

FARMACOLOGIA II

FARMACOLOGÍA DE LAS DROGAS ANTIPSICOTICAS

Dr. Rodolfo P. Rothlin

GRUPO DE PSICOFARMACOLOGIA

COORDINADORA: DRA. PAULA CONTARINI

**COLABORADORES: Patricia Fernandez Pardal,
Eugenio Spagnoli.**

2005

ANTIPSICOTICOS

INTRODUCCION

La esquizofrenia es un trastorno psicótico, que se caracteriza por disociación del pensamiento, el comportamiento y la emoción. Posee síntomas **positivos**: delirios y alucinaciones; **negativos**: aplanamiento afectivo, alogia (disminución de la producción del pensamiento y el habla), anhedonia (incapacidad para experimentar placer) y abulia (disminución de la voluntad); habla y conducta desorganizada.

La esquizofrenia posee más de un proceso etiológico.

Hipótesis dopaminérgica:

Uno de los fenómenos que ocurren, y parece ser que tiene gran relevancia en la aparición de la enfermedad, es una hiperactividad dopaminérgica, bien por exceso de producción de dopamina, por fallos en su eliminación o por un exceso de receptores dopaminérgicos. Ciertas drogas, como la cocaína y las anfetaminas, provocan alteraciones en las vías dopaminérgicas dando como resultado cuadros psicóticos semejantes a la esquizofrenia.

Un modelo de esquizofrenia propone un desequilibrio en las vías dopaminérgicas mesolímbica y mesocortical. Habría una hiperfunción de la vía mesolímbica con sobreestimulación de regiones involucradas en el procesamiento de la información de los sentidos y contribuyendo a los síntomas positivos. Los síntomas negativos de la esquizofrenia serían consecuencia de una hipofunción de la vía mesocortical.

Los antipsicóticos también son llamados tranquilizantes mayores o neurolépticos (este último término se encuentra actualmente en desuso, dado que enfatiza los efectos no terapéuticos caracterizados por la sintomatología extrapiramidal que los antipsicóticos clásicos producen).

La **clorpromazina** fue la primer droga utilizada como antipsicótico. Sintetizada en Francia para ser usada inicialmente por su efecto antihistamínico, mostró rápidamente su propiedad sedativa y fue utilizada en un principio como agente preanestésico. Fue en 1952 cuando comenzó a ser usada en pacientes esquizofrénicos. A partir de ese momento, la mejoría de los pacientes permitió que muchos de ellos pudieran insertarse nuevamente dentro de la comunidad, cuando hasta entonces la mayoría permanecían confinados dentro de las instituciones psiquiátricas.

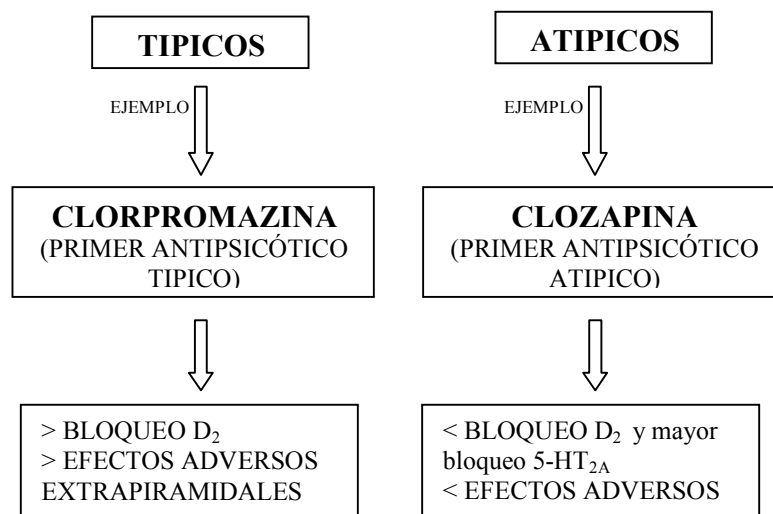
Con la aparición de la **clozapina**, droga de escasa repercusión sobre el sistema motor, se comenzó a distinguir entre drogas que tenían una alta probabilidad de producir efectos adversos extrapiramidales de aquellas que no. A las drogas pertenecientes al primer grupo se las denomina **antipsicóticos típicos** y a las drogas que pertenecen al segundo, **antipsicóticos atípicos**.

Los antipsicóticos típicos bloquean a los receptores dopaminérgicos D2, actuando sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia, mejorando la conducta desorganizada del enfermo, pero se asocian más frecuentemente con la aparición de efectos adversos, sobre todo a nivel extrapiramidal.

Los antipsicóticos atípicos reducen selectivamente las descargas de la neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico, aliviando así el desequilibrio dopaminérgico, con escaso efecto sobre las vías estriatales involucradas en la función motora. Sin embargo, *la hipótesis dopaminérgica no explicaría todos los aspectos de la esquizofrenia.*

“La ventaja más importante de los nuevos antipsicóticos (atípicos) sobre los convencionales es la disminución del riesgo de aparición de efectos adversos extrapiramidales.”

Generalidades de antipsicóticos típicos y atípicos.

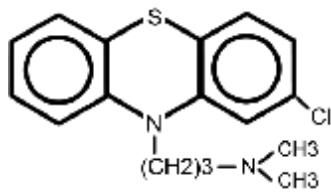


CLASIFICACION QUIMICA DE LOS ANTIPSICOTICOS

Las drogas antipsicóticas varían considerablemente en su estructura química:

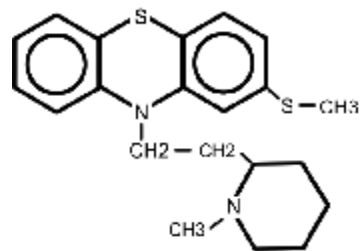
- **FENOTIAZINAS:** son moléculas tricíclicas. Según la cadena lateral del anillo nitrogenado, se subdividen en:

Alifáticas: Clorpromazina (droga patrón), levomepromazina.



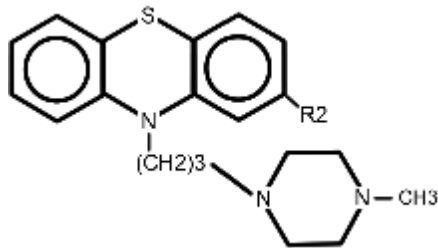
Clorpromazina

Piperidínicas: Tioridazina, formas de liberación prolongada: palmitato de pipotiazida



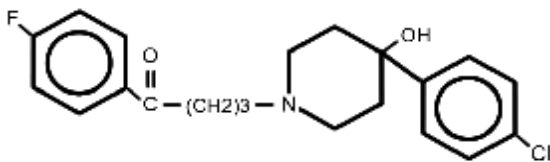
Tioridazina

Piperazínicas: Trifluoperazina



- **BUTIROFENONAS:** drogas altamente potentes y eficaces. Son fenilbutilpiperidinas.

-Haloperidol

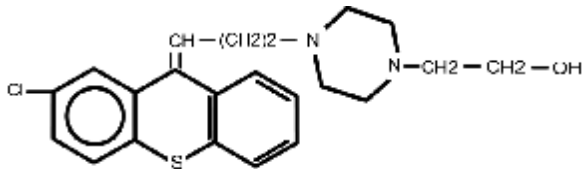


-Bromperidol

-Droperidol (no se utiliza como antipsicótico, sino como droga preanestésica)

- **TIOXANTENOS:** el N₁₀ de las fenotiazinas es reemplazado por un átomo de C, con una unión doble enlace con la cadena lateral. Esta puede ser alifática o tener un grupo piperazínico.

-Zuclopentixol



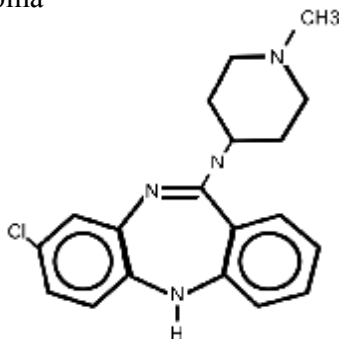
- **DIFENILBUTILPIPERIDINAS:**

-Pimozida (es también un antipsicótico potente, pero de vida media muy larga).

-Fluspirileno

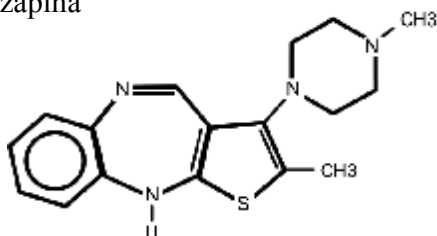
- **DIBENZODIAZEPINAS:** de estructura similar a los antidepresivos tricíclicos (pero el anillo central posee 7 miembros), con una sustitución piperazínica en el anillo central.

-Clozapina



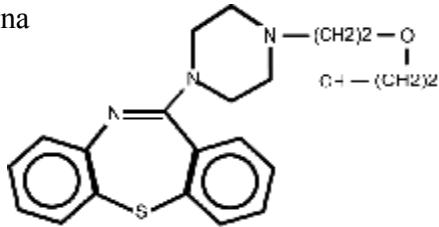
- **DERIVADOS TIENOBENZODIAZEPINICOS:** compuestos que se asemejan químicamente a la clozapina, compartiendo alta afinidad para el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} y una menor afinidad por los receptores D₂.

-Olanzapina



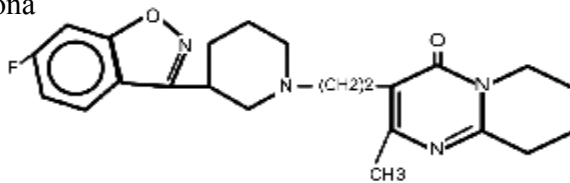
- **DIBENZOTIAZEPINAS:** Al igual que los derivados benzisotiazólicos, presentan menor afinidad para el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} que el resto de los antipsicóticos atípicos. Sin embargo, conservan la relativa menor afinidad para el bloqueo de los receptores D₂.

-Quetiapina



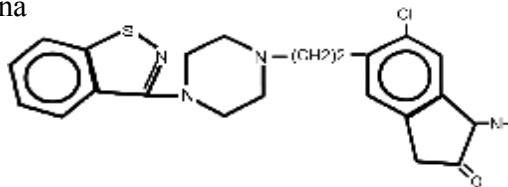
- **DERIVADOS BENZISOXAZOLICOS:** combinan alta afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ y por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}.

-Risperidona



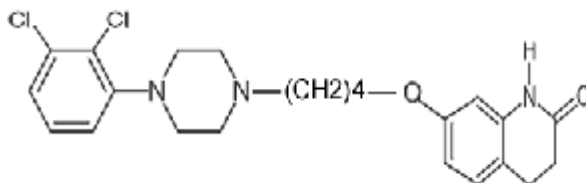
- **DERIVADOS BENZISOTIAZOLICOS:** alta afinidad para el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} y moderada a baja afinidad para el bloqueo de los receptores D₂, H₁ y alfa₁ adrenérgicos.

-Ziprasidona



- **DERIVADOS DE QUINOLINONAS:** agonismo parcial sobre los receptores D₂ y 5-HT_{1A}

- Aripiprazol



- **BENZAMIDAS:** son enantiómeros de estos compuestos la metoclopramida (Reliveran®) y el cisapride.

FARMACODINAMIA

* Los antipsicóticos, pese a la heterogeneidad de su naturaleza química, poseen un mecanismo de acción común bloqueando los receptores **D₂** cerebrales y la neurotransmisión de dopamina en la porción anterior del encéfalo. Los antipsicóticos atípicos también interactúan con los receptores 5-HT₂ (disminuyendo la liberación de dopamina), D₄, D₁ y D₂. La potencia relativa para este antagonismo varía para cada uno de ellos.

El hecho de que una droga sea antagonista débil de los receptores D₂ explica, en parte, por qué causa menores efectos extrapiramidales y menor aumento de la prolactina.

Es difícil argumentar que cualquier efecto por separado es responsable de las propiedades clínicas de los antipsicóticos.

* Bloqueo de otros receptores:

Los antipsicóticos también bloquean los receptores H₁, α₁ y M.

“Los antipsicóticos son drogas “promiscuas”: además del mecanismo de acción deseado, interactúan con otros receptores periféricos y centrales, produciendo efectos no buscados.”

Efectos de los bloqueos D₂, α₁, H₁ y M

Bloqueo de receptores	Efecto adverso	Efecto terapéutico
D ₂	Extrapiramidalismo Hiperprolactinemia	Antipsicótico Antiemético
α ₁	Hipotensión ortostática Eyaculación retrógrada	
H ₁	Sedación Aumento de peso	Sedación
M	Efecto atropínico	Disminuye extrapiramidalismo

* Algunas drogas antipsicóticas son bloqueantes de canales de calcio a nivel neuronal, del músculo cardíaco y del músculo liso. Por ejemplo, la tioridazina y la pimozida, lo cual puede explicar su mayor toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QT y taquicardia ventricular con riesgo de torsión de punta).

El efecto antipsicótico aparece pocas semanas después de iniciado el tratamiento, tiempo considerablemente mayor al requerido para bloquear los receptores dopaminérgicos o, en la mayoría de los casos, para alcanzar niveles plasmáticos estables de la droga. Tal observación sugiere que la respuesta terapéutica de las drogas antipsicóticas es secundaria o adaptativa al bloqueo de los receptores. Esta latencia de acción es menor que la observada para los antidepresivos y, al igual que en estos, se evidencia para el efecto terapéutico pero no para los efectos adversos.

La sedación de un paciente con excitación psicomotriz consiste en el uso de antipsicóticos solos en altas dosis o en menores dosis combinados con benzodiazepinas. Pero el efecto antipsicótico (reducción de las alucinaciones y los delirios), se observa luego de algunas semanas de tratamiento.

ANTIPSICOTICOS TIPICOS

CLASIFICACION CLINICA DE LOS ANTIPSICOTICOS TIPICOS

Ha quedado en desuso la clasificación clínica que dividía a los antipsicóticos típicos en:

- **SEDATIVOS**: fenotiazinas alifáticas (clorpromazina). Caracterizados por un importante efecto sedativo y anticolinérgico.
- **DE TRANSICION**: fenotiazinas piperidínicas (tioridazina). Con predominio de efecto atropínico.
- **INCISIVOS**: butirofenonas (haloperidol) y fenotiazinas piperazínicas (trifluperazina). Marcado efecto extrapiramidal.

Esta denominación induce a pensar que las drogas incisivas son más eficaces como antipsicóticos. Sin embargo, **todos los antipsicóticos típicos son igualmente eficaces**. Por tal motivo, actualmente se prefiere clasificar a estas drogas en antipsicóticos típicos de alta y baja potencia:

- **Antipsicóticos de ALTA POTENCIA**: anteriormente, incisivos.
- **Antipsicóticos de BAJA POTENCIA**: anteriormente, sedativos y de transición.

Potencias relativas para los bloqueos D₂, α₁, H₁ y M

	Bloqueo D ₂	Bloqueo α ₁	Bloqueo H ₁	Bloqueo M
Haloperidol	++++	+	+	+
Trifluperazina	+++	+	+	+
Tioridazina	+	++	+++	+++
Clorpromazina	+	+++	+++	++

EFICACIA versus POTENCIA

El término **eficacia** hace referencia al efecto terapéutico que puede ser alcanzado por una droga, mientras que el término **potencia**, alude a la cantidad de droga necesaria para alcanzar dicho efecto.

RECORDAR: **Todos los antipsicóticos típicos** resultan **igualmente efectivos** para el tratamiento de los trastornos psicóticos. Por lo tanto en dosis óptimas, que difieren para cada droga, todos los antipsicóticos típicos son equivalentes en eficacia.

La clozapina es el primer antipsicótico que ha demostrado con certeza ser más eficaz que el grupo de los típicos y que el resto de los atípicos.

Dosis equivalentes de los antipsicóticos típicos

	HALOPERIDOL	TRIFLUPERAZINA	TIORIDAZINA	CLORPROMAZINA
mg	2	5	100	100

FARMACOCINETICA DE LOS ANTIPSICOTICOS TIPICOS

ABSORCION

La mayoría de los antipsicóticos pueden ser administrados por vía oral teniendo, en general, buena absorción por esta vía. Poseen un importante efecto de primer paso hepático y el pico plasmático se alcanza en 2-4 horas.

La vía parenteral permite una rápida absorción y una mayor biodisponibilidad, alcanzando el pico plasmático en 30-60 minutos. Existen preparados para aplicación intramuscular de clorpromazina, levomepromazina y haloperidol. La vía intravenosa no ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration), excepto para el droperidol, por el mayor riesgo de aparición de efectos adversos.

DISTRIBUCIÓN

La mayoría de los antipsicóticos tiene alta unión a proteínas (85-90%) y alto volumen de distribución (8-30 l/kg), lo que dificulta su extracción por hemodiálisis. Son compuestos muy liposolubles. Pasan a la circulación fetal, a la leche materna y atraviesan la barrera hematoencefálica.

METABOLISMO

La principal vía metabólica es hepática, principalmente a través de reacciones microsomales de oxidación y conjugación (generalmente con ácido glucurónico), originando metabolitos inactivos. Debido a esto, la biodisponibilidad de estas drogas es mayor luego de la administración parenteral (por ejemplo: el haloperidol por vía oral tiene una biodisponibilidad oral del 60-70 % que aumenta prácticamente al 100% si se administra por vía intramuscular).

- Tanto el haloperidol como la tioridazina se metabolizan por el sistema de citocromos P450 2D6 y son además inhibidores del mismo, pudiendo inhibir el metabolismo de otras drogas que también lo utilizan (por ejemplo: antidepresivos tricíclicos como nortriptilina, desipramina y clomipramina). El haloperidol es además sustrato del sistema de citocromos P450 3A4, al igual que la pimozida. El haloperidol y otras butirofenonas son metabolizadas primariamente por N-desalquilación, que separa la cadena lateral de la mitad fenilpiperidínica (por el citocromo P450), produciendo dos fragmentos inactivos, que luego pueden ser conjugados con ácido glucurónico.
- Las fenotiazinas producen muchos metabolitos de variada actividad biológica: por ejemplo la clorpromazina posee más de 100 metabolitos, siendo algunos de ellos activos (7-hidroxiclорpromazina y mesoridazina). Esta droga se metaboliza a través de oxidasas de función mixta.

Los antipsicóticos en general, suelen alcanzar niveles plasmáticos estables en 5 a 10 días.

EXCRECIÓN

La vida media de los antipsicóticos típicos oscila entre 18 y 40 horas. Tanto la pimozida como el fluspirileno tienen una vida media más larga, con mayor duración de acción.

Los metabolitos de los antipsicóticos típicos se excretan principalmente por orina, y en menor cantidad por bilis.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Absorción: <i>gastrointestinal, intramuscular</i> • Distribución: <i>alta unión a proteínas y alto Vd → no se eliminan por hemodiálisis</i> • Metabolismo: <i>hepático</i> • Excreción: <i>principalmente renal</i> |
|--|

EFEKTOS ADVERSOS

Si bien son drogas con alto rango terapéutico, pueden producir efectos adversos importantes.

1) EFECTOS ADVERSOS EXTRAPIRAMIDALES:

Producidos principalmente por los antipsicóticos de alta potencia. Pueden dividirse en precoces y tardíos.

PRECOCES: hasta tres meses de iniciado el tratamiento.

- **Distonías agudas (2,3 a 10%):** las más frecuentes son crisis oculogiras (boca abierta, cabeza hacia atrás, ojos fijos hacia arriba), contracción espástica de cuello (tortícolis) que puede llegar a producir espasmo laríngeo, protusión de la lengua, trismus y opistótonos. Son muy dolorosas. Más frecuente en jóvenes de sexo masculino, a diferencia de los efectos adversos tardíos.
El tratamiento se efectúa con anticolinérgicos centrales como el trihexifenidilo o el biperideno (por vía oral o intramuscular). No se recomienda el uso preventivo de dichas drogas al instaurar tratamiento con antipsicóticos, dado que no son inocuas y pueden aumentar el riesgo de disquinesias tardías. Se prefiere comenzar el tratamiento antipsicótico a bajas dosis y agregar los anticolinérgico si es necesario.
- **Acatisia (23%):** agitación motora (componente objetivo) y sensación de inquietud (componente subjetivo), que se manifiesta como una necesidad de estar en constante movimiento o con movimientos estereotipados y repetidos. Es necesario hacer diagnóstico diferencial con una reagudización del cuadro psicótico, dado que en este caso habrá que aumentar la dosis y en el primero, reducirla. Si esta reducción no es posible, se cambiará el antipsicótico o se agregarán benzodiazepinas (principalmente lorazepam) o β -bloqueantes.
- **Parkinsonismo:** es el efecto adverso extrapiramidal precoz más frecuente. Se manifiesta principalmente con bradi o aquinesia. También puede presentarse rigidez (con signo de rueda dentada) y temblor. El tratamiento consiste en disminuir la dosis o agregar anticolinérgicos centrales.
- **Síndrome neuroléptico maligno (0,2 a 1,4%):** Es un cuadro poco frecuente, pero grave e idiosincrático. Más frecuente con haloperidol. Su letalidad es del 20%. El primer síntoma es la rigidez, a lo que se agrega hipertermia, inestabilidad autonómica y delirium. La rigidez puede producir rhabdomiólisis, con mioglobinemia, mioglobinuria y daño renal (principal complicación y causa de muerte). La hipertermia (central) puede superar los 40 grados y no responde a antitérmicos. Pueden agregarse arritmias cardíacas.

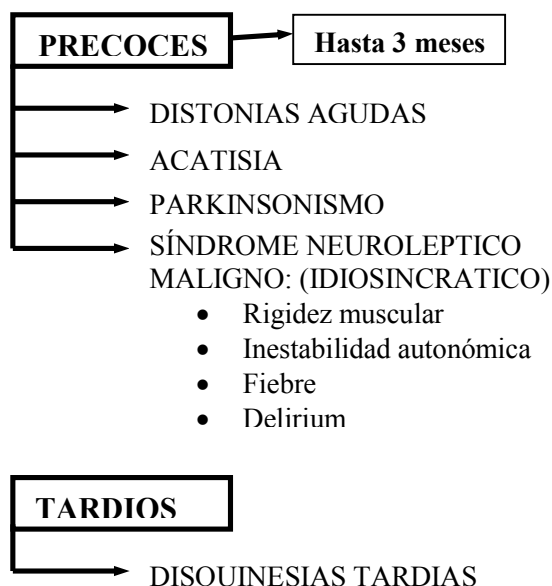
RECORDAR: Estos pacientes deben ser trasladados a unidades de cuidados intensivos, se suspenderá el neuroléptico, se utilizarán medidas de soporte (O2 100%, reducción de la temperatura con medios físicos, corrección del equilibrio ácido base, preservar la función renal, controlar las posibles arritmias) y se administrará dantroleno y agonistas dopaminérgicos. NO se deben utilizar anticolinérgicos. El síndrome neuroléptico maligno puede darse no solamente con el uso de antipsicóticos típicos, sino también con el de atípicos. Puede volver a producirse al reintroducir los antipsicóticos, por lo que se recomienda esperar al menos 2 meses antes de reintroducir el fármaco, usando uno de clase diferente, a la mínima dosis.

El **dantroleno** es un derivado de la hidantoína que actúa bloqueando la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático, lo que se traduce en una disminución de la contracción del músculo esquelético. No está relacionado ni química ni estructuralmente con otros relajantes musculares. Su biodisponibilidad por vía oral es del 20%, se administra generalmente por vía intravenosa. Sus principales efectos adversos son debilidad muscular y hepatotoxicidad (poco frecuente pero grave). Se utiliza para el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno, hipertermia maligna, espasticidad muscular por esclerosis múltiple, lesión medular, etc.

TARDIOS:

- **Disquinesias tardías:** movimientos anormales, más frecuentemente bucolinguofaciales (chupeteo, parpadeo o movimientos de lengua y boca), de tronco y pelvis. En general, responden parcialmente al tratamiento, por lo que es necesario prevenirlas (mediante la limitación del uso de antipsicóticos y el reconocimiento precoz de los síntomas). Los antipsicóticos atípicos tienen un menor riesgo para producir estos efectos adversos. Existen factores de riesgo como edad (jóvenes), sexo (mujeres), mayor duración del tratamiento y mayor dosis acumulada, presencia de daño cerebral orgánico u oligofrenia y uso concomitante de anticolinérgicos centrales. Se intentará tratamiento con β -bloqueantes o benzodiazepinas o reemplazando el antipsicótico por clozapina.

Efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos típicos



2) OTROS SINTOMAS NEUROLOGICOS:

- **Sedación:** no contribuye al efecto antipsicótico. Suele aparecer tolerancia al cabo de unas semanas. Debido al riesgo de disquinesias, no se recomienda usar estas drogas como hipnóticos pudiéndose utilizar drogas de menor riesgo.
- **Disminución del umbral convulsivo:** no se recomienda su uso en pacientes con predisposición (epilépticos, pacientes sometidos a retiro de depresores del SNC, etc.). Se produce principalmente con los antipsicóticos menos potentes.

3) EFECTOS ADVERSOS CARDIOLOGICOS:

- **Hipotensión ortostática:** puede haber tolerancia, luego de unas semanas, por *up regulation* α_1 . Se presenta mayormente con el uso de fenotiazinas alifáticas, especialmente levomepromazina.
- **Alteraciones del ECG:** efecto quinidino-simil, con prolongación del PR y del QT.
- **Arritmias:** especialmente en pacientes con patología cardíaca previa. Tanto las arritmias como las alteraciones del ECG se producen más frecuentemente con el uso de tioridazina y pimozida.

5) EFECTOS ADVERSOS AUTONOMICOS:

- **Anticolinérgicos:** el efecto atropínico se observa principalmente con la tioridazina. Puede darse tanto a nivel periférico (boca seca, visión borrosa, midriasis, taquicardia, constipación, retención urinaria, etc.) como central (delirium).
- **Antiadrenérgico:** eyaculación retrógrada e hipotensión ortostática (por bloqueo α_1). Algunos antipsicóticos producen miosis por bloqueo predominante α_1 .

5) EFECTOS ADVERSOS HEMATOLOGICOS:

- **Eosinofilia, leucocitosis o leucopenia.**
- **Agranulocitosis:** lo más grave. Especialmente con clorpromazina, por lo que se recomienda realizar hemogramas periódicos.

6) EFECTOS ADVERSOS ENDOCRINOS:

- **Hiperprolactinemia:** al bloquearse los receptores D_2 en la vía túberoinfundibular, se produce un aumento de la secreción de prolactina que deriva en galactorrea, amenorrea y disminución de la libido en mujeres, y ginecomastia y disfunción eréctil en hombres.

7) OTROS EFECTOS ADVERSOS:

- **Dermatológicos:** como cualquier otra droga, los antipsicóticos pueden causar rash cutáneo, más frecuentemente eritema máculopapular con afectación de tronco superior, cara, cuello o extremidades. En general, remiten con la suspensión de la droga. Si esto no es posible, se usarán antihistamínicos y, en los casos más serios, esteroides. Otras reacciones incluyen eritema multiforme y urticaria. Las fenotiazinas pueden producir fotosensibilidad y con menor frecuencia, pigmentación color azul pizarra en las zonas expuestas, posiblemente por las altas concentraciones que alcanzan dichas drogas en los melanocitos.

- **Hepáticos:** los antipsicóticos, especialmente la clorpromazina, pueden producir ictericia colestática (poco frecuente), probablemente secundaria a una reacción de hipersensibilidad en algunos individuos con predisposición. En los exámenes de laboratorio se observa un aumento de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina, que se acompaña de un menor aumento de las transaminasas. El cuadro remite luego de 2-4 semanas de discontinuar el tratamiento.
- **Oftalmológicos:** además de los efectos producidos por el efecto anticolinérgico, pueden generarse depósitos con pigmentación de córnea, conjuntiva y retina que se asocian a menudo con pigmentación de la piel. La tioridazina usada en dosis superiores a los 800 mg/día, puede producir retinopatía pigmentaria.
- **Metabólicos:** puede haber aumento de peso, si bien se discute si este efecto es debido a la utilización de la droga o factores tales como la falta de actividad física. También puede darse un aumento del colesterol plasmático, y alteraciones de la curva de tolerancia oral a la glucosa.

8) TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

- Se observa tolerancia al efecto sedativo en días o semanas.
- Durante el tratamiento crónico con antipsicóticos se produce up regulation de los receptores D₂ postsinápticos. La discontinuación brusca de la droga, especialmente si el paciente estaba recibiendo dosis altas, podría producir disquinesias.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- **Antiácidos:** pueden disminuir la absorción de los antipsicóticos, por lo que se recomienda administrarlos por separado.

- **Anticolinérgicos:** frecuentemente usados para el tratamiento de los síntomas extrapiramidales, pueden producir trastornos cognitivos (déficits en la memoria, desorientación, síndrome confusional agudo, etc.), mayormente en ancianos. Además, cuando se combinan con antipsicóticos de baja potencia, se suman los efectos anticolinérgicos de ambas drogas con riesgo de serios efectos adversos como íleo paralítico, delirium o hipertermia.

También pueden disminuir y retrasar la absorción de los antipsicóticos por retardar el vaciado gástrico.

- **Anticonvulsivantes:** la mayoría de los anticonvulsivantes son inductores enzimáticos, por lo que pueden acelerar la eliminación de los antipsicóticos. El ácido valproico, en cambio, es inhibidor enzimático.

- **Antidepresivos:** Los antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos inhiben su metabolismo mutuamente, aumentando las concentraciones plasmáticas de ambos. Los efectos anticolinérgicos, sedantes e hipotensores también pueden sumarse.

Algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina (droga patrón) y la paroxetina, son potentes inhibidores del sistema de

citocromos P450 2D6 por lo que inhiben el metabolismo de los antipsicóticos que utilizan dicho sistema y, en el caso de la tioridazina, debe evitarse el uso concomitante con dichos ISRS por el riesgo de cardiotoxicidad que éste genera. La fluoxetina y la paroxetina, si bien con menos potencia, inhiben al sistema de citocromos P450 3A4 lo que inhibe el metabolismo de la pimozida y aumenta su riesgo de cardiotoxicidad si se utiliza junto con alguno de estos ISRS.

-Depresores del SNC: los efectos depresores de sedantes, antihistamínicos, ansiolíticos, opiáceos y alcohol, son potenciados por los antipsicóticos. El uso prolongado de alcohol induce la síntesis y la actividad enzimática del citocromo P450-2E compitiendo con el metabolismo hepático de otras drogas, y además, reduce los niveles proteicos en plasma, aumentando la fracción libre de las drogas altamente unidas a proteínas. Además, el uso concomitante de alcohol puede empeorar los síntomas extrapiramidales, que revierten al interrumpir dicho consumo.

- **Antihipertensivos:** los antipsicóticos pueden aumentar el efecto antihipertensivo de la clonidina y α -metildopa, así como también inhibir la captación de guanetidina a nivel postganglionar, lo que disminuye su efecto antihipertensivo. Además, el propranolol puede elevar los niveles plasmáticos de algunas fenotiazinas.

- **Antiarrítmicos:** las fenotiazinas y la pimozida no deberían ser usadas concomitantemente con los antiarrítmicos del subgrupo Ia como la quinidina y la procainamida, dado que se suma el efecto quinidino-simil aumentando el riesgo de depresión del miocardio y de trastornos de conducción. Además la quinidina es inhibidora del sistema de citocromos P450 2D6 por lo que aumenta el riesgo de cardiotoxicidad en uso concomitante con tioridazina, también inhibidora de dicho sistema.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE ANTIPSICOTICOS.

<u>Farmacocinéticas</u>	<u>Farmacodinámicas</u>
Disminuyen la absorción: antiácidos, anticolinérgicos.	Potencian los efectos adversos: anticolinérgicos, antidepresivos, depresores del SNC, antiarrítmicos.
Estimulan el metabolismo: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y alcohol.	Potencian el efecto antihipertensivo de alfa metildopa y clonidina.
Inhiben el metabolismo: ácido valproico, antidepresivos, propranolol.	

INDICACIONES

- Esquizofrenia.
- Demencia (con síntomas psicóticos o trastornos del sueño resistente a otros tratamientos).

- Psicosis tóxicas por alcohol, alucinógenos o estimulantes (usar con precaución en la abstinencia alcohólica por el mayor riesgo de inducir convulsiones).
- Paranoia.
- Episodios maníacos agudos.
- Enfermedad de Huntington: se caracteriza por movimientos coreiformes y demencia que aparecen en la edad adulta. La neuropatología incluye atrofia del caudado y del putamen.
- Síndrome de Gilles de la Tourette: se caracteriza por la presencia de múltiples tics motores, coprolalia (uso compulsivo de palabras obscenas) y ecolalia (repetición por una persona de palabras o frases pronunciadas por otra). Este síndrome aparece principalmente en la infancia.
- Anestesia: droperidol.
- Vértigo.
- Efecto antiemético: cuando la causa de la emesis es la estimulación de los receptores D₂ de la zona quimiorreceptora de gatillo.

DOSIFICACION

Se comienzan con dosis bajas que se van aumentando hasta llegar a la dosis máxima, que se mantiene por meses o años.

- Clorpromazina: 25-600 mg/día. Vías de administración: oral e intramuscular.

- Tioridazina: 200-600 mg/día. Vía de administración: oral.

- Trifluoperazina: 5-30 mg/día. Vía de administración: oral.

- Haloperidol: 5-20 mg/día. Vías de administración: oral e intramuscular.

ANTIPSICOTICOS DE ACCION PROLONGADA

Serán tenidos en cuenta para aquellos pacientes que presenten dificultades en el cumplimiento de las indicaciones. Sin embargo, como estas drogas permanecen mucho más tiempo en el organismo, en caso de aparición de efectos adversos, éstos persistirán durante más tiempo que aquellas de vida media más corta. Por tal motivo, los pacientes deben previamente haber recibido la medicación antipsicótica de vida media corta por vía oral, para evaluar la tolerancia del paciente y minimizar los riesgos.

Drogas de vida media larga:

-Pimozida: se administra por vía oral, una vez al día.

-Fluspirileno: se administra por vía intramuscular, una vez por semana y alternando cada vez la zona glútea.

Formas de liberación prolongada: ésteres de drogas de vida media más corta

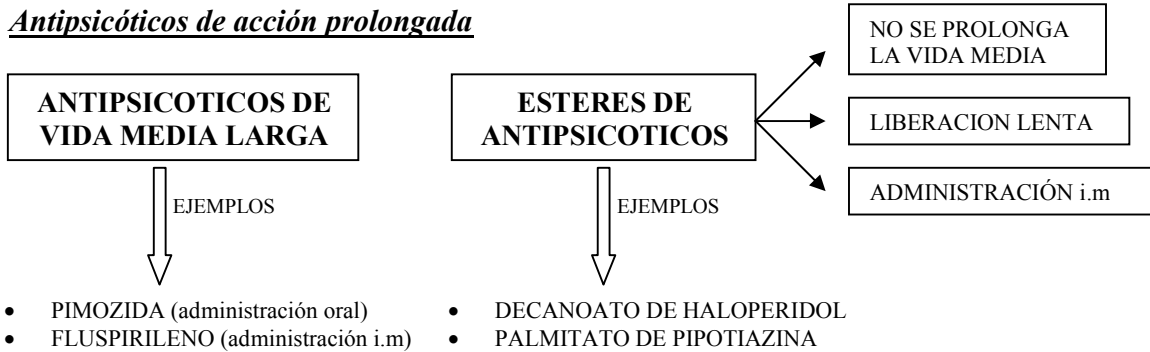
Son ésteres no activos farmacológicamente. Una vez administrados, son hidrolizados por las esterasas tisulares liberándose lentamente la droga, pero sin prolongar su vida media. Se aplican mensualmente por vía intramuscular.

-Decanoato de haloperidol

-Decanoato de bromodol

- Decanoato de zuclopentixol
- Palmitato de pipotiazina

Antipsicóticos de acción prolongada



USO DE ANTIPSICOTICOS EN EMBARAZADAS

Si bien no se sabe con certeza si producen efectos teratogénicos, numerosos estudios demuestran que la clorpromazina se asocia con aumento del riesgo de ictericia neonatal y de efectos extrapiramidales en los recién nacidos. Por estos motivos, se recomienda discontinuar el tratamiento 7-10 días antes del parto. Siempre habrá que evaluar los riesgos/beneficios antes de tomar la decisión de indicarlos en pacientes embarazadas.

Los antipsicóticos son secretados por leche materna, por lo que debe evaluarse también la suspensión de la lactancia.

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Los antipsicóticos atípicos son también llamados antagonistas de la serotonina-dopamina. En este grupo se incluyen la clozapina (droga patrón), risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.

Los antipsicóticos atípicos más nuevos presentan un perfil de efectos extrapiramidales casi tan favorable como la clozapina (que, en esencia, carece de ellos) y sin sus principales inconvenientes (agranulocitosis y convulsiones).

El efecto antipsicótico de los antagonistas de la serotonina-dopamina aparece generalmente en las primeras dos semanas de uso; en pacientes gravemente enfermos pueden necesitarse hasta seis semanas para observar una respuesta beneficiosa.

Ventajas de antipsicóticos atípicos

RIESGO REDUCIDO



- EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES
- DISQUINESIAS TARDIAS
- HIPERPROLACTINEMIA

EFICACIA

Principalmente
con clozapina

- SÍNTOMAS REFRACTARIOS

CLOZAPINA

La clozapina es una N-metil-piperazinil-dibenzodiazepina desarrollada a partir del año 1960 y aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en la década del 90.

FARMACODINAMIA

La clozapina tiene selectividad regional al actuar preferentemente sobre regiones mesolímbicas, más que sobre el estriado. Posee una potencia relativamente escasa como antagonista de los receptores dopaminérgicos de tipo 2 (D_2). Los datos obtenidos mediante tomografía por emisión de positrones muestran que una dosis de 10 mg de haloperidol da lugar a una ocupación del 80% de los receptores D_2 del cuerpo estriado, mientras que dosis efectivas de clozapina ocupan apenas entre un 40 y un 50% de esos receptores. Las acciones farmacológicas significativas de la clozapina parecen ser el bloqueo débil de receptores D_2 y el bloqueo de receptores serotoninérgicos (en especial del subtipo 5-HT_{2A}).

La administración crónica de antipsicóticos típicos reduce el turn-over del GABA en la región nigroestriada. A largo plazo, esto puede conducir a la degeneración de la vía nigroestriada y a la consiguiente inducción o exacerbación de la disquinesia tardía. A diferencia de los antipsicóticos típicos, la clozapina aumenta el turn-over del GABA.

La clozapina presenta una potencia mucho mayor como antagonista de los receptores D_1 , D_3 , D_4 , 5-HT_{2c}, 5-HT₆, 5-HT₇ y sobre el receptor β adrenérgico. También es antagonista de los receptores muscarínicos e histaminérgicos H_1 .

Aparentemente, la combinación del antagonismo 5-HT₂/D₂ sería la clave de la acción de la clozapina.

La clozapina potencia los efectos sedativos del alcohol y de otras drogas depresoras del SNC.

FARMACOCINÉTICA

La absorción de la clozapina es rápida por el tracto gastrointestinal y no se modifica con las comidas. La biodisponibilidad oral es del 50 a 60 % por efecto inactivador de primer paso hepático. El pico plasmático se alcanza entre 1 y 4 horas. La unión a proteínas es superior al 97% (posee interacción con drogas de alta unión proteica como los AINEs y anticoagulantes orales). El fármaco es completamente metabolizado en hígado a través del citocromo P450. La vida media de la clozapina es de 11 horas. Sus principales metabolitos son: N-desmetil clozapina y N-óxido clozapina. El primero es activo y se metaboliza posteriormente a un compuesto tóxico para las células precursoras hematopoyéticas. Los derivados N-oxidados e hidroxilados son inactivos. Las drogas inductoras enzimáticas tales como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína disminuyen los niveles plasmáticos de clozapina. Las drogas que inhiben a las enzimas hepáticas tales como los ISRS y cimetidina elevan las concentraciones plasmáticas de clozapina. El 50% de la dosis administrada es excretada por orina y el 30% por la materia fecal; principalmente como metabolitos desmetilados, N-oxidados e hidroxilados. Solamente una mínima cantidad de la droga se excreta sin modificación. También se elimina por leche materna y por lo tanto se debe evitar utilizar durante la lactancia.

REACCIONES ADVERSAS

Agranulocitosis. Se detectó por primera vez en Finlandia en el año 1975. El riguroso monitoreo sanguíneo bajó la incidencia de esta complicación al 1-2% (10-20 veces más que con otros neurolépticos). Este efecto adverso no está relacionado con la dosis ni con la duración de la terapia pero el período de riesgo mayor sería entre las semanas 6 y 18. La edad avanzada, el sexo femenino y factores genéticos aumentarían el riesgo de desarrollar este efecto adverso. Se ha observado un elevado porcentaje de agranulocitosis inducida por clozapina en pacientes judíos ashkenazi con antígenos leucocitarios humanos (HLA) B38, DR4 y DQw3, mientras que existe una asociación similar en pacientes judíos no askenazi con el HLA-DR2. El mecanismo de producción es poco claro. Se distinguen dos hipótesis: un mecanismo tóxico y otro inmune. Habitualmente es de instalación gradual.

Se recomienda entonces hacer un recuento leucocitario con fórmula hasta la semana 18, y luego mensualmente si los valores son normales. Existen centros de farmacovigilancia que se encargan especialmente de realizar estos monitoreos.

Ante el caso de un paciente que tratado con clozapina comienza a disminuir el recuento de glóbulos blancos, existen protocolos estandarizados que indican qué conducta seguir con la clozapina (suspenderla, aumentar la frecuencia de recuentos leucocitarios, etc), en base a la velocidad de disminución y al número absoluto de glóbulos blancos.

Si el paciente tratado con clozapina se presenta neutropénico (menos de 1000/mm³ neutrófilos) y febril, debe ser hospitalizado inmediatamente ya que constituye una emergencia infectológica.

Se debe avisar a todo paciente tratado con esta droga que en caso de presentar fiebre por cualquier motivo, es conveniente monitorear en ese momento los glóbulos blancos a fin de descartar neutropenia.

La agranulocitosis por clozapina constituye una contraindicación absoluta para que el paciente vuelva a ser tratado con esta droga.

La clozapina también está asociada con el desarrollo de leucocitosis (0,6% de los pacientes), leucopenia (3%), eosinofilia (1%) y eritrosedimentación acelerada.

Las variaciones del recuento de glóbulos blancos son normales, sobre todo al inicio del tratamiento.

Convulsiones. Las convulsiones se encuentran dentro de los efectos adversos dosis dependientes. Con dosis mayores a 600 mg/día el riesgo de convulsiones aumenta del 1-2% al 3-4%.

Los efectos adversos dosis dependientes producidos por la clozapina son en orden de frecuencia sedación (39%), hipotensión(9%) y convulsiones (3%).

El riesgo de convulsiones en pacientes tratados con clozapina es mayor que con el uso de antipsicóticos clásicos. Ante el desarrollo de convulsiones, se debe suspender el tratamiento con clozapina. Puede iniciarse tratamiento con fenobarbital, pero siempre teniendo en cuenta que éste induce las enzimas microsomales hepáticas aumentando el metabolismo de la clozapina. La carbamazepina no debería utilizarse en combinación con clozapina por aumento del riesgo de agranulocitosis.

Efectos cardiovasculares. La clozapina puede producir **taquicardia e hipotensión ortostática**. Menos frecuentemente cambios electrocardiográficos (cambios inespecíficos como aplanamiento o inversión de la onda T, generalmente no tienen significación clínica) y arritmias.

Otros efectos adversos. Otros efectos adversos frecuentes asociados al tratamiento con clozapina son la **sialorrea**, los **efectos anticolinérgicos** (boca seca, retención urinaria, estreñimiento y visión borrosa) y el **aumento de peso**. La sedación es más frecuente al principio del tratamiento, y los efectos durante el día pueden reducirse administrando la mayor parte de la dosis por la noche. En cuanto a la sialorrea no se debe usar para su tratamiento fármacos anticolinérgicos por su efecto aditivo con la clozapina.

Otros efectos adversos de la clozapina son: enuresis, aumento de la frecuencia urinaria e impotencia.

Teratogenicidad: la clozapina pertenece a la categoría B según la FDA.

INDICACIONES

La clozapina es el único antipsicótico que demostró ser más efectivo que otras medicaciones antipsicóticas. Por eso su uso se reserva para la esquizofrenia refractaria. Demostró ser más eficaz en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia (abulia, anhedonia, aplanamiento afectivo) que habitualmente no mejoran con otros antipsicóticos. Otra ventaja adicional es que no produciría disquinesias tardías y tendría una muy baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales.

Esquizofrenia resistente al tratamiento. La única indicación aprobada por la FDA para la clozapina es el tratamiento de la esquizofrenia resistente al tratamiento, es decir, personas que no consiguen mejorar después de dos o más ensayos con distintos fármacos antipsicóticos. La elección de la clozapina debe hacerse en forma personalizada teniendo en cuenta la necesidad de control hematológico por una eventual agranulocitosis.

Otras indicaciones:

Paciente con Parkinson y síntomas psicóticos.
Pacientes gravemente enfermos con disquinesia tardía grave.

CONTRAINDICACIONES

- Desórdenes mieloproliferativos
- Antecedentes de agranulocitosis inducida por clozapina
- Coadministración con otra droga que produzca depresión de la médula ósea (ej: carbamazepina)
- Epilepsia

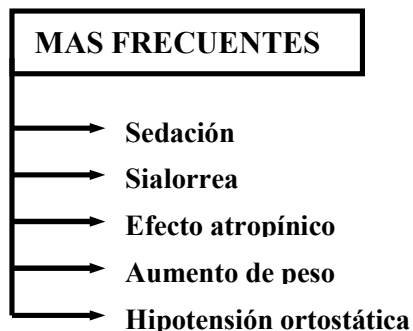
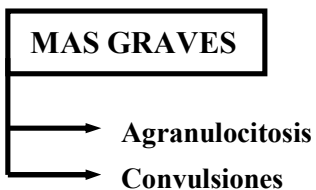
Como con la mayoría de las drogas, deben tomarse precauciones al usarse en pacientes ancianos o con patología severa cardiovascular, pulmonar, renal o hepática de base.

DOSIS

Se comienza con 25 mg a la noche y se incrementa hasta 25-50 mg por día cada 2-3 días según la tolerancia del paciente y la sintomatología. Las dosis oscilan entre 250-450 mg/día (rango de 25 a 900 mg/día). Recordar que el riesgo de convulsiones es dosis dependiente.

En pacientes con patología cerebral orgánica se debe iniciar con dosis menores a 25mg/día.

Efectos adversos de la clozapina



RISPERIDONA

La risperidona es un derivado benzisoxasólico que bloquea con alta afinidad tanto a los receptores 5-HT₂ como a los D₂.

FARMACODINAMIA

La risperidona antagoniza con gran afinidad a los receptores 5-HT₂ y D₂. También bloquea a los receptores α_1 , α_2 adrenérgicos y H₁. Tiene poca afinidad por los receptores β adrenérgicos y muscarínicos.

FARMACOCINÉTICA

Entre un 70 y 85% de la risperidona se absorbe por el tracto gastrointestinal luego de su administración por vía oral. Los alimentos no influyen en su absorción. El pico plasmático se alcanza aproximadamente a la hora luego de su administración. El metabolismo es hepático por el citocromo P450, isoenzima 2D6, a un metabolito de actividad biológica similar (hidroxi-risperidona). Ambos compuestos se unen considerablemente a proteínas plasmáticas (90%). La vida media de risperidona y su metabolito activo es de alrededor de 20 horas. En realidad, dado que la isoenzima 2D6 está sujeta a un polimorfismo genético, la vida media de la droga y su metabolito activo pueden variar en metabolizadores rápidos (vida media de 3 y 21 horas, respectivamente) o lentos (20 y 30 horas, respectivamente). Se elimina por vía urinaria en un 70% y por heces en un 14%. La risperidona puede ser excretada por leche materna por lo cual debe evitarse su uso en mujeres lactantes.

REACCIONES ADVERSAS

Es generalmente bien tolerado y en muchos casos ha sido difícil diferenciar los efectos adversos de los síntomas propios del padecimiento.

Efectos sobre el sistema nervioso central. Más frecuentemente puede producir **somnolencia** (los pacientes deben tomar ciertas precauciones si conducen o utilizan máquinas peligrosas; puede ser potenciada por el alcohol y otros depresores del SNC) y cefaleas. La somnolencia se minimiza administrando la dosis antes de dormir.

Los **efectos extrapiramidales** son **dosis dependiente**: aparecen en mayor frecuencia que con placebo cuando la dosis diaria es superior a 6 mg/día (la dosis terapéutica para la mayoría de los pacientes con esquizofrenia es de 4 a 6 mg/día). La incidencia de efectos adversos extrapiramidales con dosis mayores a 10 mg/día es similar al haloperidol.

Al igual que todos los antipsicóticos, la risperidona disminuye el umbral convulsivo (desarrollo de convulsiones en menos del 1% de los pacientes). La coadministración con fármacos tricíclicos o tetracíclicos puede aumentar el riesgo de convulsiones al potenciarse sus efectos.

Efectos cardiovasculares. Si la dosis inicial de risperidona se aumenta bruscamente, pueden aparecer signos y síntomas de **hipotensión ortostática**, como mareos,

taquicardia y síncope (en menos del 1% de los pacientes). Este efecto puede ser potenciado por fármacos antihipertensivos y benzodiazepinas.

Aproximadamente, un 2% de pacientes puede presentar prolongación del intervalo QT superior a 450 mseg. Recordar que un intervalo QT prolongado puede producir taquicardia ventricular, síncope, fibrilación ventricular y muerte súbita.

Efectos endócrinos. El antagonismo del receptor D₂ provoca un aumento de los niveles de prolactina durante el período de tratamiento. La **hiperprolactinemia** puede producir galactorrea, amenorrea, ginecomastia, disminución de la libido, impotencia, anorgasmia y cáncer de mama, aunque no se ha demostrado la aparición de cáncer de mama en mujeres tratadas con risperidona.

Otros efectos adversos.

- Aumento de peso
- Trastornos gastrointestinales
- Visión borrosa, boca seca, retención urinaria
- Disfunción sexual
- Síndrome neuroléptico maligno
- Disquinesias tardías

Teratogenicidad. Esta droga ha sido clasificada por la FDA como perteneciente a la categoría C.

INDICACIONES

La risperidona ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de los síntomas psicóticos. Reduce los síntomas positivos de la esquizofrenia y tiene efectos beneficiosos sobre los síntomas negativos. Es efectiva en los trastornos esquizoafectivos. Algunos estudios no controlados sugieren que la risperidona previene las recaídas, incluso a dosis bajas.

El tratamiento con risperidona no suprime los movimientos anormales observados en la disquinesia tardía al igual que los antipsicóticos convencionales; pero a diferencia de éstos por lo general no agrava los trastornos del movimiento. La risperidona también puede ser útil en otros trastornos que se manifiesten por sintomatología psicótica tales como:

- Enfermedad de Gilles de la Tourette
- Enfermedad de Huntington
- Enfermedad de Parkinson cuando el tratamiento con levodopa ha provocado alucinaciones o si hay presencia de síntomas psicóticos.
- Síndrome de Lesch-Nyhan.
- Síndrome confusional agudo o delirium.

CONTRAINIDICACIONES

Está contraindicado su uso en pacientes con hipersensibilidad a la risperidona y con hiperprolactinemia (relativa). Se debe tener precaución en pacientes con síndrome neuroléptico maligno, predisposición a padecer hipotensión ortostática, con hipo o hipertermia, tumores prolactina dependientes y déficit de la función hepática o renal.

DOSIS Y PREPARADOS

Se recomienda comenzar con dosis bajas de 0,5-1 mg 2 veces por día e ir aumentando según tolerancia y efecto terapéutico. El rango terapéutico propuesto para pacientes adultos esquizofrénicos se logra con dosis entre los 4 y 6 mg/día. Para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia la dosis puede ser menor. En ancianos y niños, dosis bajas incluso de 0,5 o 1 mg diarios resultan efectivas.

La risperidona puede administrarse tanto en comprimidos como en solución oral. También existe un preparado de administración inyectable de liberación prolongada. Las ventajas de la administración de preparados de acción prolongada son:

- Más efectivos para el tratamiento a largo plazo que los antipsicóticos orales atípicos y por lo menos igual de efectivos para el tratamiento a corto plazo.
- Niveles plasmáticos estables y predecibles que reducen las fluctuaciones máximas a mínimas disminuyendo los efectos adversos.
- Evita el metabolismo de primer paso hepático. Permite dosis menores absolutas de la formulación de acción prolongada siendo tan eficaz como las dosis orales más elevadas de referencia.
- Comodidad y preferencia por parte de los pacientes. La mayoría de los pacientes tratados con antipsicóticos inyectables de acción prolongada los prefieren en relación a los orales. Se sabe que los pacientes encuentran difícil adherirse a la medicación diaria debido a la enfermedad misma.
- No hay discontinuación abrupta de la medicación si un paciente olvida una inyección.
- Reducción del riesgo de sobredosis.
- Mayor adherencia al tratamiento.
- Menos incidencia de efectos adversos que los antipsicóticos típicos.

OLANZAPINA

FARMACODINAMIA

La olanzapina es un derivado tienobenzodiazepínico. Su efecto antipsicótico se atribuye a la acción antagonista sobre los receptores de serotonina y dopamina. La olanzapina muestra gran afinidad por los receptores 5-HT₂, D₁, D₃, D₄, α_1 , M₁, M₂, M₃, M₄, M₅, y H₁. Posee menor afinidad por los receptores D₂, α_2 y β .

FARMACOCINÉTICA

Aproximadamente, el 85% de la olanzapina se absorbe en el tubo gastrointestinal y cerca del 40% de la dosis se inactiva por efecto del primer paso hepático. El pico máximo de concentración se consigue en 6 horas, y la vida media es de 31 horas. Por lo tanto, resulta efectiva una sola dosis al día. Tiene una alta fijación a proteínas plasmáticas (93%).

Es metabolizada en el hígado por oxidación, mediada por actividad del citocromo P450 y por conjugación con ácido glucurónico. Sus principales metabolitos son el 10-N-glucurónido y la 4-N-desmetil-olanzapina, ambos inactivos. La coadministración con

carbamazepina puede incrementar el metabolismo de olanzapina en un 50% o más. La cimetidina puede incrementar sus concentraciones plasmáticas. Los pacientes con déficit en la función renal no requieren un ajuste de dosis dado que los parámetros farmacocinéticos no se modifican. La excreción renal es del 57%. Solamente un 7% de la droga es excretada en orina como droga no modificada. El 30% se elimina por heces. Dado que el fármaco puede ser excretado por leche materna no debe administrarse a mujeres lactantes.

REACCIONES ADVERSAS

Efectos sobre el SNC. El efecto adverso más frecuente es la **somnolencia**. Por lo tanto, los pacientes en tratamiento con olanzapina deben tener cuidado al conducir o manejar maquinaria peligrosa. Este efecto secundario se minimiza tomando la dosis antes de acostarse.

Ocasionalmente produce mareos, distonías agudas, acatisia.

El síndrome neuroléptico maligno es menos frecuente que con los antipsicóticos clásicos.

Existe evidencia de que los efectos extrapiramidales son dependientes de la dosis y aparecen con dosis superiores a 15 mg/día.

Se ha observado en más del 10% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con olanzapina (por cuadros psicóticos) trastornos en la marcha.

Efectos cardiovasculares. El incremento brusco de dosis produce taquicardia e **hipotensión ortostática**. El riesgo de este efecto puede reducirse limitando la dosis inicial a 5 mg/día y evitando los ascensos bruscos de dosis. La olanzapina no debería utilizarse junto a otros fármacos que puedan ocasionar hipotensión ortostática como benzodiazepinas, antihipertensivos o alcohol. La olanzapina debería ser utilizada con precaución en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina inestable.

Efectos hepáticos. En un 2% de los pacientes se ha observado elevación de las transaminasas de hasta tres veces su valor normal. Este dato sugiere que olanzapina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática subyacente. Se recomienda evaluaciones periódicas de las transaminasas durante el tratamiento.

Efectos endocrinos. El antagonismo de los receptores D₂ ocasiona un aumento moderado y transitorio en los niveles de prolactina. También, produciría un aumento de la glucemia plasmática.

Otros efectos adversos. La olanzapina provoca aumento de peso y estreñimiento. Debido a sus efectos adversos anticolinérgicos debería utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, íleo paralítico y obstrucción de las vías urinarias.

Teratogenicidad. La olanzapina fue clasificada según la FDA como perteneciente a la categoría C. Algunos estudios en animales sugieren que no produce trastornos en el feto. Sin embargo, se recomienda que debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio sobre la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

INDICACIONES

La olanzapina está indicada para el tratamiento de los trastornos psicóticos. Esta droga reduce los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia. La ausencia relativa de efectos extrapiramidales sugiere que olanzapina, al igual que clozapina o risperidona, podrían constituir el tratamiento de elección en pacientes que inician cuadros de disquinesia tardía. Hay datos que sugieren que la olanzapina tendría efecto, también, sobre los trastornos del humor.

CONTRAINDICACIONES

La olanzapina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga. Debe utilizarse con precaución en pacientes con déficit en la función hepática, hipertrofia prostática, glaucoma de ángulo estrecho, antecedentes de íleo paralítico y patología cardiovascular.

DOSIS

La dosis inicial habitual es de 5 mg/día. Puede incrementarse después de una semana hasta 20 mg/día. La olanzapina está disponible en tabletas de 5, 7,5 y 10 mg. Existe una forma de presentación de liberación instantánea. Recientemente, salió al mercado una forma de liberación prolongada intramuscular.

Debido a su vida media prolongada, debe esperarse una semana para conseguir niveles plasmáticos estables.

No se ha verificado ninguna asociación entre concentraciones plasmáticas y eficacia terapéutica.

QUETIAPINA

Es un antipsicótico atípico que se relaciona por su estructura química con la clozapina y olanzapina. Algunas dudas acerca de la eficacia de la droga parecen responder a la utilización de dosis bajas de este fármaco. A diferencia de los antipsicóticos típicos y de manera análoga a otros antipsicóticos atípicos, presenta mayor selectividad por el sistema límbico que por las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales.

FARMACODINAMIA

La quetiapina es una dibenzotiazepina. Bloquea con alta afinidad a los receptores 5-HT_{2A} y con moderada a baja afinidad los receptores D₂, H₁, α₁ y α₂. Produce un débil bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} y D_{1,3,4,5}. Presenta muy baja afinidad por los receptores muscarínicos.

FARMACOCINÉTICA

Se administra por vía oral y tiene una biodisponibilidad del 9% con un importante efecto de primer paso hepático. Su absorción se incrementa en presencia de alimentos. Su

pico plasmático se alcanza aproximadamente a la hora y media de administrada. La unión a proteínas es del 83%. Se metaboliza principalmente en el hígado por sulfoxidación y oxidación a través del citocromo P450 (isoenzima 3A4). Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 6 horas. Es excretada por orina aproximadamente en un 70% y por heces en un 20%. Menos del 1% de la droga se excreta sin modificación. Posee dos metabolitos activos: el N-desalquilado y el 7-hidroilado.

EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes observados con la administración de quetiapina son:

- Somnolencia (puede potenciar los efectos del alcohol y de otras drogas depresoras del SNC).
- Cefaleas
- Mareos y vértigo
- Estreñimiento
- Hipotensión ortostática

También puede producir boca seca, dispepsia y aumento transitorio y reversible de las transaminasas hepáticas.

Más raramente, se han descrito convulsiones en pacientes a los que se les administró esta droga. No existen hasta la fecha estudios que muestren anomalías hematológicas significativas ni aparición de hiperprolactinemia superior a placebo. Si bien tiene una baja frecuencia de aparición de efectos extrapiramidales, existen registros de aparición de disquinesia tardía con su uso. Estudios de toxicidad en perros evidencian la aparición de cataratas cuando se utiliza esta droga. Su implicancia en humanos aún resulta poco clara.

Teratogenicidad. Esta droga ha sido clasificada como perteneciente a la categoría C según la FDA.

INDICACIONES

Se utiliza para el tratamiento de síntomas psicóticos.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a esta droga. Utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de patología cardio y cerebrovascular y alteraciones hepáticas.

DOSIS

El rango de dosis para adultos oscila entre los 300 y 600 mg/día por vía oral. Dada su corta vida media, debe ser administrada en dos y hasta tres tomas diarias. Puede iniciarse el tratamiento con 50 mg repartidos en dos tomas diarias, aumentando progresivamente. El incremento de la dosis debe realizarse lentamente debido especialmente a su efecto sedativo

inicial. En principio no se requieren ajustes de dosis en pacientes con deterioro en la función renal, pero sí en los que tienen insuficiencia hepática y en los pacientes ancianos.

ZIPRASIDONA

La aprobación por la FDA se demoró en un principio debido a las preocupaciones que existían acerca de que la droga provocara aumento del intervalo QT.

La preparación inyectable por vía intramuscular podría resultar útil para las emergencias psiquiátricas (primer antipsicótico atípico útil en la emergencia psiquiátrica por vía IM).

FARMACODINAMIA

La ziprasidona es un derivado piperazino-benzisotiazólico con alta afinidad para el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} y moderada a baja afinidad para el bloqueo de los receptores D₂, H₁ y α_1 adrenérgicos. Presenta además un débil bloqueo D₁ y es antagonista 5-HT_{1A/1C/1D} y 5-HT_{2c}.

FARMACOCINÉTICA

Puede administrarse tanto por vía oral como por vía intramuscular. Si se administra por vía oral presenta una biodisponibilidad del 60%. El pico plasmático se alcanza entre las 4 y 5 horas. Los niveles plasmáticos aumentan con los alimentos y su unión a proteínas es del 99%. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 (isoenzima 3A4). Tiene una vida media corta de unas 4 a 5 horas. Sus metabolitos son inactivos y el principal es el sulfoxidado. La excreción renal es menor al 5% como droga no modificada.

EFFECTOS ADVERSOS

Los principales efectos adversos son mareos, somnolencia, cefaleas, dolor en el sitio de inyección (cuando se administra por vía intramuscular), agitación, insomnio, náuseas, vómitos, taquicardia e hipotensión ortostática. También puede provocar rash, constipación y elevación de las transaminasas hepáticas.

Raramente, aparecen efectos extrapiramidales en dosis de 40 mg/día, pero en el límite superior de su rango terapéutico la incidencia es de aproximadamente un 9%. Lo más frecuente dentro de estos efectos adversos es la aparición de acatisia.

Además, puede prolongar el intervalo QT, por lo que es conveniente monitorear con ECG y prevenir al paciente sobre el uso de otras medicaciones que puedan potenciar el efecto sobre el intervalo QT.

INDICACIONES

Se utiliza para el tratamiento de síntomas psicóticos.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la droga. Debe administrarse con precaución en aquellos con desórdenes gastrointestinales y del SNC y déficit en la función renal o hepática.

DOSIS

El rango de dosis de encuentra entre los 40 y 80 mg/día, distribuidos en dos tomas que se recomiendan dar con las comidas. La dosis puede, eventualmente, aumentarse hasta 160 mg/día.

ARIPIPRAZOL

Es un derivado de las quinolinonas.

FARMACODINAMIA

El aripiprazol, el antipsicótico atípico más nuevo que se encuentra disponible, tiene un mecanismo de acción diferente, principalmente en lo que se refiere a su acción agonista parcial sobre los receptores D₂ y 5-HT_{1A}. El agonismo parcial D₂ le confiere a este fármaco la capacidad de funcionar como un agonista potente en los estados hipodopaminérgicos y como un antagonista de la dopamina en los estados hiperdopaminérgicos. Además de la capacidad de ser agonista parcial sobre los receptores 5-HT_{1A}, es antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, muscarínicos y H₁.

Por su mecanismo de acción el aripiprazol disminuye la actividad dopaminérgica excesiva en la vía mesolímbica, mejorando los síntomas positivos de la esquizofrenia y aumenta la actividad dopaminérgica deficiente en la vía mesocortical, mejorando los síntomas cognitivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia.

El agonismo parcial de esta droga la diferencia de otros antipsicóticos (con un perfil de antagonismo sobre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos) en que puede modular o estabilizar los sistemas dependientes de la dopamina y serotonina. Esta extrapolación del laboratorio al ámbito clínico, sin embargo requiere un mayor análisis.

FARMACOCINÉTICA

El aripiprazol se absorbe bien por vía oral, observándose la concentración plasmática máxima entre las 3 y 5 horas posteriores a la administración. La biodisponibilidad es del orden del 85 al 90% y no es alterada por los alimentos. Presenta un volumen de distribución de 4,9 l/kg (indica amplia distribución extravascular). Tanto el aripiprazol como su metabolito principal, el dehidro-aripiprazol, presenta una unión a las proteínas plasmáticas mayor de 99%. Los niveles plasmáticos estables se alcanzan a los 14 días de tratamiento. El metabolismo se lleva a cabo principalmente por deshidrogenación, hidroxilación y N-desalquilación, mediante las enzimas CP450 3A4 y 2D6. El metabolito dehidro-aripiprazol es activo. La vida media de eliminación es prolongada (75 horas para el aripiprazol y 94 horas para el dehidro-aripiprazol), por lo que se administra una dosis diaria. Luego de la administración de una dosis marcada con C14 el 25% se recuperó en orina y el 55% en heces. Sólo el 1% de la dosis en orina y el 18% en heces se recupera sin

modificaciones. No se han observado cambios farmacocinéticos clínicamente significativos que requieran un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en ancianos, o en fumadores. Cuando se coadministra un inhibidor del CP450 3A4 (como cimetidina, ketoconazol) o del CP450 2D6 (quinidina, fluoxetina, paroxetina), la dosis de aripiprazol debe reducirse a la mitad. Cuando se interrumpe la administración del inhibidor del CP450, debe aumentarse la dosis a los valores usuales. En los pacientes tratados con carbamazepina u otro inductor del CYP 3A4 la dosis del aripiprazol debe duplicarse. Todo aumento adicional de la dosis debe basarse en la evaluación clínica del paciente.

REACCIONES ADVERSAS

Se asocia a baja frecuencia de efectos extrapiramidales, hiperprolactinemia y de aumento de peso.

Las reacciones adversas más frecuentes son: cefalea, ansiedad, insomnio, náuseas, vómitos, embotamiento, somnolencia (parece estar relacionada con la dosis), constipación y acatisia. Otros efectos adversos son: síndrome gripal, elevación o disminución de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, pérdida de peso, calambres musculares y edemas periféricos.

Teratogenicidad. En los estudios en animales el aripiprazol produjo toxicidad. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. El aripiprazol sólo debería emplearse durante el embarazo si los beneficios para la madre justifican el riesgo potencial para el feto.

INDICACIONES

El aripiprazol es un antipsicótico que tiene indicación en el tratamiento de la esquizofrenia.

CONTRAINDICACIONES

El aripiprazol está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

DOSIS

La dosis inicial recomendada es de 10 o 15 mg, una vez por día, con las comidas o fuera de ellas. La dosis de mantenimiento puede ser de hasta 30 mg/día, aunque con esta dosis los resultados no fueron significativamente superiores a los observados con dosis de 10 o 15 mg/día. El incremento de la dosis no debe efectuarse antes de las 2 semanas de tratamiento.

No es necesaria la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, en ancianos, o en fumadores.

BLOQUEO	5-HT_{2A}	D₂	D₃	D₄	D₁	α₁	H₁	M
CLOZAPINA	+++	+	++	+++	++	++	++	++
RISPERIDONA	+++	++	-	-	-	++	++	+ -
OLANZAPINA	+++	+	++	++	++	++	++	++
QUETIAPINA	++	+	+ -	+ -	+ -	+	+	-
ZIPRASIDONA	++	+	++	-	+ -	+	+	-
ARIPIPRAZOL	+	+++*	++	+	+	+	+	+

Potencias relativas de los antipsicóticos atípicos para el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A}, D_{2,3,4,1}, α₁, H₁, y M

*: Agonista parcial.

Efectos adversos de otros antipsicóticos atípicos

- OLANZAPINA**
- SOMNOLENCIA
 - HIPOTENSION ORTOSTATICA
 - AUMENTO DE PESO
 - EFECTO ATROPINICO

- ZIPRASIDONA**
- SOMNOLENCIA
 - CEFALEAS
 - MAREOS
 - AGITACIÓN, INSOMNIO
 - RASH

- QUETIAPINA**
- SOMNOLENCIA
 - CEFALEAS
 - MAREOS
 - ESTREÑIMIENTO
 - HIPOTENSION ORTOSTATICA

- ARIPIPRAZOL**
- SOMNOLENCIA
 - CEFALEAS
 - ANSIEDAD
 - ESTREÑIMIENTO

Principales características farmacocinéticas de los antipsicóticos atípicos.

	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona	Aripiprazol
Biodisponibilidad	50-60%	94%	60%	9 %	60%	85-90%
Unión a proteínas	97%	90%	93%	83%	99%	99%
Metabolismo	Hepático (N-desmetil clozapina* y N-oxido clozapina) *metabolito activo y tóxico.	Hepático (P450 2D6)	Hepático	Hepático (P450 3A4)	Hepático (P450 3A4)	Hepático (P450 3A4 y P450 2D6) Tiene un metabolito activo.
Excreción	Orina (50%) Heces (30%)	Orina (70%) Heces (14%)	Orina (57%) Heces (30%)	Orina (70%) Heces (20%)	Orina (5%) Heces	Orina (25%) Heces (55%)
Vida media	8-12 horas	20 horas	35 horas	6 horas	4-5 horas	75 horas 94 horas (metabolito activo)

BIBLIOGRAFÍA

- Diccionario de Psicofarmacología. 4º edición. Editorial Polemos. ©2003.
- Farmacología de las drogas antipsicóticas. Mara Barreto, Juan Ingelmo, Nadia Picardi, Soledad Puppo. ©2003.
- Farmacología Humana. Jesús Florez. 4º edición. ©2004.
- Psicofarmacología Psicodinámica IV. Julio Moizeszowicz. ©2002.
- Psychopharmacology. Schatzberg A., Nemeeroff Ch. American Psychiatric Publishing 3ra. Ed. 2004.
- The Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman and Gilman's. Pergamon Press Inc. 10º edición. ©2001.