticos y el período de tiempo sin recibir tratamiento, se asocian a un peor pronóstico y a un curso progresivamente más deteriorante. Por todo ello, cabe reflexionar sobre el empleo de clozapina entre las primeras líneas terapéuticas en lugar de que se produzca una larga demora en la estabilización clínica del paciente con el consiguiente deterioro asociado a ello.

BIBLIOGRAFÍA

- Tajima K, Fernández H, López-Ibor JJ, Carrasco JL, Díaz-Marsá M. Tratamientos para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. Actas Españolas de Psiquiatria 2009;37(6):330-342.

Caso 2

Serón Luna JM, Gutiérrez Rodríguez R

DESCRIPCIÓN

Se trata de un paciente varón de 52 años, con esquizofrenia paranoide desde los 19 años, con sintomatología paranoide que requiere un ingreso hospitalario durante dos años.

ANTECEDENTES

Antecedentes médicos: estudio analítico de hepatopatía crónica de larga data, no bebe alcohol. A pesar de la hepatopatía, sigue con clozapina tras valorar riesgo-beneficio por la gravedad, tanto de los síntomas, como el sufrimiento pasado en los innumerables ingresos.

Colecistectomizado. Como pruebas relevantes, colestasis disociada marcada (GPT 55 U, GOT 98 U, GGT 593 U, FA 164, bilirrubina total normal); fibroscan patológico F3 (SN: 11,0 kPa - IQR: 1,2 kPa - mediciones: 10/10) -hepatopatía avanzada-. No datos de cirrosis establecida o hipertensión portal. Atribuida clásicamente a clozapina, aunque en estudio, ingresa en nuestra Unidad para reajuste farmacológico por la hepatopatía, de forma controlada, además de aumento de angustia reactivo a alta en Unidad de Rehabilitación de Área por mejoría, donde viene haciendo seguimiento desde hace varios años.

Mientras es estudiado por Digestivo, se le comienza a reducir clozapina y aumentar amisulprida. En principio tolerando bien, comienza con alteraciones del contenido del pensamiento que hace años no tenía y aumento de la angustia e insomnio.

Antecedentes psiquiátricos: el paciente llega a recibir terapia electroconvulsiva, siendo muy traumático y con mala respuesta. Desde entonces pierde amistades, abandona estudios y se reduce de forma llamativa su nivel de actividades. Vuelve a ingresar en repetidas ocasiones, muy numerosas, con empeoramiento clínico relevante a partir del fallecimiento de su madre en 1999.

En 2004 ingresa en Comunidad Terapéutica, introduciéndose clozapina en dicho dispositivo dada la refractariedad a todo tipo de tratamiento. El paciente muestra muy buena evolución desde entonces y sin precisar ingresos, a pesar de persistir la sintomatología productiva de forma crónica.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Consciente, orientado, colaborador, abordable. Alteraciones sensoperceptivas auditivas de carácter crónico con escasa repercusión afectiva. Ideación delirante de perjuicio. No alteraciones del sueño. Malestar psíquico inespecífico “me encuentro mal de lo psíquico, pero no sé explicarle”. Ánimo bajo.

Durante el ingreso, aparecen trastornos del pensamiento (dinosaurios, reyes que tienen que ver con su familia, reencarnaciones) e insomnio. Al alta, de nuevo estabilizado, con su sintomatología productiva crónica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Colestasis disociada marcada (GPT 55 U, GOT 98 U, GGT 593 U, FA 164, bilirrubina total normal); fibroscan patológico F3 (SN: 11,0 kPa - IQR: 1,2 kPa - mediciones: 10/10) -hepatopatía avanzada-. No datos de cirrosis establecida o hipertensión portal. Al alta, enzimas hepáticas en descenso.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide continua.

Colestasis disociada en paciente colecistectomizado, sin dolor abdominal y con fibroscan F3 patológico. Papilitis fibrosa *vs.* dilatación hiliar postcolecistectomía.

TRATAMIENTO

Consultando historia en papel, se descubre que la introducción de clozapina es posterior a la aparición de alteraciones hepáticas. Por parte de Digestivo, se le realiza un estudio analítico completo (alfa1antitripsina, ceruloplasmina, ANCA, anti-gp100, cobre en orina 24 h, porfirias, VIH, colangioRMN). Todo negativo, excepto en este último: posible papilitis fibrosa *vs.* dilatación hiliar postcolecistectomía.

Se somete a CPRE + esfinterotomía ya que se confirma la papilitis fibrosa. En descenso de parámetros analíticos desde entonces, en últimos evolutivos, normalizado. Por ello, se reintroduce clozapina al ser el único fármaco que ha demostrado eficacia en el cuadro clínico del paciente. Remiten los trastornos del pensamiento, cede la angustia y el paciente es dado de alta.

CPRE + esfinterotomía. Reintroducción de clozapina.

CONCLUSIÓN

Clozapina sigue siendo el tratamiento de elección para la esquizofrenia refractaria, el único fármaco que ha demostrado efectividad en estos casos. Es importante estudiar la etiología de las reacciones adversas, ya que la esquizofrenia produce un impacto importante en la calidad de vida en los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos y principios activos afines (antipsicóticos atípicos o de segunda generación)'. Kaplan & Sadock. Sinopsis de Psiquiatría (11 ed.).
- Kane JM, Correll CU. The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. Available at: http://www.clubnemea.com/wp-content/uploads/2016/12/Kane-JM-2016-Esquizo-resistente.pdf (accedido abril 2018).
- Nielsen J, Correll CU. Termination of Clozapine Treatment Due to Medical Reasons: When Is It Warranted and How Can It Be Avoided? Available at: http://www.clubnemea.com/wp-content/uploads/2016/12/Nielsen-J-J-clin-Psychiatry.pdf (accedido abril 2018).
- Taylor D, Paton C, Kapur S. Refractory schizophrenia Clozapine: management of common adverse effects. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th ed. Wiley Blackwell. 2015.

Caso 3

González Vives S, Montero Hernández G

DESCRIPCIÓN

Presentamos el caso de un varón de 40 años que inicia seguimiento psiquiátrico a la edad de 20 años por un cuadro de sintomatología psicótica negativa y catatonia.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: hijo de padres sanos, sin hermanos y sin otros antecedentes relevantes.

Antecedentes psiquiátricos: se trata de un varón que llega a nuestra consulta a la edad de 25 años tras haber recibido TEC con diagnóstico de trastorno psicótico indiferenciado, TOC y trastorno depresivo, en tratamiento con ácido valproico (previamente había tomado carbonato de litio) y risperidona. Presenta episodios recurrentes de catatonia, que se inician generalmente con cuadros de mutismo y que han requerido numerosos ingresos hospitalarios.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

El paciente pre,senta episodios recurrentes que se inician con dificultad para la emisión del lenguaje y progresan hacia el mutismo, anergia e inhibición psicomotriz; acompañados por un estado afectivo basal en lo subdepresivo, con momentos puntuales de mayor intensidad en el polo depresivo. Estos episodios catatónicos coinciden con períodos de toma errática de su medicación, estando perfectamente controlados cuando sigue el tratamiento. Nunca ha presentado sintomatología positiva. Muy clara conciencia de enfermedad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

No alteraciones en los controles hematológicos realizados hasta la fecha.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Esquizofrenia catatónica *vs.* trastorno depresivo recurrente catatoniforme.

TRATAMIENTO

El paciente había recibido tratamiento previamente con haloperidol, risperidona y terapia electro-convulsiva y se encontraba en tratamiento con con ácido valproico (previamente habóa tomado carbonato de litio) y risperidona.

Tras retirada de dicho tratamiento por efectos adversos y escasa eficacia, la introducción de clozapina hace 15 años, (se ha llegado hasta dosis de 500 mg/día), ha supuesto un antes y un después en su evolución clínica.

El paciente ha presentado algunos cuadros similares, aunque de intensidad mucho menor tras de abandono o toma errática del tratamiento en contexto de viajes de ocio o similares.

En este momento, tiene una gran red social, un trabajo estable al que acude regularmente con buen rendimiento. Tiene planes actualmente de iniciar formación en la vida eclesiástica y ejercer como sacerdote en un futuro. La buena evolución ha permitido reducir progresivamente la dosis de clozapina hasta 250 mg/día.

Tratamiento actual: clozapina 200 mg, un cuarto de comprimido en comida y uno en cena.

CONCLUSIÓN

El inicio precoz de tratamiento específico para casos atípicos de esquizofrenia, como el que se describe, puede asegurar un buen control y una buena evolución clínica, llegando incluso en este caso a la remisión completa de los episodios de catatonia con bajas dosis de clozapina durante más de 15 años. Debe considerarse siempre el tratamiento con clozapina en este tipo de pacientes, puesto que, como se ha descrito en el caso, otros tratamientos más ampliamente utilizados como la TEC y otros fármacos como haloperidol y risperidona pueden no ser efectivos y retrasar el control de la enfermedad. Esto asegura el mantenimiento de una actividad social y laboral normalizada, sin merma alguna de la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- England ML, Ongür D, Konopaske GT, Karmacharya R. Catatonia in psychotic patients: clinical features and treatment response. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011;23(2):223-6.

Caso 4

Gutiérrez Rodríguez R, Serón Luna JM

DESCRIPCIÓN

Varón de 40 años, traído a Urgencias de nuestro hospital derivado de clínica privada, donde se encontraba ingresado por descompensación psicótica para estabilización clínica en nuestro Centro.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: sin antecedentes somáticos ni de consumo de tóxicos en la actualidad. Exfumador.

Antecedentes familiares: primo hermano con esquizofrenia. Sin otros antecedentes psiquiátricos en parientes de primer grado.

Antecedentes psiquiátricos: diagnosticado de esquizofrenia paranoide, en seguimiento por psiquiatra privado y estabilizado psicopatológicamente durante años. Sin ingresos en Psiquiatría previos recientes. Sigue tratamiento con dos neurolépticos vía oral a dosis terapéuticas (quetiapina 300 mg/24h y olanzapina 10 mg/12h) y un antipsicótico depot (aripiprazol de liberación prolongada 400 mg cada 21 días). Además, clorhidrato de glicerol 75 mg/8h, topiramato 200 mg/24h y bromazepam 3 mg/6h.

La semana previa al ingreso en clínica privada sufre síndrome febril, un posible "golpe de calor" que precisó ingreso en UCI durante tres días. En el transcurso de este ingreso, se descartó síndrome neuroléptico maligno. TAC craneal, analítica (CPK 126 UI/l, valores normales 0-195 UI/l) y radiografía de tórax anodinos. Urocultivos y hemocultivos normales. No se encontró foco infeccioso y el paciente fue tratado empíricamente con ceftriaxona y vancomicina al no ser posible realizar una punción lumbar. Desconocemos si durante este ingreso se discontinuó su medicación antipsicótica.

A los pocos días del alta, y tras continuar medicación psicofarmacológica habitual, comienza de forma brusca con síntomas de descompensación psicopatológica. En el informe de derivación se recoge que el paciente presenta ideas delirantes místico-religiosas, posibles alucinaciones auditivas y tensión psicótica. Se orienta la afectividad a descompensación hipomaniaca.

A su llegada a Urgencias de nuestro hospital, el paciente se muestra inquieto y angustiado vociferando el nombre de su psiquiatra habitual y repitiendo frases de contenido religioso. Sus familiares nos informan que la religión cristiana es un pilar importante en la vida del paciente, vive entregado a ella. Informan de insomnio pertinaz en los últimos meses y aumento de la ingesta calórica. También comentan que nunca han visto un cuadro clínico similar al actual en él.

Una vez en la Unidad de Hospitalización de Psiquiatría, se mantiene tratamiento psicofarmacológico habitual ambulatorio. Se objetivan elementos catatoniformes: repetición de frases, posturas fijas en ocasiones, alternancia de inhibición motora con episodios de hiperactividad y agitación. Se mantiene en sujeción mecánica por repetidos episodios de agitación con riesgo de autoagresividad y heteroagresividad a terceros y alta imprevisibilidad. En los momentos en los que se encuentra tranquilo a veces responde a nuestras preguntas con monosílabos, con un lenguaje repetitivo, tendencia a la desorganización y disgregación. A veces vocifera y emite sonidos. En general, responde a órdenes de manera desordenada e irregular. Presenta bloqueos del pensamiento y existe cierta confusión, perplejidad. Dudosas alteraciones sensoperceptivas, pues se observa de forma repentina facies de extrañeza y miedo. Nula conciencia de enfermedad.

Comienza con febrícula, por lo que realizamos interconsulta con Medicina Interna que solicita analítica completa y radiografía de tórax. En ésta no se aprecian imágenes de descompensación claras. Al día siguiente, pico febril de 39,5º, sudoración profusa generalizada, de predominio facial, TA 200/150 mmHg, 130 lpm, saturación oxígeno adecuada del 98%, cierta rigidez (aunque poco valorable por sujeción mecánica), sin problemas de deglución y episodios de retroversión ocular. Se avisa a Medicina Interna de Urgencias. En la analítica, se objetiva fallo renal (creatinina 1,30 mg/dl –vn 0,5-1,3 mg/dl- y urea 74 mg/dl -vn 10-50 mg/dl-), sodio 152 mEq/l (vn: 135-145 mEq/l) y potasio en rango. CPK 5330 (vn: 0-195 UI/l). PCR 22 mg/l (vn 0-10 mg/l). Procalcitona 2,31 ng/l (vn <0,05 ng/l) y leucocitosis 15500 (vn 4-11x103/mm^3) y plaquetas en rango.

Se traslada al paciente a Medicina Interna para iniciar sueroterapia por fracaso renal agudo de probable origen mixto (prerenal por bajo volumen secundario a baja ingesta +/- parenquimatoso-tubular por daño CPK). Se decide enfocar el cuadro actual como síndrome neuroléptico maligno, al presentar criterios diagnósticos (consumo de neurolépticos en las últimas semanas, hipertermia, crisis hipertensiva, taquicardia, sudor, elevación 4 veces el límite de normalidad de CPK aunque sin clara rigidez generalizada), aunque no se descartan otras etiologías de la situación clínica actual. Se retira toda medicación neuroléptica y se inicia tratamiento con dantroleno intravenoso. Se pauta midazolam de rescate. Se realiza punción lumbar con salida de líquido claro y análisis del mismo con valor normal. No se introduce en ningún momento antibioterapia. La clínica psiquiátrica sin cambios.

Dado el mantenimiento de la hipertermia y valores CPK en aumento (llegando hasta 27000) se procede al traslado a UCI. En los siguientes días en UCI, pronto recupera la función renal manteniendo una hipernatremia ligera. La CPK comienza a descender y empieza a encontrarse afebril. Se optimiza fluidoterapia, se aumenta dosis de dantroleno y añaden bromocriptina. Manejo de la clínica psiquiátrica con altas dosis de benzodiacepinas.

Una vez estabilizado hemodinámicamente, se traslada al paciente a Cuidados Intermedios. A la exploración psicopatológica encontramos fenómenos de ecolalia y ecopraxia aislados. Responde a nuestras preguntas con monosílabos repetitivos. Mantenimiento de posturas fijas. No flexibilidad cérea ni posturas antigravitatoias. Mirada perpleja y mantenida algunos segundos. Labilidad emocional, comportamientos desorganizados y desinhibición conductual (canta en algún momento sevillanas, cánticos religiosos…) exaltación de los sentimientos religiosos que, junto con datos aportados por familiares como insomnio pertinaz en los últimos meses y aumento de la ingesta calórica, impresiona de afectividad maniaca. Coincide en el tiempo la aparición de esta clínica maniforme con el aumento de dosis de clomipramina. Se añaden al diagnóstico posible episodio maniaco y catatonía.

Una vez resuelto el problema orgánico sin necesidad de fluidoterapia ni medicación parenteral, se decide el traslado a nuestra Unidad de Hospitalización. Ya en nuestra Unidad, se instaura medicación pautada oral y de rescate intramuscular con benzodiacepinas (lorazepam y diazepam, respectivamente, a dosis altas). El paciente tolera alimentación oral. Presenta picos febriles de 38 grados, muy aislados, sin acompañamiento de síntomas de alarma. Tiende a tensiones arteriales elevadas por lo que se instaura medicación antihipertensiva.

A nivel psicopatológico, el paciente solo está tratado con benzodiacepinas, mantiene conductas desorganizadas y bizarras (canta, baila, señala con el dedo índice sin intención, se levanta y se tumba) movimientos esterotipados, desinhibición sexual, risas inmotivadas, falsos reconocimientos. Es capaz de mantener la atención. Es capaz de responder a nuestras preguntas con cierta congruencia, aunque rápidamente divaga y verbigera. Presenta circunstancialidad del pensamiento. Dudosa clínica alucinatoria.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

TRATAMIENTO

En este momento se plantean alternativas terapéuticas a los familiares como TEC o introducción de clozapina y se informa de las indicaciones y posibles efectos secundarios. Aceptan el consentimiento oral

para la introducción del fármaco y se opta por esta alternativa. Se introduce clozapina 25 mg y se sube la dosis lentamente. Los valores analíticos, tanto hemograma como valores renales previos a la introducción son normales. La CPK está en descenso. Progresivamente va presentando una mejoría de la clínica psiquiátrica, aunque parcial y lenta a la vez que se continúa la pauta ascendente de dosis del fármaco. Es capaz de permanecer en espacios comunes la mayor parte del tiempo. La evolución tiende a fluctuante con patrón de empeoramiento por las noches y primera parte de la mañana por lo que pasa este tiempo en sujeción mecánica y se muestra más organizado durante el resto del día, respetando normas, recibiendo visitas de sus familiares, deambulando por la Unidad, modulado en sus manifestaciones. Van desapareciendo los síntomas catatónicos.

Durante el día, en los momentos en los que está tranquilo la mayor parte del tiempo, mantiene contacto visual y sigue hilo conductor de la conversación sin pararrespuestas. Los falsos reconocimientos y de identidad propia continúan hasta la actualidad. Los familiares comentan que notan mejoría respecto a días anteriores. Por parte de Medicina Interna fue dado de alta, descartando organicidad. Las analíticas y hemogramas de control posteriores se encuentran en rangos normales.

EVOLUCIÓN

En la actualidad, el paciente continúa ingresado en nuestra Unidad de Hospitalización, se encuentra en estos momentos con una dosis de 125 mg de clozapina que va en aumento de forma más rápida. Presenta buena tolerancia al tratamiento. No muestra secundarismos. El paciente se encuentra lábil emocionalmente, con falsos reconocimientos y discurso taquilálico lleno de matices religiosos. Patrón conductualmente variable y fluctuante según el momento del día. En líneas generales, más contenido. No clínica de catatonía. Es capaz de mantener una conversación más organizada y no se objetiva angustia psicótica. No impresiona de conducta alucinatoria, aunque no podemos descartarla. Mantiene la atención y reconoce a sus familiares. Continuará la evolución, así como paralelamente se continuará el aumento de dosis de clozapina hasta dosis de mantenimiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Manu P, Sarpal D, *et al.* When Can Patients with Potentially Life-Threatening Adverse Effects Be Rechallenged with Clozapine? A Systematic Review of the Published Literature. Schizophr Res. 2012; 134(2-3): 180–186.
- Kane JM, Correll CU. The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. JAMA Psychiatry. Published online February 3, 2016.
- Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry 12 ed. Wiley Blackbell. 2015.

Caso 5

Tordera Tordera V, Saiz Navarro M

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso de un paciente que se encuentra ingresado en un Centro Especifico de Enfermos Mentales (CEEM), VIH positivo, ex ADVP y tratado con abundante politerapia antipsicótica para control de la sintomatología.

ANTECEDENTES

El paciente está en politerapia y la evolución es tórpida incluso en un centro asistido como en el que se encuentra internado. Presenta, estando allí, una descompensación grave, que a su vez supone un agravamiento de su estado físico. El paciente muestra conductas disruptivas con abandono completo de las actividades básicas de la vida diaria (alimentación, aseo personal y tareas).

A nivel psicopatológico presenta desorganización del pensamiento con ideación delirante cronificada y poco estructurada de diversos temas (perjuicio, autorreferencias, místico-religioso, etc.) con importante deterioro en la esfera social, llegando al aislamiento completo y con accesos de heteroagresividad verbal puntuales.

La situación se agrava cuando empieza a pensar que un compañero de raza negra, con el que comparte habitación, es un caníbal y escucha voces en las que se le presenta a él como el futuro menú. Se encuentra angustiado, deja de comer y se produce una pérdida de peso importante con una bajada considerable, también, de los resultados en cuanto a linfocitos y marcadores de la evolución de su enfermedad crónica, VIH, por la que venía siguiendo tratamiento.

Se refuerza tratamiento con antipsicóticos, presentando el paciente mejoría de la sintomatología productiva pero con escasa remisión de síntomas. A nivel conductual, el paciente presenta accesos de heteroagresividad reconducibles, no precisando medidas de sujeción mecánica. No obstante, persisten síntomas propios del trastorno esquizofrénico de base que padece, pierde peso, se muestra angustiado y se teme por su vida. No se plantea internamiento en Psiquiatría dada la escasa mejora en lo conductual, su nivel de colaboración con el tratamiento oral es aceptable. Se decide instaurar clozapina y asumir los riesgos de la misma en estas circunstancias (serie blanca ya afectada por el VIH).

TESTS

Los resultados analíticos previa introducción de clozapina son los siguientes: leucocitos (en sangre) 7,2x10^3 4,50-10,00; hematíes (en sangre) 4,8x10^6 4,50-5,90; hemoglobina (en sangre) 14,6 g/dl 13,00-16,0; hematocrito (en sangre) 45,2% 40,00-54,0; volumen corpuscular medio (en sangre) 94,2 fl 80,00-95,0; hemoglobina corpuscular media (en sangre) 30,5 pg 27,00-32,0; concentración hemoglobina corpuscular media (en sangre) 32,3 g/dl; ancho distribución eritrocitos (en sangre) 12,9%; plaquetas (en sangre) 233x10^3 150,00-400; volumen plaquetar medio (en sangre) 8,9 fl 7,00-11,00; neutrófilos (en sangre) 69,99% 55,00-75,0; linfocitos (en sangre) 15,2 *% 17,00-45,0; monocitos (en sangre) 8% 2,0-8,0; eosinófilos (en sangre) 4,3% 1,00-9,00; basófilos (en sangre) 0,5% 0,20-1,20; neutrófilos absolutos (en sangre) 5,04x10^3 2,50-7,50; linfocitos absolutos (en sangre) 1,09 * x10^3 1,50-4,50; monocitos absolutos (en sangre) 0,58x10^3 0,20-0,70; eosinófilos absolutos (en sangre) 0,31 *x10^3 0,05-0,30; basófilos absolutos (en sangre) 0,03x10^3 0,01-0,15.

Actualmente presenta estos resultados: leucocitos (en sangre) 7,21x10^3 3,80-8,60; hematíes (en sangre) 5,12x10^6 4,10-6,00; hemoglobina (en sangre) 14,7 g/dl 13,00-16,0; hematocrito (en sangre) 45,2% 40,00-54,0; volumen corpuscular medio (en sangre) 88,3 fl 80,00-100; hemoglobina corpuscular media (en sangre) 28,7 pg 27,00-34,0; concentración hemoglobina corpuscular media (en sangre) 32,5 g/dl; ancho distribución eritrocitos (en sangre) 13,3%; plaquetas (en sangre) 151x10^3 150.00-450; volumen plaquetar medio (en sangre) 8,8 fl 7,00-11,00; neutrófilos (en sangre) 68,5% 40,00-750; linfocitos (en sangre) 16,1 * % 17,00-45,0; monocitos (en sangre) 7,8% 2,0-8,0; eosinófilos (en sangre) 5,1% 1,00-9,00; basófilos (en sangre) 0,4% 0,20-1,20; neutrófilos absolutos (en sangre) 4,94x10^3 1,80-8,10; linfocitos absolutos (en sangre) 1,16*x10^3 1,20-4,50; monocitos absolutos (en sangre) 0,56x10^3 0,20-0,70; eosinófilos absolutos (en sangre) 0,37*x10^3 0,05-0,30; basófilos absolutos (en sangre) 0,03x10^3 0,01-0,15.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Descompensación de esquizofrenia paranoide.

TRATAMIENTO

Tratamiento inicial: haloperidol 10 mg/dia, olanzapina 30 mg/día, risperidona consta 100 mg/14 días, quetiapina 300: 600 mg/día; clorazepato 100mg/día.

Tratamiento final: solo 3 comprimidos de clozapina de 100 mg al día.

CONCLUSIÓN

A pesar de la situación al límite por el problema físico orgánico, dado el empeoramiento del paciente se decide la introducción de clozapina cuando ya se encontraba al borde de la caquexia y en un estado físico de máxima peligrosidad por el añadido de la negativa a las ingestas y la mala evolución del VIH.

Se realiza la sustitución de modo progresivo con el siguiente planteamiento: por el momento se mantiene risperidona inyectable y se inicia la sustitución de la politerapia empezando por las -pinas y dentro de estas por aquellas que tienen más poder sedativo y menor potencia antipsicótica. Siendo así, segun se introduce clozapina se rebaja y retira quetiapina y clorazepato, posteriormente se retira la olanzapina y terminada esta sustitución se actúa ya con dosis de 200 de clozapina con una rebaja de haloperidol, llevaba unos 10 mg. Lo último que se retira, y ya en estado de estabilidad clínica del paciente, es el inyectable que en un primer momento es sustituido por paliperidona y que se acaba finalmente retirando con resultado inmejorable.

El estado clínico actual es óptimo, mejor que en toda su evolución anterior donde las remisiones habían sido parciales con crítica de los delirios, buen control físico de su enfermedad e incluso planteamientos que hacen pensar la salida a un recurso de carácter más rehabilitador (piso tutelado).

La evolución tan positiva y espectacular de este paciente nos hace plantear que si este tratamiento hubiese sido instaurado inicialmente o, al no haber una remisión completa, en los años previos, probablemente hubiese podido evitarse un recurso de larga estancia. Estas afirmaciones, no obstante, debemos hacerlas con la limitación que tiene clozapina por su posología, analíticas y seguimiento a la vez que atendiendo de la imposibilidad de esta instauración con el funcionamiento marginal y carente de apoyos del paciente en su momento. No obstante siendo así, actualmente el fármaco ofrece una segunda oportunidad a este paciente y nos permite trabajar aspectos impensables en un paciente ya prácticamente apartado y aislado socialmente por la gravedad de su enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Herrrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: Una revisión. Psiquiatr Biol. 2016;23(3):87-92.

Caso 6

Cervera Martínez J

Los temores a la fealdad o a la deformidad han formado parte de la consciencia humana desde su nacimiento. Sin embargo, la duda irrazonable, desmesurada o incluso, delirante, la convierten en una alteración psiquiátrica de gravedad.

Desde que fue descrita por primera vez por Morselli (1886), la dismorfofobia ha sido considerada tanto síntoma como síndrome discreto y con gran ubicuidad nosológica, desde las neurosis graves hasta diversos tipos de psicosis.

El caso de la paciente que presentamos, afectada de dismorfofobia, por su etiología particularmente única, psicopatología florida y excepcional tratamiento, es de especial de interés para los profesionales de la Salud Mental.

DESCRIPCIÓN

Paciente de 47 años, acude a Urgencias hospitalarias traída por sus familiares, por empeoramiento de su cuadro basal y amenazas suicidas. Refiere sentirse profundamente triste y preocupada porque se le han desplazado los huesos de la mandíbula "por la fractura de una sutura craneal".

Informa que, tras haber ido a un dentista, comenzó a morder de manera diferente y, en un momento dado, escuchó como se le rompía el cráneo.

Comenta que cuando va por la calle la gente le retira la mirada y baja la cabeza debido a su aspecto. Demanda ser atendida por un cirujano maxilofacial y un neurocirujano para que la valoren ya que, además de la mandíbula, padece migrañas. Por todo ello, y ante la situación de hastío vital y desesperanza, ha pensado que la única forma de acabar con esto es quitándose la vida.

ANTECEDENTES

Antecedentes médicos: gravemente afectada por dismorfofobia, sin reacciones adversas medicamentosas conocidas, fumadora de 20 cigarrillos/día, sin otros hábitos tóxicos presentes o pasados.

En su historial médico destaca traumatismo craneoencefálico, con lesión del peñasco por accidente automovilístico con 20 años de edad, por el que permanece en coma durante 13 días.

Hasta aquel momento, sus conocidos la describen como una persona tranquila, cariñosa y trabajadora, estudiante de tercer curso de derecho cuando ocurre el accidente. Desde ese momento, los familiares refieren cambio evidente en la forma de ser de la paciente: se vuelve cavilosa, envidiosa, irritable, con reacciones disfóricas en el ámbito familiar, protestando por lo ocurrido de manera constante, culpando a los familiares de la falta de ayuda recibida y múltiples quejas de índole somático.

Tras el percance, logra acabar con ayuda la carrera de derecho, si bien es incapaz de iniciar algún trabajo.

A consecuencia del traumatismo, se manifiesta una epilepsia postraumática, por la que recibe tratamiento con diversos fármacos que abandona *motu proprio* por secundarismos.

En seguimiento por el servicio de Neurología hasta hace tres años que es dada de alta.

También presenta acúfenos y dolor en globo ocular izquierdo o bilateral de tipo punzante con falta de lagrimeo, por el que recibe tratamientos múltiples sin alcanzar la remisión completa.

Por otro lado, ha recibido múltiples diagnósticos de artrosis y artritis por meniscopatía con cirugía meniscal sin remisión clínica; así como algias inespecíficas osteomusculares y viscerales de escasa consistencia clínica.

Antecedentes psiquiátricos: ha ingresado en dos ocasiones en Unidades de Hospitalización Psiquiátrica, en la primera por sintomatología depresiva con desbordamiento familiar y, en la segunda, por intento autolítico con ingesta de cáusticos en el contexto de cuadro depresivo. Desde hace años, en seguimiento por Psiquiatría, habiendo recibido diferentes tratamientos antidepresivos (fluoxetina, fluvoxamina, duloxetina) y antipsicóticos (ziprasidona, risperidona, olanzapina).

Actualmente, se encuentra en tratamiento con: quetiapina de liberación prolongada, 400 mg por la noche, topiramato 100 mg por la noche, aripiprazol 30 mg por la mañana, clonazepam 2 mg por la noche, amitriptilina 50 mg por la noche, mirtazapina 30 mg por la noche, gabapentina 600 mg cada 8 horas, rabeprazol 20 mg por la noche y calcio pidolato/colecalciferol por la mañana.

TESTS

EXPLORACIÓN FÍSICA

Buen estado físico general, hidratada y normocoloreada.

Exploración cardiopulmonar y abdominal anodina.

Ausencia de focalidad neurológica. No rigidez o signos de meningismo, a pesar de referir cefalea, ausencia de fotofobia, ptosis o enrojecimiento ocular. Sus globos oculares no están a presión. La palpación de ambos puntos de Arnold es molesta pero no desencadena un dolor irradiado.

Dolor a la palpación y la movilización pasiva o activa de múltiples áreas osteomusculares (rodilla, cadera, columna, cervical, lumbar).

No se observan asimetrías faciales o corporales ni tampoco estigmas cutáneos. Analítica, electroencefalograma, serologías y tomografia axial computarizada, sin hallazgos patológicos.

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

La paciente se encuentra consciente y orientada globalmente. Tranquila y colaboradora, aunque algo suspicaz al creer que no le podemos ayudar.

Presenta facies dolorida, recostada en la cama sin poder levantarse por las quejas de dolor.

Adecuado aseo personal, viste un pañuelo que le cubre, grandes gafas de sol y sombrero.

Euproséxica y sin déficits mnésicos. El discurso es presivo aunque algo enlentecido, monocorde, coherente, de contenido circular y rumiativo acerca de sus dolencias, incapaz de reconducirse hacia otras esferas de la vida ni de diferenciar lo primordial de lo accesorio.

Ánimo depresivo, anhedonia, apatía y sentimiento de minusvalía e incapacidad. Hastiada con la situación actual y la ausencia de mejoría a pesar de los años, desesperanzada, cree que tan solo en una Unidad especializada de cirugía maxilofacial y neurocirugía podrá solucionar su problema.

Sentimientos de culpa al creer que podría haber evitado todas las dolencias si hubiera acudido hace años al médico. Los defectos que describe afectan especialmente a las regiones más afectadas por el traumatismo como la cara: “tengo los huesos del cráneo montados los unos sobre otros”, “la sutura cigomaticoescamosa está abierta”, “tengo el nervio óptico atrapado por el conducto auditivo”, “los dientes se me han desplazado y girado sobre sí”, y el cuello: “las vértebras cervicales se fusionan y se estiran mientras los músculos se

contraen, provocándome una miopatía troncozonal". No obstante, también afectan, aunque en menor medida, a otras regiones del cuerpo "la rodilla esta deforme y las piernas las tengo dobladas".

Las preocupaciones por su estado físico son pensamientos persistentes que le provocan profunda angustia pero sostenidos con un grado de convicción y egosintonía muy lejos de la calidad intrusiva, carente de sentido y, por lo tanto, egodistónica atribuible al pensamiento obsesivo.

Las preocupaciones que padece alcanzan el rango delirante, al tratarse de creencias falsas de convicción incorregible y aunque marcadamente estructuradas, extravagantes en contenido, "el sacro está horizontalizado", "la cadera me rota sola". A su vez, son notorias las ideas sobrevaloradas de autorreferencialidad por las que la gente en la calle, "especialmente los niños", la mirarían e insultarían por estar deforme, motivo por el cual había decidido cubrir su cuerpo con pañuelos, gafas y sombrero.

Manifiesta repercusión afectiva y conductual de sus creencias, por las que ha acudido a decenas de médicos sin quedar satisfecha o pasar el día realizando ejercicios de rehabilitación.

Además, presenta serias interferencias en todos los ámbitos de las relaciones vitales con evitación social, tendencia progresiva al aislamiento y abandono de todo tipo de actividades formativas o lúdicas.

Existen además alucinaciones corporales superficiales, "mi pómulo está hundido", y cenestésicas, "el sacro se horizontaliza". Percepciones auditivas en forma de zumbidos y pitidos congruentes con acúfenos secundarios al daño neurológico, no impresionan de origen alucinatorio.

Presenta hiporexia con perdida ponderal, insomnio de conciliación y falta de libido. Presenta ideación autolítica, estructurada y meditada con amenazas frecuentes a familiares en progresiva escalada durante las últimas semanas.

Por la imposibilidad para el manejo ambulatorio de los síntomas, la necesidad de reajuste medicamentoso y, con tal de contener la seria ideación autolítica que presenta en el momento presente, se decide ingreso voluntario en Unidad de Hospitalización Psiquiátrica.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del caso expuesto supuso, sin duda, un reto de difícil filiación, debido la heterogeneidad de síntomas que presentaba la paciente y a las dudas respecto a una relación causal con el traumatismo en la juventud.

Dado lo egosintónico de los pensamientos y el componente delirante de determinadas creencias, se descartó el diagnóstico trastorno dismórfico corporal y se consideró más adecuado situarlo dentro de la esfera de los trastornos psicóticos más que en lo obsesivo-compulsivo.

Dado que el síntoma cardinal del cuadro parecía ser la ideación delirante, se considero un trastorno delirante de tipo somático como opción diagnóstica.

Las alucinaciones tendrían cabida en este diagnóstico al ser de escasa magnitud y relacionadas con la temática delirante. No obstante, desde el inicio del trastorno, ya en la juventud, el nivel de funcionamiento en ámbitos principales como el trabajo o las relaciones interpersonales, está muy por debajo de lo esperable, lo que nos acerca a la esquizofrenia como diagnóstico.

La paciente cumple de forma limitada el criterio A de esquizofrenia, al presentar tan solo delirios y carecer de sintomatología negativa, desorganización del pensamiento o alucinaciones francas, además de no cumplir el criterio E ("El trastorno no se puede atribuir a otra afección médica"). En este sentido, es difícil establecer la relación causal con el traumatismo en la juventud, si bien es cierto que tanto su historia clínica como los familiares describen un marcado cambio en la personalidad desde entonces, con progresiva aparición de quejas delirantes, siendo máximas en el momento actual, 27 años después.

Por todo ello, a pesar de hallarse clínicamente a mitad de camino entre el trastorno delirante y la esquizofrenia, finalmente, la paciente fue diagnosticada de trastorno psicótico debido a otra afección médica (traumatismo craneoencefálico) con delirios (293.81(F06.2)) y cambio de la personalidad debido a traumatismo craneoencefálico (301.1 (F07.0)).

TRATAMIENTO

Al comienzo del ingreso, la respuesta al tratamiento fue tórpida por lo abigarrado y prolijo de la ideación delirante y la importante repercusión funcional global con intenso sentimiento de desesperanza y culpabilidad, enfocándose en el pasado constantemente.

Precisó, por ello, varios reajustes farmacológicos que, en principio, resultaron poco efectivos.

Topiramato se eliminó por quejas cognitivas referidas por la paciente. Las altas dosis de gabapentina y clonazepam nocturno se sustituyeron por pautas fijas de diazepam 10 mg cada ocho horas. Paralelamente, y ante la clínica depresiva reactiva a los delirios con pensamientos muy rumiativos, se sustituyó la terapia antidepresiva (mirtazapina) por clomipramina, sin observarse mejoría. Tras unas semanas, por su perfil analgésico, ante las quejas constantes por dolor, se sustituyó por duloxetina con algo más de éxito.

A pesar de todos estos cambios, la piedra angular de la terapéutica de este trastorno la constituiría la terapia antipsicótica. En este sentido, se sustituyó aripiprazol por dosis crecientes de paliperidona oral y, ante la falta de respuesta tras varias semanas, se sustituyó de nuevo por amisulprida, sin evidenciarse notable mejoría.

Llegados a este punto, tras haber probado con varios antipsicóticos a dosis máximas durante varias semanas, y ante la existencia de clínica psicótica y depresiva con riesgo autolítico, se decide instaurar clozapina.

La titulación de dosis se hizo según protocolo y manteniendo en todo momento neutrófilos en rango.

A partir de los 125 mg/día y de forma progresiva, es patente la mejoría en el cuadro clínico, con desaparición de los delirios más abigarrados y extravagantes y disminución sustancial de la importancia atribuida por la paciente a otras quejas somáticas.

Ello conllevó una mejoría, a su vez, de la clínica ansioso-depresiva con desaparición absoluta del riesgo autolítico y una mejoría sustancial en las relaciones familiares que permitieron el alta de la paciente a domicilio tras dos meses y medio de ingreso. Finalmente, la paciente fue dada de alta con dosis de duloxetina 120 mg/día, clozapina 200 mg/día y diazepam 10 mg/8h.

CONCLUSIÓN

El presente caso pretende ejemplificar lo complejo que, en ocasiones, resulta para la Psiquiatría determinar el diagnóstico de los pacientes y ordenarlos en base a las actuales clasificaciones.

Aun lográndolo, los médicos nos encontramos en ocasiones ante realidades para las que la evidencia aún no dispone de opciones terapéuticas eficaces, en sentido estricto.

La utilización de medicamentos, en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, ha de tener carácter excepcional y limitarse a situaciones en que se carezca de alternativas terapéuticas.

No obstante, en muchos de estos casos pueden resultar efectivos, lo que ha de llevarnos a plantear nuevas hipótesis y nuevos ensayos clínicos para probar su eficacia.

Casos como este demuestran que fármacos como clozapina podrían ser útiles más allá de la esquizofrenia resistente, para otros desordenes como el trastorno delirante grave u otros cuadros psicóticos.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington (2013).
- Vallejo-Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. Barcelona: Masson (2002).
- SIMS. Síntomas mentales: manual de psicopatología descriptiva. Barcelona: Elsevier (2016).

4. MANEJO DE EFECTOS SECUNDARIOS

Caso 1

Sánchez García MD, Cano Ruiz P, Gómez Peinado A, Cañas Fraile S, Martínez Carrascosa A, García Moreno C

Clozapina es el único antipsicótico atípico que tiene establecida su eficacia en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia resistente, siendo efectiva en el 30% de los pacientes que no han respondido a otros tratamientos. Entre sus efectos secundarios más conocidos se incluyen sialorrea, sedación, ganancia ponderal, cambios electroencefalográficos, crisis comiciales y agranulocitosis que ocurre aproximadamente en el 0,9% de los pacientes y que obliga a realizar controles hematológicos mensuales durante su tratamiento. Pero también existen otros efectos mucho menos frecuentes, los cardiovasculares, entre ellos: miocardiopatía, pericarditis y miocarditis.

El primer caso de miocarditis por clozapina fue publicado en el año 1980 por Vesterby *et al.*, pero esta asociación no fue confirmada hasta 1999 por Killian *et al.*, tras un estudio de más de 8000 pacientes en el que se detectaron 15 casos de miocarditis y 8 de miocardopatía en pacientes tratados con clozapina. La incidencia actual se encuentra entre el 0,7% y el 1,2%, si bien existe mayor riesgo de desarrollar afectación cardíaca durante el primer mes, pero persiste con su uso y es posible presentar cardiomiopatía crónica entre el segundo mes y los tres años desde el inicio del tratamiento. Se han descrito también formas subclínicas de miocardiopatía dilatada a lo largo de los años.

Se trata pues de un efecto secundario infrecuente, pero de alta mortalidad si no se identifica. En su etiología se constata hipersensibilidad a IgE. La clínica cursa con síntomas inespecíficos (astenia, fiebre, dolor precordial) que pueden pasar desapercibidos y evolucionar a fallo cardíaco. Existen alteraciones electrocardiográficas, elevación de enzimas cardíacas y datos ecocardiográficos de insuficiencia cardiaca. El tratamiento incluye la retirada del fármaco y la vigilancia, llegando a precisar atención en Unidad de Cuidados Intensivos en casos graves.

DESCRIPCIÓN

Se presenta el caso de un varón de 26 años, diagnosticado de esquizofrenia paranoide de curso continuo. Actualmente ingresado en una Unidad de Media Estancia

ANTECEDENTES

Hábitos tóxicos: consumo de múltiples sustancias.

Antecedentes psiquiátricos: durante un ingreso en la Unidad de Hospitalización Breve, que tiene lugar por alteraciones conductuales importantes, se procede a ajuste de tratamiento introduciendo clozapina de forma gradual hasta dosis de 300 mg/día junto a risperidona inyectable 75 mg/14 días y clonazepam 1,5 mg/día. Durante este, se objetiva fiebre y leucocitosis, que es tratada con éxito mediante antibioterapia.

Al alta, se deriva de nuevo al paciente a la Unidad de Media Estancia. Durante los primeros días refiere palpitaciones y es estudiado por el médico general que visita el Centro. Se constata presencia de fibrilación auricular paroxística, junto a marcada eosinofilia y la clínica evoluciona a dolor torácico, por lo que se procede a retirada de clozapina ante sospecha de afectación cardíaca secundaria a esta. Es valorado por el servicio de Cardiología quien completa estudio, siendo este normal y remitiendo la sintomatología tras retirada de clozapina. A nivel psicopatológico, persiste productividad psicótica, dificultad de manejo conductual y nulo *insight*. Se introduce aripiprazol hasta 30 mg/día con buena tolerancia por parte del paciente.

CONCLUSIÓN

Es importante tener presente la posibilidad de efectos secundarios de baja incidencia, pero de alta gravedad, como es el caso de la afectación cardíaca secundaria a clozapina y detectarse de forma precoz y urgente, para proceder a la inmediata discontinuación de clozapina y el correspondiente tratamiento cardiológico dado el compromiso vital que existe en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

- Castañeda Ramírez JJ, Cardona Deaza JL, Miranda Rosero H, Franco Londoño J. Miocarditis por clozapina: reporte de caso y revisión del tema. Rev Colomb Psiquiat. 2011;40(1):170-182.
- Espiño I, Varela-Casal P, Araúxo A. Miocarditis por clozapina. Actas Esp Psiquiatr. 2008;37(4):243-244.
- Killian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. Lancet. 1999;354(9193): 1841-1845.
- La Grenade L, Graham D, Trontell A. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. N Engl J Med. 2001;345(3):224-225.
- Vesterby A, Pedersen JH, Kaempe B, Thomsen NJ. Sudden death during treatment with clozapine (Leponex). Ugeskr Laeger. 1980;142:170-171.
- Wooltorton E. Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. CMAJ. 2002;166(9):1185-1186.

Caso 2

Pérez Revuelta JI, Rodríguez Gómez C

Clozapina es el primer antipsicótico que recibe la definición de atípico (1958, Europa 1970). Presentando unas características y eficacia superior demostrada en múltiples estudios (Kane *et al.*, 1998) y que lo diferencian, no solo respecto a los fármacos existentes en aquel momento, sino también en relación a todos aquellos que conforman su mismo grupo, constituyéndolo en *gold standard* para los trastornos psicóticos refractarios al tratamiento (Lewis *et al.*, 2006; McEvoy *et al.*, 2006; Essali *et al.*, 2009). Sin embargo, su uso se ha visto limitado por la posibilidad de efectos secundarios de riesgo vital, como miocardios, alveolitis, pancreatitis, hepatitis, nefritis, colitis, lupus eritematoso inducido por fármacos, estatus epiléptico, cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar, así como síndrome neuroléptico maligno. Aunque siempre ha recibido una referencia especial la aparición de agranulocitosis y neutropenia, de lo que trataremos a continuación.

DESCRIPCIÓN

El caso que nos ocupa es el correspondiente a un varón de 46 años, con diagnóstico de esquizofrenia paranoide de larga data (1990), con un síndrome defectual y estabilidad psicopatológica en tratamiento con clozapina (300 mg/día).

Antecedentes psiquiátricos: presentaba historia previa de consumo tóxico (alcohol y cannabis). Además de múltiples ingresos en la Unidad Hospitalaria de Salud Mental en los primeros años del trastorno, hasta el inicio del tratamiento con clozapina.

Alteraciones hematológicas: en 2004, el paciente comenzó con alteraciones hematológicas leves, descenso del recuento plaquetario, que coincide con el desarrollo de una hepatitis crónica por virus de hepatitis C, con posible evolución a cirrosis. A pesar de su correcta adherencia al tratamiento psicofarmacológico y revisiones periódicas en Salud Mental, el seguimiento de esta patología somática resulta complicado debido al no cumplimiento del paciente en este sentido. Se observa un avance progresivo de su patología hepática y de las alteraciones hematológicas, hasta que en 2013 presenta una neutropenia significativa, a nivel ambulatorio, que conduce a la recomendación, por parte del servicio de Hematología, de retirada y sustitución de clozapina **(Figura 1)**, por quetiapina (300 mg) en asociación a aripiprazol (30 mg).

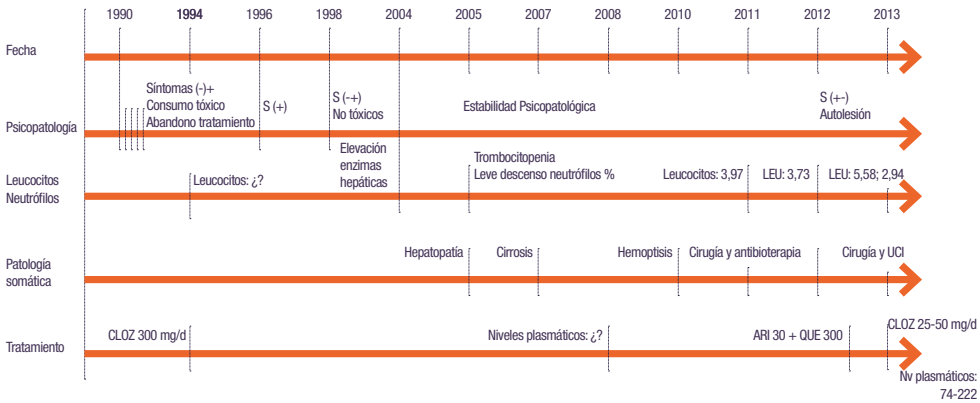

Figura 1. Línea temporal del caso clínico.

Desde entonces, el paciente inicia un serio deterioro psicopatológico, que conlleva la autolesión por introducción de cuerpo extraño en recto en respuesta a las alucinaciones auditivas impositivas. Ello provoca un daño importante, la aparición de un abdomen agudo, así como la necesidad de intervención quirúrgica urgente e ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. En este contexto, nuestro servicio es consultado, comenzando un debate multidisciplinar en relación a la conveniencia de reintroducción del fármaco.

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

El paciente ingresa de manera voluntaria en la Unidad de Hospitalización tras el alta de la UCI y en seguimiento por Cirugía General, con el objetivo de valorar estrategias farmacológicas diversas. En ese momento, el paciente se muestra consciente y orientado en tiempo, espacio y persona; colaborador con adecuado contacto, aunque inquieto y ansioso. Con cierta hipoprosexia, llegando en momentos puntuales a la perplejidad, que el mismo paciente reconoce es debido a la intromisión de las alucinaciones auditivas. Discurso empobrecido, parco en palabras. Trastornos formales del pensamiento fluctuantes.

No presenta una ideación delirante estructurada, aunque sí presenta alteración del contenido en relación a la presencia de pseudoalucinaciones auditivas, que generan moderada presión, con carácter impositivo o comentadoras de su actividad y que han llegado a provocar alteraciones conductuales con la consecuencia del daño físico. Eutímico. Ansiedad moderada flotante. Insomnio global. Conciencia parcial del problema. Deterioro cognitivo moderado. En los últimos dos meses ha presentado disrupciones en su conducta importantes (como la ya mencionada), abandono de autocuidados y un importante deterioro en su funcionalidad.

A nivel físico, se ha observado la presencia de edemas en miembros inferiores y presenta el diagnóstico siguiente al alta del servicio de Cuidados Intensivos: abdomen agudo, neumoperitoneo justificable por laparatomía reciente, aunque no es descartable completamente la microperforación postoperatoria abdominal, laceración de recto sin perforación, rectorragia, anemia aguda, shock hipovolémico, fallo multiorgánico, coagulopatía.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Anteriormente y durante su estancia hospitalaria en los servicios de Cirugía General, Cuidados Intensivos y Salud Mental, se realizaron distintas pruebas complementarias, además de un seguimiento analítico estrecho, especialmente de la fracción hemática **(Tabla 1)**. Además de los valores analíticos de neutropenia y plaquetopenia, destacamos las siguientes:

- Radiografía simple de abdomen al ingreso en Cirugía General: cuerpo extraño en pelvis. Sin neumoperitoneo.
- TAC a su ingreso en UCI: neumoperitoneo en relación con laparatomía reciente sin extravasación de contraste, gas, ni colecciones líquidas en pelvis menor.
- Pseudomatosis en colon derecho por presencia de heces semisólidas. Dolicosigma y dolicolon descendente con asas de marcos cólico algo dilatadas sin otros hallazgos. Hígado con signos de hepatopatía crónica.

Según clínica y hallazgos que se iban obteniendo –urocultivos, hemocultivos, radiografía de tórax, ecografía abdominal y cardíaca y TAC abdominal– se ha ido observando una progresiva recuperación en las distintas fracciones y criterios diagnósticos de cirrosis hepática.

	Salud Mental	Analíticas	S. Digestivo	S. Neumología	S. Cirugía	UCI
Antes de 2009	Clozapina 300 mg/día (1998)	Valores normales	Hepatopatía crónica virus C (2006)	Hemoptisis (2010)	---	---
2009	Clozapina 300 mg/día	Linfocitosis Plaquetas: $70x10^3$ Neutrófilos: 2,07 Leucocitos: 4,6	Rechaza endoscopia	---	---	---
2010	Clozapina 300 mg/día	Linfocitosis Plaquetas: $64x10^3$ Neutrófilos: 1,56 Leucocitos: 4,73	Estudio autoinmunidad AAN +, AC; antimúsculo liso +	Marcadores tumorales: CEA 8,12 (0-5); CA19 76,67 (0-40); SCC 1,8 (0-1,5) TC torácico: bronquiectasia secundaria a fibrosis pulmonar	---	---
2011	Clozapina: abandono y reintroducción 200 mg/día	Plaquetas: $56x10^3$ Neutrófilos: 1,44 Leucocitos: 3,97	Inmunofenotipo normal	---	Quiste región glútea	---
2012	Retirada progresiva de clozapina + aripiprazol 30 mg/día + quetiapina 300 mg/día	Plaquetas: $56x10^3$ Neutrófilos: 0,87 Leucocitos: 3,73	---	---	Reintervención quiste glúteo	---
2013	Recaída	Valores normales	---	---	Rectorragia: cuerpos extraños. Laparatomía Antibioterapia TC Abdominal: neumoperitoneo	Coagulopatía Abdomen agudo Shock hipovolémico Fallo multiorgánico

Tabla 1.

SEGUIMIENTO EN LOS DISTINTOS SERVICIOS

Se realiza un estudio etiológico sobre la posible causa de la neutropenia, llegando a la conclusión de la implicación de múltiples factores, siendo los más destacables la cirrosis hepática y el tratamiento psicofarmacológico.

Una vez lograda su estabilidad somática, era perentoria la necesidad de mejoría psicopatológica. Durante su estancia en la Unidad Hospitalaria de Salud Mental, se ensayaron distintos fármacos antipsicóticos a dosis medias y en combinación: quetiapina, aripiprazol, olanzapina, haloperidol, risperidona; con escasa respuesta.

Es entonces, siguiendo estrategias de decisión compartida, cuando el paciente, familiares y facultativos contemplan las ventajas e inconvenientes de cada opción farmacológica, incluyendo la reintroducción de clozapina. En dicho proceso se involucran los servicios de Hematología y Medicina Interna a modo de interconsultores. Asimismo se realiza una revisión sistemática sobre la reintroducción de clozapina, con búsqueda en PubMed y Tripdatabase usando los descriptores: [clozapine] AND [rechallenge]. Se encontraron **(Tabla 2)**: una revisión sistemática reciente (Manu *et al.*, 2011) y dos casos clínicos adicionales posteriores que cumplían criterios de reintroducción. Además, se revisaron tres casos clínicos más de neutropenia con reintroducción de clozapina en distintas condiciones somáticas. A ello añadimos cinco casos en un estudio en el que no se discontinuaba clozapina, a pesar de la presencia de

neutropenia y once casos, en cinco estudios, que describen el uso de estimuladores de colonias granulocíticas (G-CSF filgrastim) frente a otras estrategias de reintroducción **(Figura 2, 3)**. Destacamos también dos revisiones sobre la asociación de clozapina con otros fármacos y discrasias sanguíneas.

Estudio	n	Edad (media)	Sexo	Diagnóstico
Dunk *et al.* (2006)	52	34 mediana	37V, 16M	Esquizofrenia (refractaria)
Kanaan and Kerwin (2006)	24	34	14V, 10M	Trastornos espectro esquizofrenia (refractario)
Gerbino-Rosen *et al.* (2005)	20	----------	----------	Esquizofrenias, TAB, psicosis asociadas
Joffe *et al.* (2009)	5	26 – 43	4V, 1M	Esquizofrenia
Spencer – Unterwerger *et al.* (1998)	1	17	1V	Esquizofrenia, retraso mental
Frankenburg *et al.* (1994)	1	50	1V	Esquizofrenia
Mathewson and Lindenmayer (2007)	1	27	1V	Esquizofrenia (refractaria)
Mathewson and Lindenmayer (2007)	1	42	1V	Esquizofrenia (refractaria)
Wu *et al.* (2008)	1	40	1V	Esquizofrenia (refractaria)
Ghaznavi *et al.* (2008)	1	55	1V	Esquizofrenia
Eseonu and Carlson (2010)	1	56	1V	Esquizofrenia
Grohmann *et al.* (1989)	1	48	1M	Esquizofrenia (refractaria)
Bray (2008)	1	23	1V	Esquizofrenia (refractaria)
Silvestrini *et al.* (2000)	1	29	1M	Esquizofrenia (refractaria)
McKnight *et al.* (2011)	1	33	1M	Trastorno esquizoafectivo (refractario)
Latif *et al.* (2012)	1	28	1M	Esquizofrenia
Lertxundi *et al.* (2011)	1	46	1V	Esquizofrenia (refractaria)
Joyce *et al.* (2005)	1	45	1V	Esquizofrenia y retraso mental mod.
El caso que nos ocupa	1	46	1V	Esquizofrenia (refractaria)

Tabla 2. Estudios encontrados en la revisión realizada.

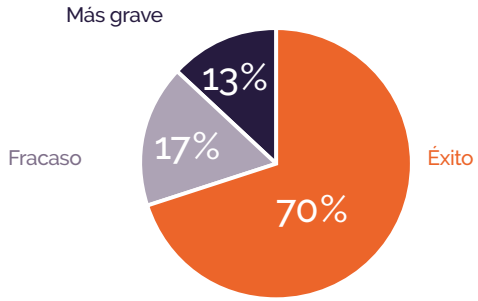

Figura 2. Probabilidad de éxito en la reintroducción de clozapina.

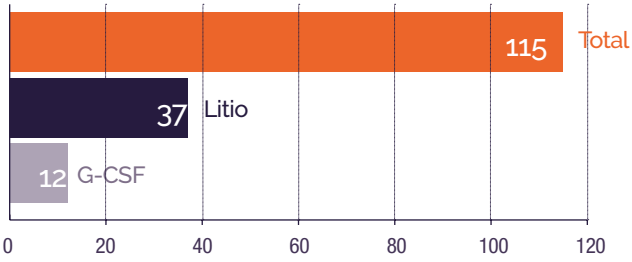

Figura 3. Estrategias de reintroducción de clozapina.

Toda esta información es aportada y explicada al paciente y sus familiares, indicando las necesidades de control estricto de su patología física y, a nivel analítico, en caso de reintroducción. Finalmente, se concuerda la decisión de comenzar de nuevo con clozapina (50 mg) empleando la asociación con litio (600 mg) como estrategia de reintroducción y retirada progresiva de risperidona.

Comienza así una mejoría progresiva, siendo el paciente dado de alta con resultados analíticos en rangos de normalidad (niveles plasmáticos de litio: 0,54 mEq/l; niveles plasmáticos clozapina: 191 ng/ml; neutrófilos: 3,77 x10^3/µl; leucocitos: 5,98 x10^3/µl y plaquetas: 149 x10^3/µl) y manteniendo estabilidad psicopatológica hasta la actualidad.

CONCLUSIÓN

Clozapina es el *gold standard* en caso de refractariedad; hay que valorar siempre el riesgo/beneficio en caso de evento adverso grave; esto quiere decir, valorar el mantenimiento del fármaco a pesar de estos y, sobre todo, la reintroducción. Según la bibliografía, la tendencia a reintroducir debe ser distinta según el efecto adverso presentado, así podríamos poner un orden desde la mayor probabilidad de éxito en el síndrome neuroléptico maligno, seguido de neutropenia y miocarditis, hasta el mayor riesgo en agranulocitosis.

Debemos tener en cuenta que, a pesar de la evidencia de neutropenia en relación a clozapina, es imperativo realizar un estudio etiológico de otras causas de la misma –desde enfermedades a la presencia de otros fármacos–. La reintroducción de clozapina, si es posible, exige no solo la recuperación de los valores hematológicos, sino también del estudio etiológico exhaustivo. Además, tras la reintroducción debemos realizar un seguimiento analítico estrecho. Se recomienda monitorizar dos veces en semana durante los primeros tres meses.

Existen distintas estrategias de reintroducción de clozapina en asociación a otros fármacos. El uso concomitante de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) y de colonias granulocíticas macrófagos (GM-CSF) así como de litio, pueden ser favorables, pero precisan de una mayor evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahn YM, Jeong SH, Jang HS, Koo YJ, Kang UG, Lee KY, *et al.* Experience of maintaining clozapine medication in patients with "red-alert zone" neutropenia: long-term follow-up results. Int Clin Psychopharmacol. 2004 Mar;19(2):97–101.
- Demler TL, Trigoboff E. Are Clozapine Blood Dyscrasias Associated with Concomitant Medications. Innov Clin Neurosci. 2011; 8(4):35 – 41.
- Hägg S, Rosenius S, Spigset O. Long-term combination treatment with clozapine and filgrastim in patients with clozapine-induced agranulocytosis. Int Clin Psychopharmacol. 2003;18(3):173 – 174.
- Hazewinkel AWP, Bogers JPAM, Giltay EJ. Add-on filgrastim during clozapine rechallenge unsuccessful in preventing agranulocytosis. Gen Hosp Psychiatry. 2013 Sep-Oct;35(5):576.e11-2.
- Hudertmark J, Campbell P. Reintroduction of clozapine after diagnosis of lymphoma. The British Journal of Psychiatry. 2001; 178:576.
- Joffe G, Eskelinen S, Sailas E. Add-On Filgrastim During Clozapine Rechallenge in Patients With a History of Clozapine-Related Granulocytopenia/Agranulocytosis. Am J Psychiatry. 2009; 166(2): 236.
- Small JG, Weber MC, Klapper MH, Kellams JJ. Rechallenge of Late – Onset Neutropenia With Clozapine. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2005; 25(2):185 – 186.
- Kolli V, Denton K, Borra D, Pulluri M, Sharma A. Treating chemotherapy induced agranulocytosis with granulocyte colony-stimulating factors in a patient on clozapine. Psycho-Oncology. 2013 Jul;22(7):1674-5.
- Latif Z, Malik MA, Jabbar F, Ahmed Y, McDonough C. Clozapine-induced late leukopenia. Irish Journal of Medical Science. 2012; 181(1):139-141.
- Lertxundi U *et al.* A case of Agranulocytosis Secondary to Rechallenge With Clozapine Following Severe Neutropenia During Previous Therapy. J Clin Psychiatry. 2011; 72(12):0.
- Majczenko TC, Stewart JT. Failure of Filgrastim to Prevent Severe Clozapine – Induced Agranulocytosis. Southern Medical Journal. 2008; 101(6):639 – 640.
- Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. Schizophr Res. 2012 Feb;134(2-3):180-6.
- Nooijen PM, Carvalho F, Flanagan RJ. Haematological toxicity of clozapine and some other drugs used in psychiatry. Hum Psychopharmacol. 2011 Mar;26(2):112-9.

Caso 3

Culiáñez Casas A, Lara Espejo I, García Escudero MA

Clozapina es el antipsicótico que recibió por primera vez el nombre de "atípico" debido a su elevada eficacia, sin el inconveniente de los indeseados efectos adversos extrapiramidales y secundarios a la hiperprolactinemia, que ocasionaban los neurolépticos conocidos hasta aquel momento. Es el fármaco que ha demostrado mayor eficacia terapéutica en la esquizofrenia resistente a tratamiento con otros antipsicóticos[1]. Presenta además mejores resultados en el manejo de la agresividad y la violencia en el paciente psicótico, así como una reducción del riesgo suicida.

Sin embargo, también muestra efectos secundarios. De entre todos cabe destacar que aproximadamente un 0,5-2% de los pacientes presentan riesgo de agranulocitosis, lo cual requiere de control analítico periódico con hemogramas. Además, aumenta la incidencia de síndrome metabólico, miocarditis, convulsiones y un exceso de salivación[2].

Es la sialorrea el segundo efecto adverso en orden de frecuencia, ocurriendo entre un 30-80% de los pacientes en tratamiento. Suele presentarse al inicio del mismo, con mayor predominancia en el horario nocturno. En muchas ocasiones, genera una estigmatización del paciente que opta por abandonar el tratamiento o disminuir sus dosis[3].

Clozapina es el único antipsicótico atípico para el que se han descrito correlaciones razonablemente congruentes entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica por lo que, en determinados casos, puede ser importante la realización de determinación de niveles plasmáticos para asegurar una correcta dosificación[4].

Dado que este fármaco se considera el *gold standard* del tratamiento de la esquizofrenia refractaria, cabe conocer cuáles son sus efectos adversos más importantes y cómo tratarlos. Por lo que, a modo práctico, presentamos el siguiente caso clínico.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 60 años, diagnosticada de esquizofrenia paranoide a la edad de 35 años. Acude a Urgencias remitida desde su Unidad de Salud Mental por una recaída con clínica psicótica de difícil manejo, consistente en delirios de contenido religioso, erotomaníacos, paranoides y de liación, similar a recaídas previas. Se observa mala contención familiar e inadecuada respuesta al tratamiento pautado, por lo que se decide ingreso en UHP.

ANTECEDENTES

Antecedentes médico-quirúrgicos: sin interés.

Antecedentes psiquiátricos: desde el diagnóstico ha sufrido varias recaídas que han requerido hospitalización en la Unidad de Psiquiatría (UHP); la última de ellas hace 8 años. Posteriormente, buen control a nivel ambulatorio.

Ha recibido tratamiento con diversos fármacos antipsicóticos (olanzapina, risperidona, quetiapina y perfenazina) tanto en monoterapia como en combinación con fármacos antiepilépticos, con mala respuesta terapéutica. Con anterioridad se había planteado tratamiento con clozapina, que se suspendió por efectos adversos intolerables (entre ellos aumento de peso y sialorrea).

ENFERMEDAD ACTUAL

En el momento del ingreso, sigue tratamiento con haloperidol 25 mg/día, palmitato de paliperidona 150 mg/mes IM, clorazepato dipotásico 90 mg/día y biperideno 6 mg/día.

Durante su ingreso en planta la paciente presenta escasa respuesta inicial a los tratamientos pautados con difícil manejo de su sintomatología delirante. Al comienzo, es tratada con palmitato de paliperidona 150 mg IM, quetiapina hasta 300 mg/día, haloperidol VO hasta 30 mg/día que le fue retirado la primera semana del ingreso por ausencia de respuesta, iniciándose tratamiento con ziprasidona VO hasta 240 mg/día, que también resultó ineficaz por lo que fue retirado.

Ante la ausencia de respuesta tras el amplio abanico terapéutico aplicado, a los 21 días tras su ingreso, se decide iniciar tratamiento con clozapina llegando a dosis de 150 mg/día VO. Se potencia inicialmente con lamotrigina, dada la sintomatología delirante abigarrada, que fue retirada progresivamente.

Desde el inicio de la introducción de clozapina, la paciente aqueja abundante sialorrea que le ocasionaba gran malestar.

Se realiza revisión de la literatura acerca de las alternativas de manejo de dicho efecto adverso. Inicialmente, se administra biperideno que resulta ineficaz; por lo que se decide administrar amisulprida hasta 400 mg/día que no logra controlar los efectos adversos. Se inicia entonces tratamiento con atropina 1% en colirio a dosis de 1-2 gotas VO cada 4-8 h con el que la paciente refiere mejoría de su sialorrea. Así, se mantiene tratamiento con clozapina y colirio de atropina 1% al alta.

EVOLUCIÓN

La paciente continúa el seguimiento ambulatorio en consultas externas del hospital donde, tras un mes desde el alta hospitalaria, se observa una disminución de la eficacia del colirio de atropina, por lo que se decide iniciar tratamiento con clonidina 150 µg hasta 75 µg/día.

En el momento actual, ha transcurrido un año tras el alta hospitalaria. La paciente ha acudido a seguimiento en consultas externas, realizándose controles analíticos sin alteraciones, con buena adherencia al tratamiento y control de su clínica productiva, así como de los efectos adversos (sialorrea), sin presentar nuevas recaídas.

CONCLUSIÓN

La sialorrea asociada a clozapina parece estar en relación con el antagonismo de los receptores α2-adrenérgicos, muscarínicos anticolinérgicos M4 y los receptores dopaminérgicos, aunque a día de hoy no existe una explicación fisiopatológica claramente demostrada. Se han utilizado estas vías de acción como estrategia de tratamiento del efecto adverso. Así, entre los fármacos anticolinérgicos utilizados encontramos biperideno, escopolamina, amitriptilina y atropina.

Biperideno es un fármaco antiparkinsoniano que disminuye la sudoración y la salivación, pero que ocasiona un efecto negativo sobre la función cognitiva y otros efectos adversos anticolinérgicos, tales como retención urinaria, estreñimiento, taquicardia, hipotensión y visión borrosa[5]. Atropina es un fármaco antagonista muscarínico extraído de la belladona, de uso en gotas y administración sublingual[6]. Escopolamina, popularmente conocida como "burundanga", es un alcaloide de efecto antimuscarínico que, a dosis bajas, presenta efectos terapéuticos para prevenir el vértigo, náuseas y vómitos; también es sedante. Provoca disminución de la secreción glandular, reduciendo la producción de saliva[7]. Amitriptilina, antidepresivo tricíclico, es utilizado con frecuencia en los cuadros depresivos y de ansiedad generalizada, cuenta con la sequedad bucal entre uno de sus efectos secundarios más molestos, produce un mayor riesgo de hipotensión y sedación[8].

Entre los α2- adrenérgicos, encontraríamos clonidina, fármaco de principal uso como antihipertensivo, en el dolor neuropático, hiperhidrosis del sueño y desintoxicación para opioides que, en ocasiones, puede producir somnolencia, sedación y sequedad de boca[9]. Otros fármacos propuestos como útiles en la literatura serían: trihexifenidilo, bromuro de ipatropio y guanfacina[10].

Dada la relevancia de clozapina como antipsicótico en el tratamiento de la esquizofrenia resistente, es importante poder contar con la monitorización de los niveles plasmáticos que aseguren un correcto cumplimiento. Además, esta monitorización nos permite asegurarnos de que el paciente se encuentra dentro del rango terapéutico establecido y minimizar en lo posible los efectos adversos secundarios asociados evitando subidas de dosis innecesarias[11]. Se debe tener presente que los niveles de clozapina en sangre presentan una gran variabilidad interindividual en relación al género –siendo su concentración mayor en las mujeres en comparación a los hombres–, la edad, el hábito tabáquico (inductor del citocromo CYP1A2), peso, cafeína y otros fármacos o sustancias. No existe un rango predeterminado de manera universal, siendo diferente para cada laboratorio. En nuestro caso, el rango terapéutico establecido se acota entre 100-700 ng/ml.

Se ha relacionado de manera positiva la concentración en plasma con la respuesta terapéutica siendo, según las guías de práctica clínica, la concentración plasmática mínima recomendada de 350 ng/ml y la dosis diaria de clozapina entre 100-900 mg/día[12]. Se debe ser cauteloso a la hora de establecer un límite máximo a partir del cual los riesgos sean mayores a los beneficios, puesto que aún no existe un consenso sobre este tema dada la interindividualidad, ya que podría ocasionar el uso de otros métodos menos efectivos que induzcan a la politerapia o incluso a retirar el fármaco de manera inadecuada.

PUNTOS CLAVE

- Clozapina es el fármaco antipsicótico atípico que presenta mayor eficacia en la esquizofrenia refractaria al tratamiento y que no carece de efectos secundarios reseñables.
- Es de vital importancia encontrar la forma de contrarrestar estos efectos indeseables, puesto que pueden ocasionar complicaciones graves y una baja adherencia terapéutica a un tratamiento con amplias posibilidades.
- Son necesarios más estudios terapéuticos que nos ayuden a establecer un correcto tratamiento para el manejo de los efectos adversos asociados, dado su carácter estigmatizante, que ocasionan el abandono terapéutico y el mal control sintomático. También es reseñable familiarizarnos con la monitorización plasmática que nos permitirá realizar un ajuste más adecuado y correcto de las dosis terapéuticas y un mayor control clínico con menores efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kane JM, Correl CU. The Role of Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia. JAMA Psychiatry. 2016 Mar;73(3):187-8.
2. Stahl SM. Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas. Ed. Aula Médica Madrid; 2014.
3. Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N, Byrne F, Mc Donald C, McInerney S, *et al.* Clozapine-induced hypersalivation: an estimate of prevalence, severity and impact on quality of life. Ther Adv Psychopharmacol. SAGE Publications; 2016 Jun;6(3):178–84.
4. Lopez L V, Kane JM. Plasma levels of second-generation antipsychotics and clinical response in acute psychosis: A review of the literature. Schizophr Res. 2013 Jul;147(2–3):368–74.
5. Richardson C, Kelly DL, Conley RR. Biperiden for excessive sweating from clozapine. Am J Psychiatry. 2001; 158:1329–1330.

6. Comley C, Galletly C, Ash D. Use of atropine eye drops for clozapine induced hypersalivation. Aust N Z J Psychiatry. 2000;34(6):1033–1034.

7. Taylor D, Paton C, Kerwin R. The South London and Maudsley NHS Trust 2003 prescribing guidelines. Martin Dunitz; London.

8. Copp PJ, Lament R, Tennent TG. Amitriptyline in clozapine-induced sialorrhea. Br J Psychiatry. 1991: 159:166.

9. Grabowski J. Clonidine treatment of clozapine-induced hypersalivation. J Clin Psychopharmacol. 1992: 12(1):69–70.

10. Praharaj SK, Verma P, Roy D, Singh A. Is clonidine useful for treatment of clozapine-induced sialorrhea? J Psychopharmacol. 2015;19(4):426–428.

11. Verdura Vizcaíno EJ, Ballesteros Sanz D, Sanz-Fuentenebro J. Monitorización de niveles plasma de antipsicóticos atípicos. Rev Asoc Esp Neuropsiq. 2012 Sep; 32(115):499-519.

12. León-Caballero J, Samsó-Buxareu B, Alba-Palé L, Oller-Canet S, Pérez V. Controversias sobre los niveles plasmáticos de clozapina: revisión a propósito de un caso. Psiquiatr Biol. 2015;22:80-2.

Caso 4

Saiz García H, López Gil J, Montes Reula L

DESCRIPCIÓN

Varón de 43 años de raza caucásica. Reside en el medio urbano, en un piso de patrona. Soltero y sin hijos. Es el tercero de una fratría de tres hermanos. Mantiene su responsabilidad a nivel financiero. Estudios de formación profesional en electricidad y hasta octavo curso de piano en Conservatorio. Trabajó a través de empleo protegido entre 2004 y 2012. Discapacidad del 65% e incapacidad laboral absoluta. No incapacidad civil. Convicción religiosa, cristianismo católico. Padre fallecido cuando el paciente tenía 8 años de edad por infarto agudo de miocardio. Madre fallecida por proceso tumoral cuando el paciente tenía 42 años.

ANTECEDENTES

Antecedentes familiares: su abuela materna diagnosticada de esquizofrenia y su hermano mediano diagnosticado trastorno esquizoafectivo. Tío fallecido por suicidio.

Antecedentes psiquiátricos: a los 19 años, primer contacto con Salud Mental por presencia de clínica de tipo ansioso-depresiva. Posteriormente es diagnosticado de esquizofrenia paranoide a los 25 años de edad, con curso crónico, sin llegar a obtener estabilidad clínica absoluta de clínica positiva ni negativa desde el inicio de la enfermedad. Dicha sintomatología resistente al tratamiento le ha producido gran repercusión conductual, vivencial y emocional. En relación a los síntomas positivos, el paciente presentaba alucinaciones auditivas en forma de voces que hablaban entre sí y delirios de grandiosidad, religiosos, erotomaníacos, somáticos, de culpa, de perjuicio y fenómenos de alienación del pensamiento en forma de lectura y difusión. Como síntomas negativos, desde el primer episodio psicótico, el paciente ha presentado anhedonia, retraimiento social, pobreza en el lenguaje y en el contenido del pensamiento, pérdida de intereses y motivación, perseveración, disminución de la expresividad emocional, abulia y apatía. También ha presentado desorganización del pensamiento.

Asimismo, ha llegado a padecer síntomas motores catatónicos, en forma de rigidez y mantenimiento de posturas, además de los secundarismos propios de la medicación antipsicótica. A nivel afectivo, el paciente ha referido fluctuaciones anímicas hacia el polo depresivo, con presencia de ideación autolítica activa en distintos momentos a lo largo de la evolución de la enfermedad. El paciente ha presentado siempre escasa o nula conciencia de enfermedad.

Ha requerido de ingresos en Unidades de Agudos en 2001, 2002 (2 ocasiones), 2007, 2013 y 2016 (2 ocasiones); Hospital de Día (2007); Media Estancia en 2001 y 2003; y Clínica Rehabilitación (2004, 2013).

Seguimiento a través de Centro de Salud Mental de manera regular mientras no permanecía ingresado en recursos intermedios. También ha precisado de otros recursos sociosanitarios.

La clínica descrita únicamente ha sido susceptible de tratamiento con olanzapina, remitiendo parcialmente y retirada por aumento de peso; y clozapina, con buena respuesta clínica sobre la repercusión vivencial de la sintomatología positiva y con mejoría de la clínica negativa, pero que hubo que retirar debido a episodio de neutropenia en 2002 tras haber iniciado tratamiento en 2001.

Ha seguido tratamiento con fármacos antipsicóticos como trifluoperazina, olanzapina, aripiprazol, paliperidona, amisulprida, risperidona, paliperdiona, olanzapina y clozapina y con antidepresivos como sertralina, paroxetina y mirtazapina.

ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente fue derivado desde su Centro de Salud Mental de referencia para ingreso urgente por presentar elevado riesgo autolítico.

Al parecer, el paciente había acudido a la cita programada con la trabajadora social tras aviso de patrona de empeoramiento clínico. El paciente presentaba ideación autolítica, ánimo depresivo, ideación delirante de referencialidad y perjuicio, así como ideación de culpa. También se había objetivado sintomatología motora en forma de síndrome catatónico y elevados niveles de angustia. Se trataba de una descompensación depresiva del paciente crónicamente disfórico y con ideas místico-religiosas, de perjuicio, con un diagnóstico previo en UHP de esquizofrenia residual, que ocurre desde hace unos meses.

Tras instaurar el tratamiento antidepresivo mejoró. Se plantean dudas desde su CSM acerca de la completa adherencia al tratamiento antidepresivo. No obstante, mejoró las relaciones con su familia de origen y círculo social más cercano. Al parecer, habitualmente deseaba dejar el tratamiento y negociaba sobre antipsicóticos que refería le producían astenia y anergia que, aunque se consideraba que era parcialmente causada por los secundarismos del tratamiento farmacológico, parecía primaria de su trastorno mental y que vivía con disforia.

Acudió al servicio de Urgencias, mostrando ligera inquietud psicomotriz y marcada angustia durante la entrevista. Relataba encontrarse dos días atrás a la consulta en Urgencias en una plaza cuando escuchó unas risas de mujer y, desde entonces, pensaba ser un delincuente y haber cometido delitos con su imaginación (realizando referencias a pensamientos de carácter sexual). Describía ánimo bajo, así como rumiaciones constantes acerca de lo sucedido. Presentaba ideación autolítica, activa en relación a la clínica de corte psicótico descrita. Aceptó voluntariamente el ingreso: “no puedo estar más tiempo así, esto no puede durar para siempre”.

En relación a otras descompensaciones previas, el cuadro presentado era más agudo, con mayor componente de angustia, psicomotricidad inhibida, verbalizaciones de culpa y desesperanza.

Tratamiento del paciente en el momento del ingreso en UHP: palmitato de paliperidona 150 mg cada 28 días, olanzapina 2,5 mg (0-0-1) y lorazepam 1 mg (0,5-0,5-0).

TESTS

EXPLORACIÓN PSICOPATOLÓGICA AL INGRESO

Consciente y orientado en las tres esferas. Aspecto adecuado. Facies triste, con mirada perpleja y disminución de la expresividad emocional. Inquietud psicomotriz durante la entrevista, presentando asimismo enlentecimiento psicomotor. No alteraciones mnésicas. Dificultades para focalizar la atención. Discurso con latencia de respuesta perseverante y reiterativo, con algunos momentos de bloqueo del pensamiento. Negaba alteraciones sensoperceptivas, pero se infieren en relación a elaboración delirante de las mismas. Ánimo triste, con intensas ideas delirantes de culpa. Ideación delirante de contenido sexual, perjuicio, somático, de culpa y condenatorias. Interpretaciones de contenido delirante. Insomnio de conciliación y mantenimiento. Hiporexia, sin pérdida de peso. El paciente había verbalizado a su psiquiatra de referencia ideas de muerte e ideación autolítica.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se efectuaron en 2012 una RMN que resultó normal; en 2013, una polisomnografía basal con diagnóstico de síndrome de apnea sueño severa, con moderada afectación oximétrica en el paciente, con latencia del sueño prolongada; en 2017 la analítica al ingreso mostró un aumento de LDL, hipertrigliceridemia y disminución de ferroxidasa y tras el alta (2017) la analítica mostró la persisten las elevaciones en las cifras de LDL y triglicéridos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

El paciente ha recibido el diagnóstico de trastorno esquizoafectivo, dado el deterioro clínico presentado a lo largo de la evolución de la enfermedad, con persistencia de sintomatología negativa y aparición de cuadros con síntomas afectivos (en un paciente con un humor predominantemente disfórico), principalmente de tipo depresivo, con síntomas positivos en forma de ideación delirante incongruente con el estado de ánimo, así como otro tipo de sintomatología de corte psicótico como fenómenos alucinatorios de diversa índole, fenómenos de alienación del pensamiento, desorganización del pensamiento y conducta y síntomas motores de tipo catatónico.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

A lo largo del ingreso, se objetivó una importante desorganización del pensamiento y de la sintomatología productiva que experimentaba.

Inicialmente, se aumentó la dosis de olanzapina hasta 30 mg, teniendo en cuenta los antecedentes, con respuesta parcial. Dada la resistencia a los tratamientos que ha presentado previamente, la mala evolución que ha mostrado en los últimos años, la falta de alternativas terapéuticas, la presencia de clínica positiva resistente, negativa, cognitiva, motora, la desorganización del pensamiento, la clínica afectiva y la presencia de ideación autolítica se decide reintentar instaurar tratamiento con clozapina, a pesar de presentar antecedentes de neutrofilia con la misma. Durante el ingreso en Unidad de Hospitalización Breve, se realizó aumento de dosis hasta 225 mg/día, con buena tolerancia y sin alteraciones en el hemograma. De acuerdo con su psiquiatra de referencia, se decide mantener el tratamiento depot, dado que el paciente presentaba antecedentes de nula adherencia al tratamiento y en estos momentos continúa sin presentar conciencia de enfermedad. A lo largo del ingreso, la organización del pensamiento ha mejorado y la implicación vivencial de los delirios se ha reducido, volviendo progresivamente a un funcionamiento aproximado al que tenía previamente al ingreso. Dicho funcionamiento se caracterizaba por la clínica residual y por los delirios crónicos de contenido místico-religioso que, tras instauración de tratamiento con clozapina, han quedado encapsulados.

Permaneció ingresado en la Unidad de Corta Estancia durante 5 semanas. Posteriormente, se planteó la necesidad de un recurso de más duración para el control de la clínica que padecía y del tratamiento que tomaba, por lo que se solicitó derivación a Unidad de Media Estancia.

La evolución a lo largo de su ingreso en la Unidad de Media Estancia fue positiva. Permaneció ingresado un total de 11 semanas. Inicialmente, persistían alteraciones formales del pensamiento, con un discurso perseverante y reiterativo. A nivel del contenido del pensamiento, los delirios se fueron encapsulando de manera progresiva, sin llegar a tener ningún tipo de repercusión a nivel conductual. En un primer momento, el paciente reconocía la presencia de alucinaciones auditivas que fueron cediendo de manera progresiva y en relación con la subida de dosis de clozapina. En cuanto a los síntomas negativos, el paciente presentó mejoría en apatía, abulia, anhedonia y expresividad emocional, mostrándose más resonante, expresivo y sonriente. Progresivamente, recuperó la relación con su círculo social más cercano y se mostró motivado para iniciar un ritmo de vida activo. Asimismo, mejoró la clínica afectiva, consiguiendo la eutimia al alta, desapareciendo cualquier tipo de ideación suicida. No se objetivó desorganización de conducta, objetivándose una activación conductual de la misma.

A nivel hematológico, no se han producido alteraciones en las cifras de neutrófilos por el momento.

Ajuste farmacológico realizado durante media estancia que consistió en clozapina 100 mg (2-0-2), venlafaxina retard 150 mg (1-0-0), lactulosa 10 mg (1-1-1) y palmitato de paliperidona 150 mg intramuscular mensual.

CONCLUSIÓN

Tras haber realizado una revisión exhaustiva de la bibliografía científica, se decidió reintroducir tratamiento antipsicótico con clozapina, dados los antecedentes de buena respuesta clínica del paciente a nivel de sintomatología positiva, negativa, afectiva (incluso ideación autolítica), cognitiva, desorganización del pensamiento,

lenguaje y conducta; así como de sintomatología motora. Hasta el 70% de pacientes con neutropenia previa secundaria a tratamiento con clozapina podrían no volver a presentarla de nuevo.

Neutropenia, leucocitosis, convulsiones, hipotensión ortostática, estreñimiento severo, aumento de peso y alteraciones a nivel metabólico, incluyendo el síndrome metabólico, así como prolongación moderada de la repolarización miocárdica son complicaciones que necesitarían ser manejadas pero que no son condición para discontinuar el tratamiento con clozapina.

La neutropenia podría estar relacionada con distintos factores de manera indirecta al tratamiento con clozapina. Se podrían incluir entre tales factores la neutropenia étnica benigna, drogas concomitantes, interacciones farmacológicas y comorbilidades médicas. En tales casos, clozapina debería reintroducirse si se pudieran identificar y eliminar causas no relacionadas directamente con clozapina. En ocasiones, tratamiento concomitante con litio para producir leucocitosis podría ser necesario.

PUNTOS CLAVE

- La reintroducción del tratamiento con clozapina, a pesar de mantener palmitato de paliperidona, por riesgo de discontinuación, ha sido definitiva para la recuperación de la sintomatología de corte psicótica presentada por el paciente durante su descompensación clínica.
- En el momento de la presente publicación, el paciente se encuentra estable a nivel psicopatológico y sin presentar secundarismos de tipo farmacológico, presentando, además, una mejoría de los síntomas negativos que le están permitiendo realizar una adecuada integración en su entorno y una buena activación a nivel conductual.

BIBLIOGRAFÍA

- Davis MC, Fuller MA, Strauss ME, Konicki PE, Jaskiw GE. Discontinuation of clozapine: a 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. Acta Psychiatr Scand. 2014 Jul;130(1):30-9.
- Dunk LR, Annan LJ, Andrews CD. Rechallenge with clozapine following leucopenia or neutropenia during previous therapy. Br J Psychiatry. 2006 Mar;188:255-63.
- Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. Schizophr Res. 2012 Feb;134(2-3):180-6.
- Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? J Clin Psychiatry. 2013 Jun;74(6):603-13; quiz 613.
- Prokopez CR, Armesto AR, Gil Aguer MF, Balda MV, Papale RM, Bignone IM, Daray FM. Clozapine Rechallenge After Neutropenia or Leucopenia. J Clin Psychopharmacol. 2016 Aug;36(4):377-80.
- Whiskey E, Taylor D. Restarting clozapine after neutropenia: evaluating the possibilities and practicalities. CNS Drugs. 2007;21(1):25-35.

Caso 5

Giménez-Salinas Botella J

DESCRIPCIÓN

Varón de 59 años diagnosticado de esquizofrenia paranoide de unos 29 años de evolución coincidiendo con una separación matrimonial bastante traumática.

ANTECEDENTES

Antecedentes personales: mayor de tres hermanos. Estudios primarios. Empezó a trabajar a los 16 años en diferentes oficios. Se casó a los 21 años, siendo padre de una hija. Se divorció ocho años después. Es perceptor de una invalidez desde los 31 años de edad.

Antecedentes médico-quirúrgicos: desarrolló, desde el inicio de la enfermedad psiquiátrica, una potomanía por insuficiencia de ADH y una marcada obesidad y diabetes secundaria. Fumador de 30 cigarrillos al día desde hace 43 años. Síndrome de apnea del sueño de 15 años de evolución en tratamiento con CPAP.

Antecedentes psiquiátricos: primer ingreso en nuestra Unidad en 1990, desde entonces y en total 16 ingresos en Unidad de Agudos y Subagudos y 6 ingresos en Hospital de Día, así como un ingreso en larga estancia durante un año y medio hasta que encontró plaza de Residencia para personas afectas de enfermedad mental.

Durante el periodo inicial de 1990-2002, se produjeron los primeros seis ingresos en nuestra Unidad de Agudos y Subagudos, por descompensación psicótica consistente en ideación delirante abigarrada, de temática múltiple (paranoide, hipocondríaca, influencia, megalomaníaca). El paciente en este periodo presenta una evolución tórpida, con sintomatología productiva persistente asociada a manifestaciones negativas a pesar del tratamiento con diferentes neurolépticos: haloperidol hasta 30 mg/día, flufenazina depot 25 mg/2 semanas. Esta misma ideación delirante le hacía creer que los medicamentos le envenenarían, lo que originaba frecuentes abandonos de tratamientos y necesidad de vincular el tratamiento a medicación depot con mejoría muy ligera.

En el año 2002 y tras el séptimo ingreso, se planteó la sustitución del zuclopentixol depot que llevaba a dosis de hasta 600 mg/14 días por clozapina a dosis progresivas hasta 700 mg/día, acompañado de ocho sesiones de TEC. La incorporación de clozapina permitió una mejora de la clínica psicótica positiva, con menores recaídas y reducción de ingresos completos, con mejoría de la potomanía y recurriendo a la hospitalización parcial en muchos casos. Sin embargo, en el año 2008, coincidiendo con un ingreso en hospitalización parcial en dosis que oscilaban de 500 a 700 mg/día se detectaron disminuciones continuadas del recuento de la serie blanca, lo que obligó a un ingreso en Unidad Psiquiátrica Aguda, porque al reducirse la dosis de clozapina se produjo una rápida descompensación aguda. Tras ser valorado por Hematología y coincidiendo con la retirada de clozapina, desapareció la agranulocitosis, pero se produjo un declive importante del cuadro psiquiátrico con descompensaciones agudas que le llevó a un ingreso en larga estancia hace siete años por espacio de año y medio. Cuando se encontró plaza de Residencia para Personas con Enfermedad Mental se le derivó allí pero rápidamente aumentó la sintomatología psiquiátrica y la potomanía.

Hace tres años se le ingresa en la Unidad de Agudos en tratamiento con 45 mg de aripiprazol, 3 mg de bromazepam, 30 mg de olanzapina y 12 mg de risperidona. En el ingreso se intenta reintroducir clozapina a dosis progresivas hasta 300 mg/día, con mejoría clínica de la esfera psiquiátrica. Sin embargo, surge una

nueva aparición de agranulocitosis descartándose por Hematología cualquier origen de patología hemática y la mejora de la aganulocitosis tras la supresión de clozapina obliga a desistir finalmente el uso de este fármaco. El paciente continuó tratamiento con risperidona en este ingreso.

La evolución ha sido tórpida, con un par de ingresos más e importante deterioro orgánico que condiciona la realidad del paciente y un pronóstico sombrío.

TESTS

En las analíticas del 2008 se produjo una disminución del número de leucocitos hasta 1,7 ng x 10^9 x l de manera continuada, hecho que se volvió a repetir en el año 2014.

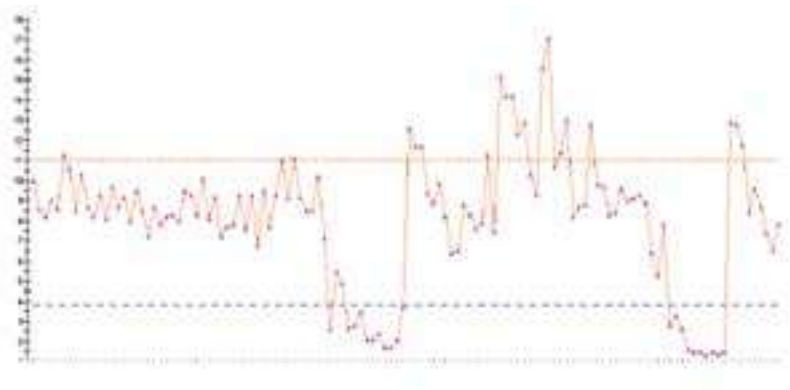

Figura 1. Recuento leucocitos con detección de episodios de agranulocitosis 2008 y 2014

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Eje I: esquizofrenia paranoide crónica (295.34). Eje II: Eje III: DM tipo II. Potomanía secundaria a falta de ADH. SAOS. Obesidad mórbida. Eje IV: Eje V: GAF 41.

En el contexto del diagnóstico diferencial se podrían plantear otras causas de agranulocitosis diferentes a las secundarias por clozapina.

TRATAMIENTO

En este caso, las causas secundarias de agranulocitosis podrían ir ligadas a infecciones, discrasias sanguíneas o farmacológicas. En este caso, la retirada del fármaco y la mejoría secundaria de la serie blanca tras la retirada inducen a clozapina como causante del episodio.

CONCLUSIÓN

Clozapina es causante de la agranulocitosis en el 1% de los casos, en especial al inicio del tratamiento, o sea, dentro del periodo de las dieciocho semanas de analíticas semanales. No obstante, y de manera más excepcional, está descrita la posibilidad de agranulocitosis en tratamientos a largo plazo. Sin embargo, se habrían de descartar causas de otra índole.

En este caso, la retirada del fármaco y la mejora ulterior de la serie blanca generan dicha asociación causal. Es importante pues, que es posible relajar la monitorización de la serie blanca con el paso de los años.

Paralelamente, cabe decir que el único fármaco que determinó una mejora mínimamente significativa de la clínica psicótica fue clozapina, no habiendo otro antipsicótico en este caso cuya eficacia haya permitido una mejora comparable al de clozapina.

BIBLIOGRAFÍA

- Lau KL, Yim PHW. Neutropenia and agranulocytosis in Chinese patients prescribed clozapine. East Asian Arch Psichiatry. 2015;25:164-67.
- Velayhudan R, Kakkan S. Late unsed clozapine induced agranulocytosis. Indian J Psycol Med. 2014 Oct; 36(2):25-7.

Caso 6

Carrillo de Albornoz Calahorro CM, Guerrero Jiménez M, Girela Serrano B

Clozapina ha demostrado consistentemente tener la mayor eficacia, entre todos los antipsicóticos, en el manejo de la psicosis como demuestra una reciente revisión de Cochrane sobre antipsicóticos[1], posicionándose con múltiples efectos beneficiosos para los síntomas positivos, los síntomas negativos y los síntomas cognitivos.

También se ha demostrado que clozapina mejorará el funcionamiento de los pacientes[2] y la calidad de vida[3,4]. Sin embargo, su potencial para inducir neutropenia severa ha limitado mayoritariamente su uso a la esquizofrenia resistente al tratamiento[5].

Otros efectos adversos como sialorrea, una excesiva sedación y el estreñimiento, si bien menos graves, pueden tener un impacto significativo sobre la tolerabilidad, la adherencia a la medicación y la calidad de vida[6].

La sialorrea ocurre entre el 31,0-97,4% de los pacientes tratados con clozapina[7,8].

Por lo general, se desarrolla temprano en el curso del tratamiento, pero los médicos a menudo tardan más en reconocer la hipersalivación que en detectar la agranulocitosis u otros efectos secundarios[9].

Aunque existen controversias en el mecanismo de producción de la sialorrea inducida por clozapina, se postula que este antipsicótico tiene afinidad por numerosos receptores a los que antagoniza. Es el caso de los α1, cuya estimulación provoca vasoconstricción y los α2 que provocan la liberación de norepinefrina y acetilcolina. Estos receptores se encuentran ubicados en las glándulas salivales lo que ocasiona la producción excesiva de saliva por aumento en el flujo sanguíneo. Clozapina también antagoniza a los receptores muscarínicos M1, M2, M3 y M5, pero es un agonista completo del M4, lo cual promueve la secreción excesiva de saliva. La estimulación del receptor M4 es, precisamente, la característica distintiva que los diferencia de otros agentes antipsicóticos respecto de este efecto colateral. Otras teorías sostienen que la excesiva salivación experimentada por los pacientes obedece a problemas en la deglución u otros disturbios nocturnos[10].

Entre las distintas opciones para el tratamiento de la sialorrea inducida por clozapina, se han descritos distintos agentes anticolinérgicos que bloquean los efectos muscarínicos sobre el músculo blando tales como escopolamina[11], bromuro de ipratropio[12], pirenzepina[13], trihexifenidilo[14,15] o la oxibutinina[16]. A su vez estos agentes anticolinérgicos pueden producir efectos secundarios como palpitaciones, nerviosismo, náuseas, boca seca y disfunción cognitiva.

DESCRIPCIÓN

Presentamos el caso clínico de una paciente de raza blanca de 38 años de edad que ingresa en la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica de nuestra ciudad tras descompensación psicótica aguda.

La paciente es trasladada a nuestro hospital acompañada por Fuerzas de Orden Público tras ser encontrada en la calle vociferante, verbalizando ideas de perjuicio hacia uno de sus vecinos.

ANTECEDENTES

Antecedentes médico-quirúrgicos: hipertensión arterial de difícil manejo en el pasado, actualmente en tratamiento con enalapril 20 mg diarios y ocasional consumo de alcohol.

Antecedentes psiquiátricos: diagnosticada de esquizofrenia paranoide crónica con remisión parcial desde los 23 años de edad, con regular seguimiento en Unidad de Salud Mental y adecuada adherencia terapéutica.

Desde su diagnóstico, la paciente ha requerido 5 ingresos en nuestra Unidad.

La mayoría de los mismos han sido relacionados con un incremento en el consumo de alcohol, secundario a diversos acontecimientos vitales estresantes como separaciones de pareja, amenazas de retirada de la custodia de su hijo de 13 años, o fallecimiento de su progenitor. La paciente ha recibido tratamiento oral con olanzapina (hasta 20 mg diarios), risperidona (hasta 6 mg diarios) y paliperidona oral (hasta 12 mg diarios).

En los últimos 6 meses recibe tratamiento con palmitato de paliperidona de liberación prolongada, 150 mg cada 28 días, con adecuado cumplimiento terapeútico, más lormetazepam, hasta 2 comprimidos de 2 mg nocturnos, para instauración de sueño nocturno.

TESTS

VALORACIÓN PSICOPATOLÓGICA

Según relata su madre, quien la acompaña en las últimas dos semanas, la paciente ha comenzado a presentar sentimientos de menosprecio y minusvalía, acompañados de verbalización de ideas de perjuicio por parte de uno de sus vecinos, a quien acusa de "querer hacerle la vida imposible poniéndole cámaras y escuchas en casa y produciendo ruidos insoportables".

La paciente presenta asimismo ritmo sueño-vigilia alterados, a pesar de medicación hipnótica, y ha perdido el apetito llegando a perder 3 kilos en las últimas dos semanas por abandono de las ingestas manifestando "que su vecino está envenenando la comida del supermercado".

Se administró el cuestionario psiquiátrico de síntomas positivos y negativos (PANSS), con una puntuación de 87 puntos en el primer día del ingreso.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La paciente presenta una analítica de ingreso con hemograma, bioquímica y coagulación de Urgencias, dentro de la normalidad.

Tóxicos en orina resultaron negativos.

En anterior ingreso hospitalario le fue realizado un TAC craneal tras sufrir caída en vía pública que se describe sin hallazgos significativos.

Las serologías de rutina y perfil tiroideo, asimismo, resultaron anodinos.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

DIAGNÓSTICO

Esquizofrenia paranoide crónica.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tras 72 horas de ingreso hospitalario, recibiendo tratamiento oral con risperidona 6 mg, se decide instaurar tratamiento con clozapina en pauta ascendente.

En el día 6 de tratamiento y una vez alcanzada la dosis de 100 mg de clozapina, la paciente comienza a presentar quejas de sialorrea que son evidenciables en consulta y que le dificultan la comunicación con su facultativo, el resto de pacientes y familiares.

La sintomatología psicótica ha disminuido en intensidad, con una menor repercusión afectiva y el ritmo sueño-vigilia ha sido reinstaurado.

Tras realizar una revisión bibliográfica de la literatura existente, se decide instauración de bromuro de escopolamina 10 mg diarios, siendo necesaria una administración de 15 mg diarios para completa resolución del cuadro de sialorrea.

Transcurridos 22 días de internamiento hospitalario, la paciente es dada de alta con clozapina 200 mg, en dosis nocturna, más bromuro de escopolamina 15 mg diarios, en dosis diurna, con una resolución casi completa del cuadro psicótico que originó su ingreso hospitalario (PANSS previo alta de 73), un mejor descanso nocturno, no siendo necesaria medicación hipnótica adicional, y una disminución de la medicación antihipertensiva a 10 mg diarios de enalapril. Asimismo, la paciente ha recuperado su peso habitual.

La paciente, a día de hoy, y transcurridos 8 meses de este ingreso, acude regularmente a sus citas, mantiene tratamiento con clozapina 200 mg diarios y no ha presentado reagudizaciones en la esfera psicótica, habiendo sido capaz de retomar y finalizar un curso de formación en manipulador de alimentos, que había abandonado un año atrás.

CONCLUSIÓN

Nuestra paciente presentaba criterios consolidados para el cambio de tratamiento antipsicótico y, dada la respuesta parcial a los psicofármacos anteriormente administrados, estimamos oportuno el cambio a clozapina.

Tras la instauración de sialorrea, como principal efecto secundario, y dadas las ventajas en semiología psicótica, ritmos sueño-vigilia y funcionamiento en nuestra Unidad observados en la paciente que se estaban alcanzando con la instauración de clozapina, decidimos intentar corregir este efecto indeseable en vez de retirar el fármaco. Optamos por bromuro de escopolamina en esta paciente, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo tanto, provoca menos efectos secundarios anticolinérgicos como sequedad en la boca, estreñimiento o cambios en la presión arterial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, *et al.* Clozapine *vs.* other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. (2010).
2. Wheeler A, Humberstone V, Robinson G. Outcomes for schizophrenia patients with clozapine treatment: how good does it get? Journal of Psychopharmacology. (2009). 23: 957–965.
3. Kim J, Kim S, Ahn Y, Kim Y. Subjective response to clozapine and risperidone treatment in outpatients with schizophrenia. Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatr (2006). 30: 301–305.
4. Lewis S, Barnes T, Davies L, Murray R, Dunn G, Hayhurst K, *et al.* Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine *vs.* other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. Schizophr Bull (2006). 32: 715–723.
5. Crilly J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis.Hist Psychiatr (2007). 18: 39–60.
6. Davydov L, Botts SR. Clozapine-induced hypersalivation. Ann Pharmacother (2000) 34:662-665.
7. Zeng XP, Le F, Richelson E. Muscarinic m4 receptor activation by some atypical antipsychotic drugs. Eur J Pharmacol (1997). 321:349-354.

8. Kishi T, Fujita K, Furukawa O, Suzuki T, Moriwaki M, Nitta M, *et al.* Efficacy and tolerability of clozapine in Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia:results from a 12-week flexible dose study using raters masked to antipsychotic choice. Asian J Psychiatr (2013) 6:200-207.

9. Nielsen J, Dahm M, Lublin H, Taylor D. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. J Psychopharmacol (2010). 24:965-971.

10. Rogers DP, Shramko JK. Therapeutic Options in the Treatment of Clozapine-Induced Sialorrhea. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy (2000). 20(9): 1092-1095.

11. McKane JP, Hall C, Akram G. Hyoscine patches in clozapine-induced hypersalivation. Psychiatr Bull (2001)25:277-1.

12. Calderon J, Rubin E, Sobota WL. Potential use of ipatropium bromide for the treatment of clozapine-induced hypersalivation: a preliminary report. Int Clin Psychopharmacol (2000). 15:49-52.

13. Schneider B, Weigmann H, Hiemke C, Weber B, Fritze J. Reduction of clozapine-induced hypersalivation by pirenzepine is safe. Pharmacopsychiatry (2004). 37:43-45.

14. Spivak B, Adlersberg S, Rosen L, Gonen N, Mester R, Weizman A. Trihexyphenidyl treatment of clozapine-induced hypersalivation. Int Clin Psychopharmacol (1997).12:213-215.

15. Praharaj SK, Sarkhel S, Khanande RV, Sinha VK. Complete resolution of clozapine-induced sialorrhea with low dose trihexyphenidyl. Psychopharmacol Bull (2010).43:73-75.

16. Leung JG, Puri NV, Jacobson MJ. Immediate-release oxybutynin for the treatment of clozapine-induced sialorrhea). Ann Pharmacother (2011). 45:e45.