

Síntomas negativos y empleo de antipsicóticos atípicos en la esquizofrenia

Hernán Silva I.

Resumen

Se analiza el concepto de síntoma negativo en las concepciones actuales de la esquizofrenia, especialmente los aportes de Crow, Andreasen y Carpenter. Se discute la importancia de los síntomas negativos dentro del cuadro clínico de la esquizofrenia.

Se analiza el concepto de atipicidad de los antipsicóticos y se revisan los estudios acerca de su eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos. Se concluye que los antipsicóticos atípicos son fármacos seguros y eficaces tanto en el tratamiento de los síntomas positivos como de los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Palabras claves: esquizofrenia, síntomas negativos, antipsicóticos atípicos.

Summary

In this article the concept of negative symptoms, clinical findings and current concepts about the medical treatment in schizophrenia according to the more recent reports are analyzed.

Introducción

Hasta hace poco, la esquizofrenia había sido asociada casi exclusivamente con las manifestaciones más evidentes de psicosis, como el delirio, las alucinaciones y los síntomas catatónicos. Estas manifestaciones no sólo son las más llamativas de la enfermedad, sino que las más fácilmente identificables y por lo tanto de gran utilidad para el diagnóstico. Las clasificaciones psiquiátricas internacionales como el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) y la International Classification of Disorders (ICD) fundamentan el diagnóstico de esquizofrenia en la presencia de ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje y conducta desorganizados y comportamiento catatónico.

No obstante, en los últimos años se ha ido otorgando cada vez más importancia a un grupo de síntomas, llamados «negativos», que son menos llamativos pero son los que más se asocian a mala evolución y a mal

*Departamento de
Psiquiatría, y Salud
Mental, Campus Norte,
Facultad de Medicina
Universidad de Chile.*

ajuste social. Estos síntomas corresponden en gran medida a lo que Kraepelin y Bleuler consideraban como las manifestaciones esenciales o fundamentales de la esquizofrenia. Ambos autores clásicos pensaban que síntomas como delirios, alucinaciones o manifestaciones catatónicas son manifestaciones secundarias o accesorias, en cambio los trastornos de la voluntad o el aplanamiento efectivo (en la actualidad considerados entre los síntomas negativos) son manifestaciones esenciales de la enfermedad.

Síntomas Negativos

La actual distinción entre síntomas positivos y negativos fue consecuencia de la comprobación de que existía una gran variabilidad en la respuesta de los esquizofrénicos al empleo de neurolépticos, lo que dificultaba constituir grupos homogéneos para los estudios psicofarmacológicos. El objetivo de distinguir entre síntomas positivos y negativos fue establecer subtipos de esquizofrenia. T. Crow fue el primero en proponer que esta distinción fuera empleada para crear una tipología que facilitara el estudio de la etiología y patogenia (1). Este autor propuso la existencia de dos síndromes en la esquizofrenia, a los que denominó Tipo I y Tipo II. El Tipo I se caracteriza por la presencia de síntomas positivos (delirio, alucinaciones y trastornos del pensamiento) los que son potencialmente reversibles, responden al tratamiento con neurolépticos y se asociarían a una disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica. El Tipo II se ca-

racterizaría por la presencia de síntomas negativos (aplanamiento afectivo y pobreza del discurso) los que serían irreversibles, no responden al tratamiento con neurolépticos y se asocian a cambios estructurales del cerebro (ver Tabla 1).

Mientras Crow planteó la existencia de dos subtipos de esquizofrenia más bien independientes entre sí, N Andreasen consideró que estos se sitúan en un continuo, con una mezcla de síntomas positivos y negativos en una proporción variable (2). De este modo llegó a determinar la existencia de tres subgrupos de esquizofrenia: positiva, negativa y mixta. La esquizofrenia positiva se caracterizaría por el predominio de alucinaciones, delirios o marcados trastornos del pensamiento, con escasos o nulos síntomas negativos. A la inversa, la esquizofrenia negativa estaría definida por el predominio de síntomas como pobreza del discurso, del afecto y del contenido del pensamiento, retardo psicomotor y anhedonia, con síntomas positivos mínimos o ausentes. La esquizofrenia mixta sería aquella en que los pacientes no alcanzan a cumplir los criterios para alguna de las dos series de síntomas o que tienen un número significativo de ambas.

Crow sólo considero como síntomas negativos al aplanamiento afectivo y la pobreza del discurso. Andreasen amplió el concepto para incluir junto al aplanamiento afectivo, la alogia, la abulia, la anhedonia y los trastornos atencionales. Además creó

Tabla 1

Síndromes de tipo I y II de Crow

	Tipo I	Tipo II
Síntomas característicos	Delirios Alucinaciones (síntomas positivos)	Aplanamiento afectivo Pobreza del discurso (Síntomas negativos)
Respuesta a neurolépticos	Buena	Pobre
Mejoría	Potencialmente reversible	¿Irreversible?
Proceso patológico propuesto	Aumento de receptores dopaminérgicos D2	alteración estructural del cerebro

una escala para su medición, la Scale for the Assessment of Negative Symptoms o SANS (3). Con posterioridad, Kay et al (4) crearon una escala más completa y desarrollada para evaluar tanto la sintomatología negativa como positiva de la esquizofrenia, la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), que es la más empleada actualmente por los investigadores.

A partir de entonces, la distinción entre síntomas positivos y negativos ha predominado en la literatura acerca de la clínica y la terapéutica de la esquizofrenia. Se ha intentado fundamentar esta distinción en razones teóricas. Mientras los síntomas negativos reflejarían un exceso de función, los negativos reflejarían un déficit o ausencia de función. Este ha sido el punto de vista adoptado por Andreasen, quien se basa en H. Jackson, aunque el modelo desarrollado por el notable neurólogo del siglo XIX es de gran riqueza y complejidad que no se reflejan en las concepciones actuales (2). De acuerdo con Andreasen, mientras los síntomas negativos se expresan en una carencia o déficit de funcionamiento cognoscitivo y social, los síntomas positivos incluyen un aumento general de distorsiones perceptivas, trastornos formales del curso del pensamiento, alucinaciones y delirio (ver Tabla 2).

Ha resultado difícil distinguir entre síntomas negativos que se presumen intrínsecos a la enfermedad y aquellos secundarios a otros factores tales como el efecto de medicamentos o la institucionalización. Carpenter ha propuesto distinguir entre síntomas deficitarios, propios de la enfermedad, y síntomas negativos secundarios a otra entidad (6). Estos últimos serían consecuencia de factores como efectos farmacológicos, humor depresivo o disfónico, reacciones de autoprotección ante la descompensación psicótica, o a la ausencia de estimulación social. Dichos síntomas varían en el tiempo en concomitancia con los factores causales señalados, a diferencia de los síntomas que serían expresión primaria o directa del proceso patológico esquizofrénico.

Los síntomas negativos se asocian a pobre ajuste social premórbido y personalidad esquizoide y esquizotípica (7). También son predictores de mal funcionamiento social (8).

Los síntomas negativos se correlacionan con varios parámetros neurobiológicos. La asociación más consistente es con hipertrofia de ventrículos cerebrales (9). También se ha descrito asociación con aumento de volumen de la cisura de Silvio (10). Los síntomas negativos también se correlacionan con rendimientos alterados en una serie de pruebas neuropsicológicas; como estos rendimientos difieren en su relación con

Tabla 2.

Síntomas positivos y negativos y funciones afectadas, según Andreasen.

Síntomas Positivos	Función Distorsionada
Alucinaciones	Percepción
Delirios	Pensamiento inferencial
Desorganización del discurso	Lenguaje
Conducta bizarra	Dirección de la conducta
Síntomas Negativos	Función Perdida
Alogia	Fluencia del discurso
Aplanamiento afectivo	Fluencia de la expresión emocional
Anhedonia	Capacidad hedonística
Abulia	Voluntad, impulso

diversos tipos de síntomas negativos, sugieren una base fisiopatológica distinta para cada uno de ellos (11). La alteración de pruebas neuropsicológicas como defectos de la percepción acústica (12) y alteraciones inmunológicas como defectos en interleukina 2 (13) han sido asociados con la sintomatología negativa de la esquizofrenia.

En síntesis, diversos estudios concuerdan en que los síntomas negativos representan una dimensión independiente de la sintomatología esquizofrénica y que requiere una aproximación psicofarmacológica diferente que los síntomas positivos o productivos de la enfermedad.

Antipsicóticos atípicos

El tratamiento tradicional de la esquizofrenia se ha basado en el empleo de neurolepticos. Se trata de fármacos de eficacia antipsicótica demostrada, pero que poseen importantes limitaciones, son poco eficaces en el control de los síntomas negativos (14). Tampoco logran evitar la progresión de la enfermedad. Por otra parte provocan reacciones adversas significativas, lo que limita su empleo y disminuye la adherencia al tratamiento (15). Se estima que cerca de la mitad de los esquizofrénicos en tratamiento tiene una respuesta clínica insuficiente.

Los antipsicóticos atípicos constituyen una nueva generación de psicofármacos que buscan superar las limitaciones de los neurolepticos convencionales. El primer antipsicótico atípico disponible fue la clozapina, la que posee una gran eficacia clínica y un bajo perfil de efectos extrapiramidales. No obstante su empleo se asocia al riesgo de agranulocitosis. Siguiendo el modelo de la clozapina se han desarrollado otros antipsicóticos atípicos que buscan superar las limitaciones de la clozapina, manteniendo su eficacia.

Aunque no hay una definición precisa, se considera que estos fármacos son atípicos principalmente porque no elevan los niveles de prolactina y porque po-

seen un menor potencial de causar síntomas extrapiramidales. Se discute la razón de su "atipicidad". Según algunos autores se trata de un efecto vinculado a la dosis, ya que a dosis muy elevadas producirían síntomas extrapiramidales. Otros sostienen que el bloqueo de receptores dopaminérgicos respeta la vía nigroestriatal, que es la involucrada en la producción de la sintomatología extrapiramidal. Por último, se sostiene que sus características derivan de que son débiles bloqueadores de receptores D2 y potentes bloqueadores de receptores 5HT2. La suma de estas propiedades sería la que les confiere su perfil atípico (16,17,18). Una consecuencia de este diferente perfil farmacológico sería su potencial afectividad sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia (19).

1. Clozapina

Sintetizada en 1958, no estuvo disponible hasta los años noventa, ya que había sido retirada del mercado luego de reportarse algunos casos de muerte por agranulocitosis. En la actualidad se comercializa sujeta a un riguroso programa de farmacovigilancia que incluye hemogramas seriados, con el fin de prevenir la caída de los glóbulos blancos. El 1 a 2% de los pacientes tratados con clozapina tiene una reducción significativa de glóbulos blancos (20).

Un importante estudio efectuado por Kane et al (1988), demostró que la clozapina era un eficaz antipsicótico en pacientes resistentes a los neurolepticos convencionales como haloperidol y clorpromazina. Particularmente interesante es el hecho de que mejoran tanto áreas de síntomas positivos como de síntomas negativos. Estudios ulteriores han confirmado la eficacia de la clozapina sobre síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia (21,22).

2. Olanzapina

La olanzapina es el resultado de un rediseño de la molécula de clozapina. La nueva molécula difiere escasamente de la clozapina, pero tiene diferentes

metabolitos y menores efectos colaterales; al igual que la clozapina actúa sobre múltiples sistemas de neurotransmisión que se cree pueden estar involucrados en la fisiopatología de la esquizofrenia. Varios estudios han demostrado la eficacia clínica de la olanzapina. (23,24,25). Esta se muestra efectiva sobre los síntomas positivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia. Un estudio de covarianza determinó que el fármaco posee eficacia sobre los síntomas negativos primarios, es decir los más vinculados al proceso esquizofrénico, y en menor medida reduce también los síntomas negativos secundarios a la sintomatología depresiva y extrapiramidal (26,27).

3. Risperidona

La risperidona es un fármaco que combina un bloqueo selectivo de receptores dopaminérgicos D2 y de receptores serotoninérgicos 5HT2. Este perfil farmacológico le otorga eficacia antipsicótica junto a una baja incidencia de efectos extrapiramidales.

Importantes estudios han demostrado que la risperidona tiene eficacia tanto sobre síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia (28,29).

4. Otros Antipsicóticos Atípicos

Otros antipsicóticos atípicos se encuentran en diferentes etapas de estudio o de comercialización. La quetiapina ya se encuentra comercializada en U.S.A. y la ziprasidona va en camino de estarlo pronto. Otros se encuentran aún en etapa de estudio. Las evidencias preliminares indican que, al igual que los antipsicóticos atípicos ya disponibles, también estos tienen eficacia sobre un amplio rango de síntomas esquizofrénicos incluyendo los síntomas negativos. Las diferencias y ventajas comparativas entre estos fármacos todavía está por determinarse.

Conclusión

Los síntomas negativos constituyen una parte esencial de la sintomatología esquizofrénica y si bien habían sido poco valorados por la importancia que se les había otorgado a los síntomas positivos, en los úl-

timos años han sido revalorizados y ocupan el interés de los investigadores.

Los síntomas negativos no sólo se asocian a mal pronóstico y pobre ajuste social, sino que responden pobremente a los antipsicóticos convencionales.

A partir del descubrimiento de la clozapina, se ha desarrollado una nueva familia de antipsicóticos, llamados atípicos. Estos nuevos medicamentos no sólo poseen menos efectos colaterales que los antipsicóticos convencionales sino que tienen eficacia sobre un amplio rango de síntomas esquizofrénicos, incluyendo los síntomas negativos.

Por su eficacia y seguridad, los antipsicóticos atípicos están en camino de convertirse en la primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia. Actualmente su elevado costo limita su empleo generalizado, no obstante los estudios de farmacoeconomía indican que en el largo plazo su empleo puede significar un ahorro de recursos al reducir gastos de hospitalización y en muchos casos permitir a los pacientes realizar actividades productivas.

Referencias

1. Crow TJ.

Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br J Psychiatry* 1980; 280: 66-68.

2. Andreasen NC.

Negative vs positive schizophrenia: definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 1982a; 39: 789-94

3- Andreasen NC.

Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1982b; 39: 784-88

4-Kay SR, Opler LA, Fiszbein A.

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Manual. New York, Multi-Health Systems Inc, 1986.

5-Silva H. La esquizofrenia.

De Kraepelin al DSM-IV. Santiago de Chile, Ediciones Universidad Católica de Chile, 1993.

6-Carpenter WT.

The treatment of negative symptoms: pharmacological and metodological issues. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (suppl 29): 17-22.

7 Malmberg AK, David AS.

Positive and negative symptoms in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 1993, 6: 58-62.

8-Fenning S, Putnam K, Bromet EJ, Gatambos N. Gender, Premorbid characteristics and negative symptoms in schizophrenia. *Acta Psychiat Scand* 1995; 92: 173-77.

9-Nibuya M, Kanba S, Sekiya U, Susuki E, et al. premorbid

Schizophrenic patients with deficit syndrome have higher plasma homovanillic acid concentrations and ventricular enlargement. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 50-66.

10-Van Os J, Faby TA, Jones P, Harvey I, Lewis S et al. Increased intracerebral cerebrospinal fluid space predict unemployment and negative symptoms in psychotic a prospective study. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 750-58.

11 - Hammer MA, Katsanis J, Iacono WG.

The relationship between negative symptoms and neuropsychological performance. *Biol Psychiatry* 1995; 37: 828-30.

12-Stassen HH, Albers M, Puschel J Scharfetter CH et al. Speaking Behaviour and voice sound characteristics associated with negative schizophrenia. *J Psychiat Res* 1995; 29: 227-96.

13-Ganguli R, Brar JS, Chengappa KNR. De Leo M et al. Mitogen stimulated interleukin 2 production in never medicated, first episode schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995-152: 668-72.

14- Hogarthy JD; Baldessarini RJ, Tohen M, Watemaux C, Oepen G.

One hundred years of schizophrenia.. a meta-analysis of the outcome literature. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1406-09.

15-Kane J.

Treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 133-36.

16-Gelders YG.

Thymostenic agents, a novel approach in the treatment of ischizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989: 33-36.

17-Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC.

The ratios of serotonin 2 and dopamine 2 affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 390-94.

18-Peroutka SJ, Snyder SH.

Relationship of neuroleptic drugs effect at brain dopamine, serotonin alpha adrenergic and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1518-25

- 19-Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagnan AM.
Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept. Am J Psychiatry 1988; 145: 578-83.
- 20-Chatzberg AF, Nemeroff C B.
The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington DC, 1995.
- 21-Meltzer HY, Bumett S, Bastani B, Ramirez LF.
Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. Hosp Community Psychiatry 1990; 41: 892-97.
- 22-Meltzer HY.
Clozapine and other atypical neuroleptics: efficacy, side effects, optimal utilization. J Clin Psychiatry 1994(Monogr 12): 38-42.
- 23-Beasley CM, Sanger T, Satterlee W et al.
Olanzapine versus placebo: results of a double blind, fixed dose of olanzapine trial. Psychopharmacology 1996; 124: 159-67.
- 24-Beasley CM, Tollefson G, Tran P.
Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double blind olanzapine trial. Neuropsychopharmacol 1996; 14: 111-23.
- 25-Tran P, Hamllton S, Kuntz A, Povtin J et al.
Double blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Psychopharmacol 1997; 17: 407-18.
- 26-Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV, Street JS et al.
Olanzapine versus ghaloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoafective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. Am J Psychiatry 1997; 154: 457-65.
- 27-Tollefson GD, Sanger TM.
Negative symptoms: a path analytic approach to a double blind placebo and haloperidol controlled clinical trial with olanzapine. Am J Psychiatry 1997; 154: 446-74.
- 28-Chouinard G, Jones B, Remington G et al.
A canadian multicenter placebo-controlled study of fixed dose of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol 1993; 13: 25-40.
- 29-Marder SR, Melbach RC.
Risperidone in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 1994; 151: 825-35.