

Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos

Judit Ceruelo Bermejo^a y Sonsoles García Rodicio^b

^aDirección Técnica de Farmacia. Sacyl. Junta de Castilla y León.

^bFarmacéutica. Hospital Río Hortega. Valladolid. España.

Puntos clave

- Todos los antipsicóticos tienen un mecanismo de acción común (aunque no único): el efecto antidopaminérgico. Las diferencias entre ellos se deben a su afinidad por los distintos receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y por otros subtipos de receptores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos.
- Hay diferentes clasificaciones de los antipsicóticos, pero la más ampliamente aceptada es la que distingue entre antipsicóticos típicos (AT) y atípicos (AA), en función de su perfil de seguridad y su eficacia sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia.
- Los AA se diferencian de los AT por una menor propensión a producir síntomas extrapiramidales (SEP), no producir, en general, un aumento en la secreción de prolactina, y un mejor control de los síntomas negativos de la esquizofrenia.
- Los AA han reemplazado en la práctica clínica actual a los convencionales. Sin embargo, no deben olvidarse su perfil de reacciones adversas, que la evidencia científica no siempre demuestra su superioridad, y su mayor coste.
- Los AT se asocian con mayor incidencia de SEP; sin embargo, varios estudios han demostrado que utilizados en dosis bajas, no son sustancialmente menos seguros que los AA.
- El uso de AA se ha asociado con reacciones adversas metabólicas (hiperglucemia, aumento de peso) que limitan el cumplimiento.
- Los efectos secundarios extrapiramidales constituyen, junto con la falta de respuesta, los principales factores limitantes de los tratamientos antipsicóticos.
- Tras 3-6 semanas de tratamiento con antipsicóticos para la esquizofrenia, si no se obtiene una respuesta adecuada se recomienda aumentar la dosis, cambiar de fármaco, o asociar otro. La clozapina ha demostrado ser eficaz en casos refractarios a otros tratamientos, pero su uso está limitado por los efectos adversos graves.
- Los antipsicóticos son el tratamiento de elección en los síntomas conductuales y psicológicos asociados a la demencia (SCPD); sin embargo, dada la eficacia limitada y la aparición de efectos adversos asociados con su uso, es necesario valorar adecuadamente la relación riesgo/beneficio, e iniciar terapia farmacológica sólo en pacientes que no respondan a otras medidas.
- Los estudios que evalúan los AA en el tratamiento de la SCPD muestran altas tasas de retiradas de tratamiento (hasta en un 80% de los casos). En la actualidad, risperidona es el único autorizado para esta indicación.
- Se ha observado un aumento de la mortalidad y de eventos adversos cerebrovasculares en los pacientes con demencia en tratamiento con risperidona en comparación con placebo, que ha originado diversas alertas de seguridad y restricciones en la indicación.

Palabras clave: Antipsicóticos • Esquizofrenia • Demencia.

Hasta mediados de la década de los cincuenta no se disponía de fármacos activos para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas graves. En 1952, la aparición de las fenotiazinas en el tratamiento de las psicosis graves, como la esquizofrenia o el síndrome maníaco-depresivo, revolucionó el campo de la terapéutica e inauguró la era de la psicofarmacología.

Posteriormente, se fueron sintetizando nuevos derivados, como la prometazina, la piritiazina, la dietazina, la etopropazina y, finalmente, la clorpromazina. Éste fue el nacimiento de

lo que hoy conocemos como antipsicóticos o neurolépticos.

En la actualidad, son un grupo de fármacos de uso frecuente en el tratamiento de procesos psiquiátricos (demencia, esquizofrenia o trastorno bipolar), así como en otros procesos de distinta etiología (vértigo, cuadros eméticos, privación alcohólica, dolor crónico neuropático, etc.).

Dentro de la familia de los antipsicóticos, hay numerosas moléculas, con estructura química muy heterogénea pero con una característica común: su actividad antidopaminérgica; sin embargo, éste no es el único mecanismo de acción.

Hay diferentes clasificaciones de los antipsicóticos, pero la más ampliamente aceptada es la que distingue entre antipsicóticos típicos (AT) y antipsicóticos atípicos (AA).

Los AT son los más antiguos, con acción fundamentalmente antidopaminérgica y caracterizados por su eficacia en el control de síntomas psicóticos positivos (delirios, alucinaciones) y poco eficaces sobre los negativos (depresión, aislamiento social). Su uso se asocia frecuentemente con síntomas extrapiramidales (SEP) e hiperprolactinemia.

Los AA se caracterizan por bloquear simultáneamente los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y ser eficaces tanto en los síntomas positivos como en los negativos. Globalmente, se asocian con menos SEP que los AT; sin embargo, no están exentos de problemas.

Los AA han reemplazado en la práctica clínica actual a los convencionales, promocionándose como superiores clínicamente¹. Sin embargo, la evidencia científica no siempre demuestra la superioridad de éstos. En esta revisión se analiza la farmacología, la eficacia terapéutica, el perfil de seguridad y las aplicaciones clínicas de ambos grupos.

Características generales

Mecanismo de acción común

Los antipsicóticos bloquean a nivel central los receptores dopaminérgicos D2. En concentraciones terapéuticas bloquean también los receptores de serotonina 5-HT₂ y, con diferente sensibilidad, algunos otros subtipos de receptores noradrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos. Por tanto,

además de la acción antipsicótica, poseen otras acciones farmacológicas^{2,3}.

Antipsicóticos típicos

La eficacia terapéutica de los distintos AT es similar, pero la respuesta en cada paciente puede ser diferente según el fármaco utilizado. Esta variabilidad individual no se plasma en diferencias relevantes en los porcentajes globales de respuesta a cada fármaco; sin embargo, sí se observan diferencias en el perfil de reacciones adversas. Las más importantes clínicamente son los SEP, la sedación y, en menor medida, los efectos anticolinérgicos y la hipotensión ortostática (éstas adquieren mayor relevancia en pacientes geriátricos)^{4,5}.

En la tabla 1 se presentan los AT clasificados según su estructura química y sus reacciones adversas más frecuentes². Otra clasificación distingue los antipsicóticos de baja potencia (dosis del orden de 50 mg: clorpromazina, tioridazina, etc.) y los de alta potencia (dosis del orden de 1-2 mg: haloperidol, flufenazina, trifluoperazina, etc.). La potencia no es significativa, porque las dosis se ajustan para conseguir el efecto deseado, pero la clasificación tiene cierto valor porque los de baja potencia suelen tener una acción sedante elevada y un bajo potencial de SEP, mientras que los de alta potencia son poco sedantes pero con alta incidencia de SEP.

Todos los AT poseen características similares en el mecanismo de acción (antidopaminérgico, estimulación de la producción de prolactina, antiemético, anticolinérgico, sedante y bloqueador alfaadrenérgico) y el perfil de seguridad. Además de las descritas en la tabla 1, es importante recordar las

TABLA 1. Reacciones adversas de los antipsicóticos típicos (clasificados por estructura química)

Medicamento	Sedación	Efectos extrapiramidales	Efectos anticolinérgicos	Hipotensión ortostática
Fenotiazinas				
Clorpromazina	+++	+	+++	+++
Flufenazina	+	++++	+	+
Levomepromazina	+++	+	+++	+++
Perfenazina	++	++	++	+
Pipotiazina	+	+	++	+++
Tioproperezina	+	+++	+	+
Trifluoperazina	+	++++	+	+
Butirofenonas				
Haloperidol	+	+++	+	+
Tioxantenos				
Zuclopentixol	+++	+++	+	+
Ortopramidas				
Amisulprida	+	+	+	+
Sulpirida	+	++	+	+
Tiaprida	+	+	+	+

reacciones adversas asociadas con la administración de antipsicóticos: *a*) síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental, pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca, y *b*) prolongación del intervalo QTc, que puede conducir a la aparición de Torsade de Pointes (causa por la que se retiró del mercado la tioridazina en 2005)^{2,5,6}. En la tabla 2 aparecen sus presentaciones comerciales, indicaciones, posología habitual y características diferenciales, si las hubiera².

Antipsicóticos atípicos

La clozapina es el fármaco que dio origen a este grupo de nuevos antipsicóticos, que poseen unas propiedades diferenciales comunes frente a los AT: *a*) menos propensión a producir SEP, incluida la discinesia tardía (estos efectos aparecen con dosis mayores a las terapéuticas); *b*) no producen, en general, un aumento en la secreción de prolactina; *c*) parecen más eficaces para controlar los síntomas negativos de la esquizofrenia, y *d*) pueden ser eficaces en pacientes resistentes a los AT. Estas propiedades diferenciales parecen deberse a un menor efecto dopaminérgico y una mayor afinidad por los receptores serotoninérgicos^{2,3}.

Sin embargo, los AA presentan otras reacciones adversas que deben tenerse en cuenta y su utilización requiere considerar la presencia de factores de riesgo, como la aparición de convulsiones o el aumento de peso que favorece el incumplimiento del tratamiento⁵.

En la actualidad, este grupo lo forman 7 fármacos: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol y aripiprazol (éste con un mecanismo de acción algo diferente al resto, ya que se trata de un agonismo parcial sobre ambos tipos de receptores).

Las diferencias más importantes entre los distintos AA se basan en la afinidad por los diferentes receptores y en el perfil de reacciones adversas, reflejadas éstas en las tablas 3 y 4, respectivamente^{2,7}.

Otras características, como las presentaciones comerciales, la indicación, la posología habitual y las características diferenciales, se describen en la tabla 5. Además de lo señalado anteriormente, cabe destacar:

– Clozapina. Debe usarse exclusivamente en pacientes que no respondan o no toleren otros antipsicóticos. Es el único fármaco que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a otros neurolépticos (responden el 30-50% de los pacientes), y el que mejor respuesta ha tenido en el tratamiento de los síntomas negativos o deficitarios de la esquizofrenia⁷. Sin embargo, sus reacciones adversas hematológicas, la agranulocitosis (en el 1-2% de los pacientes durante los 6 primeros meses de tratamiento) y la neutropenia limitan su uso únicamente a casos refractarios. Es obligatorio realizar controles leucocitarios se-

manuales hasta la semana 18, y mensuales en lo sucesivo. Es un medicamento de Especial Control Médico⁸.

– Sertindol. Los efectos adversos cardiológicos asociados motivaron su retirada del mercado en el año 1998. En la actualidad, sólo está indicado en las esquizofrenias resistentes al menos a otro antipsicótico, y se recomienda una adecuada monitorización electrocardiográfica antes y durante el tratamiento.

– Risperidona. Único antipsicótico autorizado para las alteraciones del comportamiento asociadas a la demencia. En dosis altas, parece que el riesgo de efectos extrapiramidales es menor que con otros antipsicóticos atípicos⁴. Los comprimidos bucodispersables son bioequivalentes a los comprimidos recubiertos⁹.

– Olanzapina. Similar a clozapina tanto en la estructura como en las propiedades farmacológicas, con actividad mixta sobre múltiples receptores. Los comprimidos bucodispersables son equivalentes a los comprimidos recubiertos, con una tasa y un grado de absorción similares¹⁰.

– Quetiapina. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina es un 30-50% menor en sujetos geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes².

Interacciones

– Potenciación del efecto sedante si se administran junto a fármacos depresores del sistema nervioso central (benzodiazepinas, antidepresivos, alcohol).

– Potenciación del efecto anticolinérgico si se administran con antidepresivos, antiparkinsonianos o antihistamínicos.

– Potenciación del efecto antidopaminérgico con metoclopramida.

– Algunos antipsicóticos se metabolizan por el citocromo P-450, y pueden producirse interacciones con fármacos que se metabolizan en el mismo sistema enzimático, como algunos antidepresivos tricíclicos, bloqueadores beta, antiarrítmicos, antitusígenos o antagonistas del calcio:

- Fármacos inductores del metabolismo (que producen disminución de los valores plasmáticos de antipsicóticos): carbamacepina, fenitoína.

- Fármacos inhibidores del metabolismo (aumento de los valores plasmáticos de antipsicóticos): fluoxetina, ketoconazol, macrólidos^{2,5}.

Eficacia comparativa

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un síndrome caracterizado por un amplio rango de problemas cognitivos, emocionales y de comportamiento. Los síntomas se clasifican en positivos, que generalmente incluyen alucinaciones, delirio y problemas del comportamiento, y negativos, que se relacionan con la pérdida de las funciones normales e incluyen pérdida de humor,

TABLA 2. Antipsicóticos típicos. Características					
Principio activo	Nombre comercial	Presentaciones	Indicaciones	Posología	Características especiales
Clorpromazina	Largactil®	Comprimidos de 25 y 100 mg Solución oral 40 mg/ml Ampollas 25 mg	Psicosis Delirio Confusión Esquizofrenia	Dosis inicial 25-50 mg/día. Mantenimiento 25-50 mg/8 h (máxima 300 mg/día) Vía i.m. o perfusión i.v. 25-50 mg varias veces al día hasta una dosis máxima de 150 mg/día	En tratamientos crónicos realizar recuentos sanguíneos y revisiones oftálmicas Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Flufenazina	Modecate®	Ampollas 25 mg	Psicosis Esquizofrenia	La dosis y frecuencia óptima se determinan para cada paciente Dosis inicial 12,5-25 mg. Terapia de mantenimiento: una única administración puede ser eficaz para 4 semanas o más. No exceder 100 mg	Fotosensibilidad Precaución en IR e IH
Periciazina	Nemactil®	Comprimidos de 10 y 50 mg Solución 40 mg/ml	Agitación Neurosis Psicosis	Agitación: 10-60 mg/día, en 2-3 tomas. Ancianos: 5-15 mg/día en 2-3 tomas Neurosis, psicosis: 50-250 mg/día en 2-3 tomas	Fotosensibilidad Precaución en IR e IH
Clotiapina	Etumina®	Comprimidos 40 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía Insomnio	Psicosis: tratamiento de ataque, 120-160 mg máximo de 360 mg/día. Mantenimiento, 60-80 mg en varias tomas Insomnio: 20-60 mg al acostarse	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Levomepromazina	Sinogan®	Comprimidos de 25 y 100 mg Solución oral 40 mg/ml Ampollas de 25 mg	Ansiedad Agitación Depresión Psicosis	Pacientes psicóticos 100-200 mg/día en 2-3 tomas No psicóticos 25-75 mg/día en 2-3 tomas. Por vía i.m. 75-100 mg/día en 3-4 inyecciones, como tratamiento de ataque y bajo vigilancia médica	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Perfenazina	Decentan®	Comprimidos de 8 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	Dosis usual 4 mg/8 h (máximo 8 mg/8 h)	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Pipotiazina	Lonseren®	Ampollas 100 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	Dosis usual 100 mg/4 semanas, pudiendo incrementarse la dosis, en función de la respuesta, hasta un máximo de 200 mg/4 semanas	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Tioproperezina	Majeptil®	Comprimidos de 10 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	Dosis de inicio 5 mg/24 h pudiendo incrementarse en hasta dosis usual de mantenimiento de 10 mg/6-8 h	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Trifluoperazina	Eskazine®	Comprimidos de 1, 2 y 5 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio	Dosis usual 2-5 mg/12 h, pudiendo incrementarse hasta 25 mg/día. Ancianos y pacientes	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH

(Continúa en pág. siguiente)

TABLA 2. Antipsicóticos típicos. Características (Continuación)

Principio activo	Nombre comercial	Presentaciones	Indicaciones	Posología	Características especiales
Haloperidol	Haloperidol EFG	Comprimidos de 0,5 y 10 mg Solución oral de 2 mg/ml Ampollas de 5 mg	Psicosis Esquizofrenia Ansiedad grave Agitación Tics motores Vómitos Hipo persistente	debilitados: 1-2,5 mg/12 h Dosis inicial 0,5-2 mg/8-12 h con dosis de mantenimiento de 1-15 mg diarios En esquizofrenia crónica y tratamiento de ataque de psicosis, dosis inicial de 15 mg/día, en casos resistentes son necesarias dosis de hasta 60-100 mg/día en 2-3 tomas diarias	Fotosensibilidad Ajuste en IR e IH
Zuclopentixol	Cisordinol® Clopixol®	Comprimidos de 10 y 25 mg Solución oral de 20 mg/ml Ampollas de 50 mg viales depot de 200 mg	Esquizofrenia	Dosis inicial de 20-30 mg/día pudiendo incrementarse hasta 150 mg/día, dosis usual 20-50 mg día	Ajuste posológico en IH
Amisulprida	Solian®	Comprimidos de 100, 200 y 400 mg	Esquizofrenia	Dosis usual 400 mg/12-24 h, excepcionalmente, puede aumentarse hasta 1.200 mg/día	Ajuste posológico en IR A diferencia del resto de los neurolepticos, no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, adrenérgicos, histamínicos H1 y colinérgicos
Sulpiride	Digton® Dogmatil® Guastil® Lebopride® Psicocen® Teravil®	Comprimidos de 50 y 200 mg Ampollas de 100 mg Solución oral de 25 mg/5 ml	Ansiedad, fobias, delirio, esquizofrenia, paranoia, delirio y vértigo	Neurosis y vértigo: 50-100 mg/8 h Psicosis: 100-200 mg/6 h Vía i.m. 600-800 mg/día (durante 15-20 días)	Ajuste de dosis en IR
Tiaprida	Tiaprizal®	Comprimidos de 100 mg Ampollas de 100 mg Solución oral de 12 mg/ml	Ansiedad Síndromes de hiperactividad motriz Tics Náuseas y vómitos	Dosis usual 50-100 mg/8 h, y puede incrementarse hasta un máximo de 200 mg/6 h (800 mg/día). En ancianos la dosis usual 50-100 mg/12 h Vía i.m. o i.v. 100-200 mg/24 h	Ajuste en IR e IH
Pimozida	Orap®	Comprimidos de 1 y 4 mg	Psicosis Síndrome de Gilles de la Tourette	Dosis de inicio 4 mg/día pudiendo incrementarse hasta máximo 16 mg/día En el síndrome de Tourette 1-2 mg/24 h, pudiendo incrementarse hasta máximo 10 mg/día	Semivida muy larga que permite dosificación diaria o cada varios días Ajuste en IR e IH Fotosensibilidad

IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal.

apatía emocional, aislamiento social y falta de motivación entre otros¹¹.

El manejo de la esquizofrenia comprende una serie de cuidados con el objeto de atender a todas las necesidades clí-

nicas, emocionales y sociales del paciente. El tratamiento farmacológico se centra en los antipsicóticos¹¹.

Desde la aparición en el mercado de los AA, el uso de los AT en el tratamiento de la esquizofrenia ha disminuido nota-

TABLA 3. Bloqueo de los neurotransmisores de los antipsicóticos atípicos

Neurotransmisor	Dopamina		Serotonina	Noradrenalina		Histamina	Acetilcolina
	D ₁	D ₂	5-HT ₂	α ₁	α ₂	H ₁	M ₁₋₅
Clozapina	+	+	+	+	+	+	+
Olanzapina	+	+	+	+	-	+	+
Quetiapina	+	+	+	+	+/-	+	+/-
Risperidona	-	+	+	+	+	+	-
Ziprasidona	-	+	+	+	-	+	-
Aripiprazol	+/-	+	+	+	-	+	-

TABLA 4. Perfiles de efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos

	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Aripiprazol
Agranulocitosis	Sí	No	No	No	No	No
Efectos extrapiramidales	No	A dosis altas	No	A dosis altas	A dosis altas	A dosis altas
Hipotensión ortostática	Alta	Baja	Alta	Moderada	Baja	Baja
Convulsiones	Sí	No	No	Raras	Raras	Raras
Sedación	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta	Baja
Efectos anticolinérgicos	Sí	Sí	Moderado	No	No	No
Taquicardia	Sí	No	Moderada	Sí	Sí	Baja
Aumento de peso	Sí	Sí	Sí	Sí	Muy Leve	No
Hipersecreción de prolactina	No	No	No	Sí	Raro	No

blemente; sin embargo, la evidencia sobre su efectividad en general es de baja calidad, está basada en ensayos de corta duración y es difícil generalizar los resultados a la población general con esquizofrenia¹².

Una revisión de estudios que comparan la eficacia de AA y AT concluye que los nuevos antipsicóticos no son consistentemente superiores a los convencionales en eficacia o tolerabilidad, y que las posibles ventajas son siempre menores¹. Otra revisión sistemática y metaanálisis evalúa la seguridad de AA y AT, y se observa que los AT utilizados en dosis óptimas (clorpromacina hasta 600 mg o equivalente) no tienen un riesgo de efectos extrapiramidales superior a los AA, pero sí parece que son algo menos eficaces¹³. Por otro lado, un estudio de 365 pacientes¹⁴ compara risperidona frente a haloperidol, y observa una mayor tasa de recaída en los tratados con haloperidol (el 60 frente al 34%).

Dadas las discrepancias, algunas guías, como la del National Institute for Clinical Excellence¹¹, se decantan por los AA como primera opción de tratamiento, mientras que otros consensos recomiendan tanto AA (risperidona y olanzapina) como AT de alta potencia (haloperidol) como primera línea en el tratamiento de episodios de esquizofrenia, cuando predominan los síntomas positivos¹⁵.

La moderada eficacia de los antipsicóticos (típicos y atípicos) en el tratamiento de la esquizofrenia se evidenció en

el estudio CATIE¹⁶, ensayo de larga duración (18 meses) que valoró la eficacia comparativa de AA y AT en 1.493 pacientes con esquizofrenia. Los antipsicóticos utilizados y las dosis medias fueron: olanzapina (20,1 mg/día), quetiapina (543,4 mg/día), risperidona (3,9 mg/día), ziprasidona (112,8 mg/día) y perfenacina (20,8 mg/día). La falta de eficacia o aparición de efectos adversos hizo que un 74% de los pacientes se retiraran del estudio antes de finalizarlo. El tiempo hasta la retirada por cualquier causa fue mayor con olanzapina que con quetiapina y risperidona, pero no se observaron diferencias frente a perfenacina o ziprasidona. Los autores de este estudio concluyen que olanzapina fue el antipsicótico más eficaz de los estudiados y que entre el resto no había diferencias. No obstante, la mayor eficacia de olanzapina se ve contrarrestada con un aumento de efectos adversos metabólicos^{16,17}. En cualquier caso, la tasa de retirada tan elevada indica las limitaciones de los antipsicóticos (típicos y atípicos) en cuanto a eficacia y seguridad en el tratamiento de la esquizofrenia.

Una de las principales controversias respecto al uso de antipsicóticos es establecer la dosis más apropiada. En la práctica clínica, se han utilizado altas dosis (principalmente de AT). La prevalencia de algunos efectos adversos se ha ligado a la dosis, el nivel de exposición y la duración del tratamiento¹¹.

TABLA 5. Antipsicóticos atípicos. Características

Principio activo	Nombre comercial	Presentaciones	Indicaciones	Posología	Características especiales
Clozapina	Leponex®	Comprimidos de 25 y 50 mg	Esquizofrenia	Dosis de inicio 12,5 mg 1-2 veces al día. Dosis de mantenimiento 300-600 mg/día (dosis máxima 900 mg/día). La hipotensión ortostática es el factor limitante del aumento de dosis	Reacciones adversas hematológicas Ajuste en IR e IH Fotosensibilidad Medicamento de especial control médico
Risperidona	Risperidona EFG Arketin® Diaforin® Risfarma® Risperdal®	Comprimidos de 1, 3 y 6 mg, comprimidos bucodispersables de 0,5, 1, 2, 3 y 4 mg Solución oral 1 mg/ml Formulación depot i.m. 25, 37.5 y 50 mg	Psicosis Esquizofrenia Trastornos bipolares Alteraciones del comportamiento asociadas a demencia	Dosis de inicio 2 mg/día aumentando según respuesta del paciente. Dosis > 10 mg/día no han demostrado ser más eficaces que dosis menores. Dosis máxima 16 mg/día. Las dosis se pueden administrar de manera única o cada 12 h. Demencia: 0,5-1 mg/12-24 h (no exceder 2 mg/12 h) empleada en la esquizofrenia; se administra cada 2 semanas	Ajuste en IR e IH Demencia: aumento del riesgo de episodios isquémicos
Olanzapina	Zyprexa®	Comprimidos de 2,5, 5 y 10 mg, comprimidos bucodispersables de 5 y 10 mg Ampollas de 10 mg	Esquizofrenia Manía Trastornos bipolares	Se administra normalmente una vez al día, con dosis de inicio de 2,5 (ancianos) a 10 mg, que posteriormente se ajusta a dosis entre 5 y 20 mg diarios	Aumento inicial y transitorio de transaminasas Posible aumento intervalo QT Fotosensibilidad
Quetiapina	Seroquel®	Comprimidos de 25, 100, 200 y 300 mg	Esquizofrenia Psicosis Manía Trastornos bipolares	La pauta de inicio es 25 mg/12 h, aumentando progresivamente con intervalos de 25-50 mg hasta llegar a dosis de 300-600 mg/día repartidos en una o dos dosis	Aumento de transaminasas Realizar controles periódicos de función hepática y tiroides Realizar exámenes oftalmológicos al inicio y cada 6 meses para detectar la presencia de cataratas
Ziprasidona	Zeldox®	Comprimidos de 20, 40, 60 y 80 mg Suspensión oral 10 mg/ml Vial 20 mg/ml	Esquizofrenia Dosis máxima 80 mg/12 h	Tratamiento agudo: 40 mg/12 h con alimentos. Mantenimiento: usual 20 mg/12 h	Prolongación intervalo QT Ajuste en insuficiencia hepática. Realizar controles periódicos de la función hepática
Aripiprazol	Abilify®	Comprimidos de 5, 10 y 15 mg	Ansiedad Esquizofrenia Psicosis Delirio Manía	La dosis de inicio y de mantenimiento habitual es de 15 mg/día, y la dosis máxima de 30 mg/día	Agonista parcial de los receptores D2 y 5HT1A, y un antagonismo con los receptores 5HT2
Sertindol	Serdolect®	Comprimidos de 4, 12, 16 y 20 mg	Esquizofrenia: sólo en aquellos intolerantes al menos a otro antipsicótico	Dosis de inicio: 4 mg. Se recomienda un aumento paulatino de dosis hasta dosis de mantenimiento entre 16 y 20 mg diarios	Se recomienda una estrecha monitorización del electrocardiograma

IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal.

Un metaanálisis de 52 ensayos controlados y aleatorizados (12.649 pacientes) valoró la eficacia y seguridad de los AA frente a los AT (haloperidol y clorpromacina)¹⁸. Se observó una gran heterogeneidad en los resultados de las variables de medida (control de los síntomas y tasa de retirada por efectos adversos). Esta diferencia se atribuyó a las distintas dosis utilizadas en los estudios. Los AA no demostraron ser mejores que los AT en cuanto a eficacia y seguridad cuando se utilizan dosis inferiores a 12 mg diarios de haloperidol (o equivalente). Los autores concluyen que los AT deben ser el tratamiento de inicio de la esquizofrenia, a menos que el paciente no haya respondido a estos fármacos previamente o tenga importantes efectos extrapiramidales.

Otro metaanálisis de 31 estudios (2.320 pacientes) comparó la eficacia y la seguridad de AA frente a AT de baja potencia, y se observó que clozapina es el único antipsicótico atípico con menos incidencia de efectos extrapiramidales y más eficacia en comparación con los AT¹³.

Recomendaciones prácticas de tratamiento de esquizofrenia

– La elección de un antipsicótico debe hacerse de forma conjunta entre el paciente y el médico, basándose en los beneficios y los efectos adversos del fármaco^{11,17}.

– Se recomiendan diferentes estrategias (farmacológicas, psicológicas y programas especiales) para mejorar el cumplimiento¹⁹.

– Los antipsicóticos con alto poder sedante pueden ser útiles en pacientes agitados o violentos, y deben evitarse en los casos donde interese el mantenimiento de la actividad diaria normal².

– Cuando hay más de un antipsicótico que se considera adecuado, se debe prescribir el de menor coste¹¹ (fig. 1).

– Se recomienda mantener un tratamiento entre 3 y 6 semanas para valorar adecuadamente el efecto y aumentar la dosis o cambiar de fármaco si no se observan beneficios¹⁹.

– No se recomienda que en la práctica clínica los pacientes cambien de un AT a un AA si consiguen un adecuado control con el típico, y los efectos adversos son aceptables¹¹.

– En casos de ineficacia o intolerancia a un fármaco se recomienda considerar una de las alternativas siguientes^{3,4}:

1. Cambiar de fármaco: clozapina se ha considerado el antipsicótico más eficaz en pacientes refractarios a otros tratamientos, aunque presenta notables problemas de seguridad. Al cambiar de tratamiento, es conveniente reducir paulatinamente las dosis del que se retira, a la vez que se aumentan las del fármaco que se incorpora.

2. Asociar otros tratamientos como benzodiazepinas, litio, etc. Puede ser útil cuando se observan otros síntomas como ansiedad, inestabilidad, etc.

3. Asociar otro antipsicótico (práctica habitual aunque difícil de justificar, dado que la acción de los antipsicóticos está mediada por el mismo receptor dopaminérgico).

Eficacia sobre los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia

Los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD) son un conjunto de manifestaciones no cognitivas, que incluyen agresión física y verbal, agitación, síntomas psicóticos (alucinaciones e ilusiones), alteraciones del sueño y distracciones. Son muy comunes; algunos están presentes en un 61-92% de los pacientes con demencia, y su prevalencia aumenta con la gravedad de la enfermedad²⁰.

El primer escalón de tratamiento son las estrategias no farmacológicas. Cuando éstas fallan, se debe valorar el tratamiento farmacológico²¹. Aunque se han ensayado diversos grupos de fármacos (antipsicóticos, benzodiazepinas, inhibidores de la colinesterasa, antiepilépticos, etc.), actualmente se considera que los antipsicóticos son los más adecuados, pero su eficacia es moderada, la evidencia que sustenta su uso en esta indicación es escasa y están asociados con efectos adversos, algunos de ellos graves^{21,22}.

La evidencia de uso de AT en esta situación es escasa. Se observó un ligero beneficio de haloperidol en dosis de 1,2-3,5 mg/día en el control de la agresividad²². Sin embargo, otro estudio comparó el tratamiento con haloperidol, trazodona (antidepresivo) o manejo no farmacológico (modificaciones del comportamiento) frente a placebo y no detectó diferencias en la agitación entre los grupos²³.

En cuanto al uso de AA en los SCPD, los estudios realizados²⁴⁻³¹ son escasos y con diversas limitaciones metodológicas: se trata de ensayos de duración limitada (la mayoría de 12 semanas), con una gran heterogeneidad en cuanto a las variables de medida y a los resultados. En general, las variables de eficacia son escalas subjetivas (BEHAVE, CMAI, NPI, NPI-NH, etc.), y no se dispone de una referencial. Los pacientes incluidos tienen demencia (enfermedad de Alzheimer u otra), medias de edad de 81-83 años, y en algunos casos están institucionalizados. La mayoría de los estudios son controlados con placebo.

Risperidona y olanzapina son los únicos AA que han demostrado ser eficaces en el control de los SCPD, pero el único con la indicación autorizada es risperidona.

– En 2 ensayos clínicos^{24,25}, risperidona demostró ser superior a placebo en la valoración de la escala BEHAVE y CMAI; sin embargo, en otro estudio²⁸ no se observaron diferencias en el porcentaje de pacientes que consiguen reducir un 30% la valoración de la escala BEHAVE-AD con el tratamiento. En general, la mejoría se produce en las primeras 4 semanas del tratamiento y luego se mantiene estable. En un estudio²⁴, a las 12 semanas no se observaron diferencias entre ambos grupos.

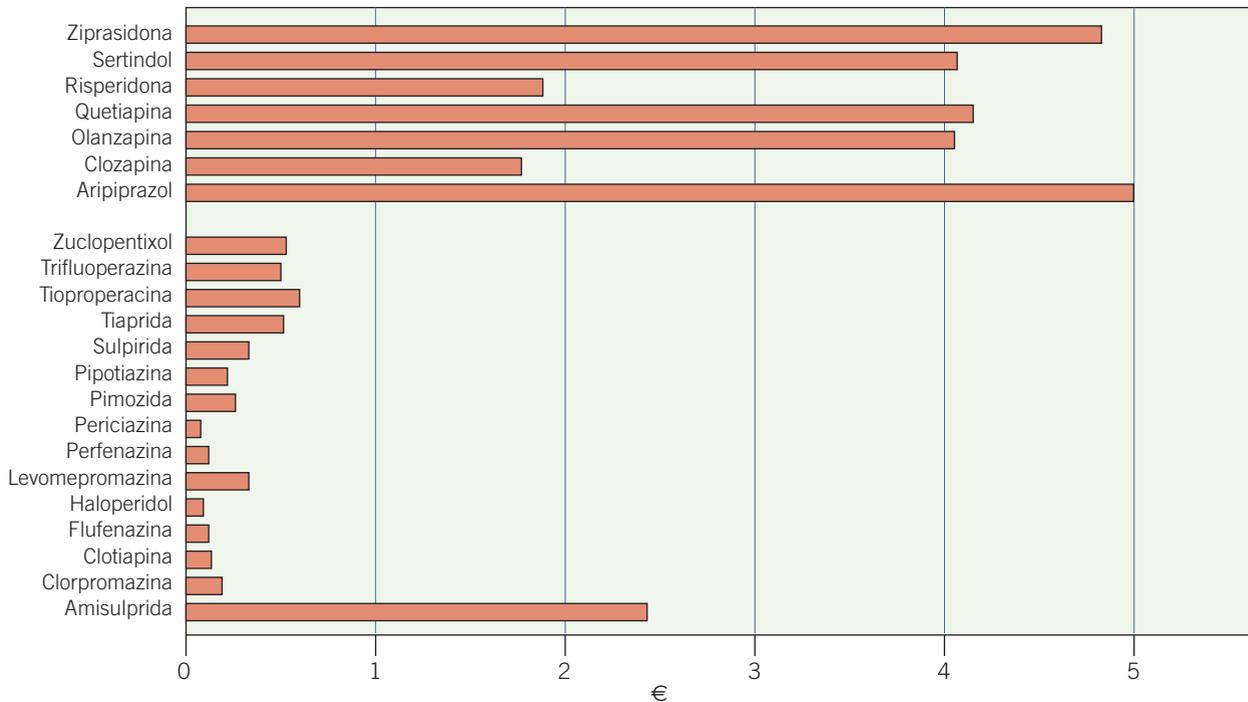


Figura 1. Coste de los antipsicóticos.

La dosis de mantenimiento óptima para risperidona, teniendo en cuenta la eficacia y la seguridad, en pacientes mayores con demencia es de 1 mg diario²⁵. Los estudios que han realizado el ajuste de dosis han empleado dosis medias alrededor de 0,95-1,1 mg diarios^{24,27}. La dosis de 0,5 mg no fue diferente de placebo en la escala BEHAVE²⁵.

– Olanzapina ha demostrado ser superior a placebo en el control de los SCPD medido por la escala NPI/NH, en un estudio²⁸ que comparó 3 dosis de olanzapina (5, 10 y 15 mg) frente a placebo en 206 pacientes. De los resultados de este estudio y de otro en el que se utilizaron dosis de 2,5-7,5 mg diarios²⁹ se puede concluir que la dosis óptima de olanzapina en el tratamiento de SCPD es de 5 mg diarios, y puede aumentarse a 10 mg.

– Quetiapina en dosis medias de 56 mg diarios no ha demostrado ser eficaz en un estudio de 36 semanas de duración³⁰.

– Aripiprazol en dosis medias de 10 mg diarios no demostró ser eficaz en el control de los síntomas medidos por la subescala de psicosis NPI (variable principal) en un estudio controlado con placebo de 208 pacientes³¹.

El estudio de mayor duración para valorar la eficacia de los AA en el tratamiento de los SCPD es el CATIE/AD³⁰, ensayo clínico aleatorizado doble ciego que compara olanzapina, quetiapina y risperidona en dosis medias de 5,5, 56 y 1 mg diarios frente a placebo, en 421 pacientes con Alzheimer no institucionalizados, durante 36 semanas. La variable principal de eficacia es el tiempo hasta que se retira el trata-

miento por cualquier razón, a diferencia de los estudios anteriores que valoraban escalas subjetivas. No se encontraron diferencias entre los grupos en la variable principal. Un mayor porcentaje de pacientes abandonó el tratamiento por falta de eficacia en los grupos placebo y quetiapina en comparación con risperidona y olanzapina; sin embargo, la tasa de retirada por efectos adversos fue mayor en los grupos de tratamiento en comparación con placebo. Llama la atención la elevada tasa de abandonos (el 82% al final del estudio). Los autores concluyen que las ventajas del tratamiento se ven contrarrestadas por sus efectos adversos.

Eficacia comparativa entre distintos antipsicóticos

El único estudio diseñado para valorar la diferencia de eficacia entre las distintas clases de antipsicóticos³² compara risperidona en dosis de 0,85 mg con haloperidol 0,9 mg diarios de media en 58 pacientes, y no se encontraron diferencias en las escalas BEHAVE-AD y CMAI entre ambos fármacos.

En el análisis post hoc, de un estudio comentado previamente²⁷, risperidona fue superior a haloperidol en las subescalas de agresividad BEHAVE-AD y CMAI.

Recomendaciones prácticas del manejo de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia

– El manejo de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes mayores con demencia requiere un abordaje global, la evaluación de los factores que pueden desencadenar su apari-

ción, la formación a los cuidadores, tanto familiares como profesionales, un tratamiento farmacológico y no farmacológico, etc.⁵.

– La primera opción de tratamiento debe ser el no farmacológico (control de los factores ambientales [luz, ruido, etc.], adaptación social, terapia con animales, escuchar música, etc.), dirigido por personal entrenado, salvo en pacientes psicóticos o peligrosos^{5,33,34}.

– Se recomienda un período de evaluación de 12 semanas. Si tras 4-6 semanas de tratamiento no se observa ninguna mejoría, se recomienda cambiar a otro fármaco³⁴.

– Una vez instaurado un tratamiento farmacológico para los SCPD, cada 6 meses como máximo, se debe reevaluar para ajustar la dosis o retirarlo³⁴.

– Se recomienda la utilización de dosis bajas (0,5-1 mg/día para risperidona), ya que las altas no han demostrado ser más eficaces.

Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de los AT y AA se muestran en las tablas 1 y 4, respectivamente.

La principal ventaja de los AA frente a los AT, o convencionales, es la menor incidencia de efectos extrapiramidales y discinesia tardía. Sin embargo, los atípicos no están exentos de efectos adversos y su utilización requiere considerar el riesgo de aumento de peso (que favorece el incumplimiento) y la presencia de factores de riesgo, como el antecedente de convulsiones⁵.

La discinesia tardía se asocia fundamentalmente a tratamientos prolongados, el uso de AT y la avanzada edad. En pacientes mayores, su incidencia anual ronda el 5-7% con los AA y el 25-30% con los AT. Si se observa una progresión rápida de la discinesia tardía, se debe considerar el tratamiento con clozapina, que ha mostrado ser eficaz en la reducción de los síntomas. Otros fármacos probados, como benzodiazepinas y dopaminérgicos, no parecen ser muy efectivos⁴.

El aumento de peso es un efecto adverso común de los AA. Un estudio observó los siguientes incrementos de peso durante 10 semanas de tratamiento: clozapina 4,45 kg, olanzapina 4,15 kg, clorpromazina 2,58 kg, quetiapina (6 semanas) y risperidona 2,10 kg, haloperidol 1,08 kg, y ziprasidona 0,04 kg¹.

La hiperlipidemia y la hiperglucemia también se han asociado con el uso de AA¹. Un documento de consenso entre la Sociedad Americana de Psiquiatría, la Sociedad Americana de Diabetes y otras recomienda revisar la presión arterial, el peso y la glucemia plasmática basal a todos los pacientes en tratamiento con AA durante más de 12 semanas⁴. Un estudio observacional³⁵ ha evaluado el riesgo de diabetes en una cohorte de 15.767 pacientes con esquizofrenia y sin diabetes previa, en tratamiento con olanzapina, risperidona y quetiapina, en comparación con haloperidol (grupo control), y observó un aumento de la incidencia de diabetes en los tra-

tados con los 3 AA de aproximadamente el 60% respecto al grupo control.

El síndrome neuroléptico maligno se ha observado más frecuentemente con neurolépticos de alta potencia, como haloperidol y flufenazina, pero todos los antipsicóticos, incluidos los de baja potencia y los AT la pueden producir.

Reacciones adversas graves

En un estudio de 345 pacientes²⁴, risperidona se asoció con una mayor incidencia de eventos adversos serios (el 16,8 frente al 8,8%), así como de eventos cerebrovasculares (el 9 frente al 1,8%) en comparación con placebo.

Un metaanálisis de 15 estudios (9 de ellos no publicados)³⁶ detectó un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con AA (aripirazol, olanzapina, quetiapina y risperidona) en comparación con placebo (el 3,5 frente al 2,6%; *odds ratio* [OR] = 1,54; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,06-2,23). En el análisis de sensibilidad no se observaron diferencias entre los fármacos analizados.

En marzo de 2004, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) alertó sobre el incremento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) asociado al uso de olanzapina en pacientes mayores en un estudio, así como el aumento de ACV con risperidona³⁷.

En mayo del mismo año, la AEMPS, a partir de los datos de una evaluación del comité de seguridad, restringió la indicación de risperidona en demencias al tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos graves que no respondan a otras medidas, y para los que se hayan descartado otras etiologías, manteniendo el tratamiento durante el menor tiempo posible³⁸.

En enero de 2005, dicha Agencia estableció el visado de inspección previo a la dispensación de AA en el colectivo de personas mayores de 75 años de edad³⁹.

Estas alertas de seguridad hasta la fecha sólo han afectado al uso de AA. A partir de los resultados de un estudio de cohortes retrospectivo de 32.710 pacientes adultos, que comparó las admisiones hospitalarias por ictus isquémicos entre AA y AT⁴⁰, en el que no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento (OR ajustada = 1,01; IC del 95%, 0,81-1,26), algunos autores postulan que estas reacciones adversas graves pueden ser comunes a ambos tipos de antipsicóticos. Sin embargo, no hay que olvidar que los AT han tenido una utilización masiva durante muchos años y hasta la fecha no se han observado dichos problemas.

Bibliografía

1. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*. 2005;172:1703-11.
2. Catálogo Oficial del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. 2006.
3. Masand PS. Differential pharmacology of atypical antipsychotics: clinical implications. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007;64:3S-8.

4. Jibson MD. Overview of antipsychotic medications. UpToDate. 2006.
5. Antipsicóticos atípicos: ¿presentan ventajas? Vitoria: Servicio Vasco de Salud; 2003. Disponible en: <http://www.euskadi.net/sanidad>
6. Rivilla L. Diagnóstico y tratamiento de la agitación en ancianos con demencia. Servicio de Salud de Castilla la Mancha. SESCAM: Disponible en: <http://sescam.jccm.es/web/farmacia/home.jsp>
7. Ortiz A, De la Mata I. Nuevos antipsicóticos. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2001;25:12.
8. Clozapina. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es/>
9. Olanzapina. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es/>
10. Risperidona. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.agemed.es/>
11. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. 2005. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>
12. Bagnall AM, Jones L, Ginnelly L, et al. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. Health Technology Assessment. 2003;7:13.
13. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, et al. New generation antipsychotic versus low-potency conventional antipsychotic: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003;361:1581-9.
14. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R, Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. N Engl J Med. 2002;346:16-22.
15. Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso Español de Expertos para recomendaciones de actuaciones en el tratamiento de la esquizofrenia. Madrid: Sociedad Española de Psiquiatría; 2000.
16. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005;353:1209-23.
17. Freedman R. The choice of antipsychotic drugs for schizophrenia. N Engl J Med. 2005;353:1286-9.
18. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotic in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ. 2000;321:1371-6.
19. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al. The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 12:5-19.
20. Ceruelo J, Miranda R, García A. Tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. SACYLITE. 2005. N.º 2.
21. Howard R, Ballard C, O'Brian J, et al. Guidelines for the management of agitation in dementia. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16:714-7.
22. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of evidence. JAMA. 2005;293:596-608.
23. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Neurology. 2000;55:1271-8.
24. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. A randomised placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation and psychosis of dementia. J Clin Psychiatry. 2003;64:134-43.
25. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. J Clin Psychiatry. 1999;60:107-15.
26. Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. BMJ. 2004;329:75-9.
27. De Deyn P, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. Neurology. 1999;53:946-55.
28. Street JS, Clarck WS, Gannon KS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioural symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities; a double-blind randomised placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:968-76.
29. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances inpatients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19:115-26.
30. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer disease. N Engl J Med. 2006;355:1525-38.
31. De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with Alzheimer's disease. A randomised, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2005;25:463-7.
32. Chan W, Lam LC, Choy CN, et al. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16:1156-62.
33. Press D, Alexander M. Treatment of behavioral symptoms related to dementia. UpToDate. 2006.
34. Beier MT. Pharmacotherapy for behavioral and psychological symptoms of dementia in the elderly. Am J Health Syst Pharm. 2007;654:9S-17S.
35. Lambert BL, Cunningham FE, Millar DR, et al. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. Am J Epidemiol. 2006;164:672-81.
36. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. JAMA. 2005;294:1934-43.
37. Nota Informativa 2004/03, de 9 de marzo de 2004. Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia. Madrid: AEMPS; 2004.
38. Nota Informativa 2004/04, de 10 de mayo de 2004. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. Madrid: AEMPS; 2004.
39. Resolución por la que se establecen las condiciones específicas de prescripción y dispensación en el ámbito del Sistema Nacional de Salud (SNS) para los fármacos incluidos en el grupo de antipsicóticos atípicos. Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
40. Gill S, Rochon P, Herrmann N, et al. Atypical antipsychotic drugs end risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. BMJ. 2005;330:445-51.