



FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antipsicóticos o neurolépticos deben su nombre a que se utilizan principalmente en el tratamiento de las psicosis, como la esquizofrenia. Constituyen un grupo farmacológico de naturaleza química muy heterogénea con indicaciones comunes y comparten algún mecanismo de acción. Dentro de este grupo se incluyen los antipsicóticos típicos o convencionales, que actúan principalmente bloqueando los receptores D2 y los antipsicóticos atípicos, que además bloquean otros receptores como los 5-HT₂.

CLASIFICACIÓN

Como ya hemos dicho, los antipsicóticos se clasifican en típicos y atípicos, aunque esta clasificación no es demasiado afortunada, ya que es muy imprecisa. Los neurolépticos convencionales o típicos actúan mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el cerebro. Son útiles para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia y reducen su morbilidad.

La eficacia de los fármacos de este grupo es muy similar en el control de la fase aguda de la enfermedad, así que los principales criterios de selección de uno u otro fármaco son la respuesta previa y su tolerabilidad. Los antipsicóticos típicos tienen como principales limitaciones la aparición de reacciones adversas de forma frecuente (extrapiramidales, anticolinérgicas, disfunción cognitiva y disforia), no alcanzar el control de algunos síntomas de la esquizofrenia y presentar resistencia en algunos casos. Los antipsicóticos convencionales también se clasifican frecuentemente según su potencia antipsicótica. Así, los de potencia alta, como el haloperidol, carecen de efectos adversos anticolinérgicos, pero tienen una marcada tendencia a causar reacciones extrapiramidales. Los de potencia antipsicótica baja, como la clorpromazina, se utilizan cuando se necesita un neuroléptico sedante. Los de potencia media, como la perfenazina, son los mejor tolerados por la mayoría de pacientes.

Con el descubrimiento de la clozapina se inauguró el grupo de los neurolépticos atípicos. De forma general, el neuroléptico atípico se caracteriza por bloquear los receptores dopaminérgicos D2 y los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, poseer efectos extrapiramidales mínimos o nulos, actuar sobre los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia y ser más eficaces en cuadros refractarios a los antipsicóticos típicos. Parece que su alta afinidad por los receptores 5-HT₂, que constituye el aspecto farmacológico diferencial más importante, explicaría su eficacia sobre los síntomas negativos y la mejora del área cognitiva. De todas formas, la principal ventaja de los antipsicóticos atípicos frente a los convencionales es su mejor perfil de toxicidad, ya que presentan, sobre todo, menos reacciones extrapiramidales. En la tabla 1 se recogen los neurolépticos típicos y atípicos más importantes clasificados según su estructura química.

Tabla 1. Clasificación de los principales fármacos antipsicóticos

Antipsicóticos típicos

- Fenotiazinas
 - Derivados alifáticos: clorpromazina, promazina, levopromazina
 - Derivados pipemídicos: tioridazina, pipotiazina, periciazina
 - Derivados piperazínicos: flufenazina, perfenazina, trifluoperazina
- Tioxantenos: el N del anillo central de la fenotiazinas es sustituido por C
 - Zuclopentixol: análogo de la perfenazina
- Butirofenonas
 - Haloperidol, droperidol
- Difenilbutilpiperidinas
 - Pimozida
- Análogos de fenotiazinas
 - Dibenzoxazepina: loxapina
 - Dibenzotiepina: clotiapina

Antipsicóticos atípicos

- Benzamidas
 - Sulpirida, tiaprida, amisulprida
- Dibenzodiazepinas
 - Clozapina y olanzapina
- Dibenzotiazepinas
 - Quetiapina
- Benzisoxazol
 - Risperidona
- Benzotiazolilpiperazina
 - Ziprasidona

MECANISMO DE ACCIÓN

Los neurolepticos mejoran los síntomas del síndrome esquizofrénico con independencia de sus propiedades sedantes o tranquilizantes. Aunque algunos efectos farmacológicos pueden manifestarse en horas o días, para alcanzar el efecto antipsicótico completo se requiere su administración prolongada. Cuando los antipsicóticos se administran a personas no psicóticas producen el denominado síndrome neuroleptico. Aparece quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva. La persona se muestra tranquila y sosegada, si bien es capaz de responder ante un estímulo suficientemente fuerte. La eficacia inicial de estos fármacos en los enfermos agresivos y agitados se debe a la acción neuroleptica.

Los neurolepticos bloquean de forma selectiva, aunque de intensidad variable los receptores dopaminérgicos presinápticos y postsinápticos, bloquean todos los subtipos de receptores dopaminérgicos, pero especialmente el D2. Esto es así especialmente en los neurolepticos típicos. Los neurolepticos atípicos bloquean con menor intensidad los receptores D2 y además son antagonistas de los receptores 5-HT₂. Parece que el antagonismo 5-HT₂ favorece o complementa la acción anti D2, de modo que la existencia de un antagonismo 5-HT₂ reduce la necesidad de producir un intenso bloqueo D2 y de esta forma se consigue igual o mayor actividad antipsicótica sin tanto riesgo de provocar reacciones extrapiramidales.

La administración mantenida de neurolepticos provoca un fenómeno de hipersensibilidad ocasionado por un aumento en el número de receptores D2 postsinápticos; esto se observa después de pocos días de tratamiento. Normalmente ésta permanece oculta por la acción bloqueante del neuroleptico, pero puede expresarse, si aparece una causa que descompense el equilibrio: administración de una sustancia dopaminérgica, reducción de dosis o supresión del neuroleptico.

En la siguiente tabla se recoge el perfil farmacológico de los principales fármacos neurolepticos:

Tabla 2. Perfil farmacológico de los principales neurolepticos

Antipsicóticos típicos	Potencia antipsicótica	Sedación	Efectos vegetativos	Síntomas extrapiramidales
Clorpromazina	+	++(+)	++	+
Haloperidol	+++	+	+	+++
Levomepromazina	++	+++	+++	+
Perfenazina	+++	+	+	++
Tioridazina	+	++(+)	++(+)	+
Antipsicóticos atípicos				
Clozapina	+	+++	+++	(+)
Olanzapina	++	+	+(+)	+
Risperidona	+++	++	++	++
Sulpirida	+	+	+	++

Adaptada de 1 y 2

PAPEL EN TERAPÉUTICA

La eficacia de los neurolepticos se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos, especialmente tras la aparición de los nuevos neurolepticos atípicos. Estos ensayos, frecuentemente, conllevan una serie de dificultades metodológicas y sesgos, debido a que la evaluación de los resultados depende en gran parte de medidas subjetivas de eficacia y de su valoración por parte del paciente y del observador. Se han diseñado diferentes escalas de medida, si bien no existe consenso sobre lo que se debe considerar respuesta clínica y sería de gran utilidad disponer de medidas que valoraran la capacidad funcional del paciente en la vida diaria. Por otra parte, la aplicación de forma concomitante de terapias psicológicas y asistenciales, totalmente necesarias en estos pacientes, hace aún más difícil la comparabilidad de los resultados entre los diferentes estudios.

Algunos autores señalan que en la mayoría de los ensayos clínicos los antipsicóticos atípicos se han comparado con dosis relativamente altas de haloperidol, lo que pone en duda su menor incidencia de efectos extrapiramidales. Además, la incidencia de efectos adversos propios de los antipsicóticos atípicos como la hiperglucemia no se ha estudiado debidamente, ya que faltan ensayos clínicos comparativos entre ellos.

En el año 2000 se publicó un metaanálisis en el que se incluyeron 52 ensayos clínicos y 12649 pacientes, en los que se valoraba la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos frente a los antipsicóticos clásicos. Como resultado se obtuvo que, cuando los antipsicóticos atípicos se comparan con dosis 12 mg de haloperidol (o equivalente), no se mostraban beneficios en cuanto a eficacia y tolerabilidad global, aunque se producían menos efectos adversos extrapiramidales. Los autores concluyen que no existe una clara evidencia de que los antipsicóticos atípicos sean más efectivos o mejor tolerados que los antipsicóticos convencionales. Por lo tanto, los antipsicóticos convencionales deberían usarse en el tratamiento inicial de un episodio de esquizofrenia, excepto si el paciente no ha respondido previamente a ese fármaco o ha experimentado una reacción adversa. Este estudio ha sido muy criticado metodológicamente y muchos autores no comparten sus conclusiones.

Recientemente se ha publicado otro metaanálisis en el que se han incluido únicamente ensayos clínicos que comparaban antipsicóticos atípicos con antipsicóticos convencionales de baja potencia (equivalentes o menos potentes que la clorpromacina). Se incluyeron 31 ensayos clínicos y 2320 pacientes. Los autores concluyen que con dosis óptimas de antipsicóticos convencionales no se inducen más efectos adversos extrapiramidales que con los antipsicóticos atípicos. Añaden que las ventajas potenciales, en cuanto a eficacia, de los antipsicóticos atípicos frente a los convencionales podrían ser un factor a tener en cuenta al decidir el tratamiento.

En otra revisión sistemática publicada en el año 2003 de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia se afirma que la evidencia de la efectividad de los nuevos antipsicóticos atípicos es, en general, de baja calidad, está basada en ensayos de corta duración y difícilmente se puede generalizar a toda la población con esquizofrenia. De todas formas, los individuos con esquizofrenia pueden preferir los antipsicóticos atípicos (excepto zotepina y ziprasidona), ya que se producen menos abandonos de los ensayos en la fase inicial. Excluyendo clozapina en el tratamiento de enfermedad resistente, todos los atípicos presentan una efectividad similar y ligeras diferencias en el perfil de efectos adversos que pueden ser importantes para el paciente y su cuidador.

En la práctica clínica habitual los antipsicóticos atípicos son considerados fármacos de primera elección en el tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis. En otro estudio, para reflejar la opinión de diversos expertos en el tratamiento de alteraciones psicóticas, se realizó una encuesta que recogía puntos no resueltos con la investigación clínica. La risperidona fue el fármaco seleccionado en primer lugar para tratar el primer episodio o episodios múltiples. Clozapina se reserva como tratamiento de segunda línea en pacientes con múltiples episodios. Los expertos consideraban que se debía esperar de 4 a 10 semanas para realizar un cambio de tratamiento, si había una respuesta parcial, aunque recomendaban intentar mejorar la respuesta incrementando la dosis del antipsicótico atípico antes de cambiar de fármaco. No existía acuerdo en aumentar la dosis del fármaco, si éste era un antipsicótico convencional.

En general, se considera que un paciente que está controlado con un antipsicótico convencional no debería cambiar a un antipsicótico atípico. No se recomienda la administración concurrente de un antipsicótico convencional y uno atípico, excepto durante el corto período en que se sustituye uno por otro. Para evitar la aparición de psicosis de rebote se suele ir disminuyendo la dosis del neuroléptico convencional a la vez que se incrementa la de atípico.

Además de ser los fármacos de elección en el tratamiento de la esquizofrenia, otras aplicaciones terapéuticas psiquiátricas en las que estos medicamentos se han mostrado eficaces son:

- Psicosis tóxicas y síndrome postalcohol
- Trastorno bipolar
- Demencias y estados de agitación
- Trastorno por tics o trastorno de la Tourette

EFFECTOS ADVERSOS

La gravedad y la frecuencia de los efectos adversos producidos por la administración de antipsicóticos son variables y dependen de la familia y el compuesto utilizado. En principio, una de las ventajas de los antipsicóticos atípicos respecto

Tabla 3. Perfil de efectos adversos de algunos antipsicóticos atípicos frente a los convencionales

Efectos adversos	Convencionales	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Amisulprida	Ziprasidona
Agranulocitosis	+/-	++	0	0	0	0	0
Anticolinérgicos	0 a +++	+++	+/-	++	+/-	?	0
Elevación enzimas (GOT/GPT)	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	?
Efectos extrapiramidales	+++	0 a +/-	++	+/-	0 a +/-	++	0 a +
Hipotensión ortostática	0 a +++	+++	+	+/-	+	+	+
Elevación de los niveles de prolactina	++ a +++	0	+	0 a +/-	0 a +/-	+	+
Prolongación del intervalo QT	+/- a +	+	+/- a +	+/- a +	+/- a +	+/-	+
Sedación	+ a +++	+++	+	++	+++	?	+
Convulsiones	+/-	++ a +++	+/-	+/-	+/-	?	0
Discinesia tardía	+++	0	?	?	?	?	?
Aumento de peso	+/- a ++	+++	++	+++	++	++	0

0 = ausente; +/- = mínimo; + = leve; ++ = moderado; +++ = grave; ? = datos insuficientes

Adaptada de 1 y 2

a los convencionales es su menor incidencia de efectos adversos, especialmente efectos extrapiramidales y discinesia tardía (Tabla 3). Es importante tener en cuenta que, frecuentemente, la aparición de reacciones adversas limita el cumplimiento por parte del enfermo.

A continuación se describen los principales efectos adversos:

- Sedación: El bloqueo vegetativo es consecuencia de la acción antagonista sobre receptores -adrenérgicos y colinérgicos. La sedación es independiente de la acción antipsicótica y suele desarrollarse tolerancia durante los primeros días de tratamiento. Los antipsicóticos que presentan un perfil más sedante son la levomepromazina, clorpromazina, tioridazina, clozapina, olanzapina y quetiapina.

- Reacciones extrapiramidales: Pueden ser agudas o aparecer tras el tratamiento crónico. Las reacciones agudas aparecen como consecuencia del bloqueo de receptores dopaminérgicos en la vía nigroestriada. Aparece un síndrome parkinsoniano, cuyo mecanismo es comparable al que ocurre en la enfermedad de Parkinson. Se produce temblor, marcha festinante, salivación, rigidez y facies inexpresiva. Estos síntomas responden bien a fármacos anticolinérgicos. La levodopa y los agonistas dopaminérgicos están contraindicados porque agravan la enfermedad psicótica.

Los movimientos discinéticos y la acatisia (imposibilidad de permanecer sentado y compulsión a desplazarse) son consecuencia de un desequilibrio de los mecanismos dopaminérgicos del estriado y ceden al reducir la dosis. Si la discinesia es muy intensa, se puede administrar diazepam o un anticolinérgico por vía parenteral.

La discinesia tardía aparece tras varios meses o años de tratamiento. Empeora al reducir o tratar de suspender el tratamiento o al añadir fármacos anticolinérgicos y mejora temporalmente al incrementar la dosis de neuroléptico. Se manifiesta de forma muy diversa: movimientos bucolinguofaciales, movimientos coreicos de cuello, tronco o extremidades, de intensidad y combinaciones muy variables. Se ha considerado que tiene su origen en una hiperactividad dopaminérgica del eje nigroestriado como consecuencia del desarrollo de hipersensibilidad de receptores dopaminérgicos. Pero, hechos como que en el 40 % de los enfermos el síndrome continua meses después de retirar la medicación, aún cuando la hipersensibilidad desaparece, ponen en duda esta hipótesis. El tratamiento de la discinesia tardía es muy difícil. Podría estar indicado sustituir el neuroléptico por clozapina, ya que con este fármaco no se ha descrito ningún caso, aunque lo mejor es prevenir su aparición limitando la dosis de neuroléptico a la mínima eficaz.

El síndrome neuroléptico maligno es una reacción grave poco frecuente. Normalmente aparece a dosis altas de neurolépticos. Se caracteriza por un estado de catatonía, inestabilidad del pulso y de la presión arterial, estupor, hipertermia y a veces mioglobinemia. La mortalidad es elevada (10%) y requiere fundamentalmente un tratamiento de apoyo sintomático, administración de un agonista dopaminérgico (bromocriptina 30 mg/d) y dantroleno (400 mg/d). Aunque el riesgo de aparición se considera mayor con los agentes convencionales, también se ha descrito algún caso asociado a la administración de risperidona, clozapina u olanzapina.

En la tabla 4 se resumen las características de las reacciones extrapiramidales típicas de los neurolépticos.

Tabla 4. Principales reacciones extrapiramidales producidas por antipsicóticos

Reacción adversa	Características	Incidencia	Aparición tras inicio del fármaco	Desaparición al suspender el fármaco	Aliviado por anticolinérgicos	Otros tratamientos
Parkinsonismo	Rigidez, bradiquinesias, temblor, andar característico	Alta	Gradual 5 a 30 días	Sí Lentamente	Sí	
Distonía aguda	Espasmos musculares en lengua, cara, cuello y espalda	Baja Más frecuente en niños y adolescentes	Rápida 1 a 5 días	Sí Rápidamente	Sí	Diazepam
Acatisia	Agitación motora	Alta	Gradual 5 días a 3 meses	Sí En varios días	Sí	Benzodiazepinas Propranolol
Discinesia tardía	Movimientos faciales de mascado y chupado, movimientos coreiformes, distonía del tronco	Alta Más frecuente en ancianos	Lenta Varios meses o años	Normalmente no Puede incluso agravarse	No	La prevención es muy importante

Adaptada de 9

- Reacciones cardiovasculares: Pueden aparecer alteraciones electrocardiográficas como prolongación de la onda QT, sobre todo con el tratamiento con tioridazina. Este efecto adverso también se ha asociado a algunos antipsicóticos atípicos como la olanzapina o clozapina.

- Alteraciones endocrinas: Especialmente los neurolépticos convencionales producen impotencia, reducción de la libido, pérdida de eyaculación, ginecomastia con galactorrea o sin ella, amenorrea e irregularidades menstruales al interferir la inhibición de dopamina y la liberación de prolactina en el hipotálamo. El aumento de peso es característico del tratamiento de antipsicóticos atípicos sobre todo con olanzapina.

- Alteraciones hematológicas: El efecto adverso hematológico más grave es la agranulocitosis. Está frecuentemente asociado al tratamiento con clozapina, aunque también se ha descrito algún caso con clorpromazina y tioridazina. En la mayor parte de los casos se desarrolla en los primeros meses de tratamiento, por lo que es muy importante realizar controles hematológicos al inicio de la terapia.

NEUROLÉPTICOS TÍPICOS

Fenotiazinas: Clorpromazina, Tioridazina y Levomepromazina

La clorpromazina fue el primer fármaco que mostró actividad neuroléptica. Las fenotiazinas presentan menor potencia antipsicótica y mayor capacidad de producir bloqueo -adrenérgico, colinérgico e histamínico. Son fármacos que, en general, producen sedación. Tienen una biodisponibilidad baja (30-35 %) debido a un significativo efecto de primer paso y el pico plasmático se alcanza a las 2-4 horas. La eliminación es principalmente mediante metabolismo hepático y algunos metabolitos pueden ser activos. La semivida de eliminación es de unas 30 h en el caso de la clorpromazina, de 10 a 21 h en la tioridazina y de 15 a 78 h en la levomepromazina. La dosis recomendada de clorpromazina por vía oral al inicio del tratamiento es de 25-50 mg al día (dosis máxima 300 mg/d), por vía parenteral se suelen administrar 25-50 mg (dosis máxima 150 mg/d). En el caso de la tioridazina la dosis habitual en el tratamiento de episodios agudos es de 100-600 mg/d (dosis máxima 800 mg/d) y en episodios crónicos es de 50-300 mg/d en 2-4 tomas. La dosis indicada de levomepromazina por vía oral es de 100-200 mg/d en 2-3 tomas, por vía IM es de 75-100 mg/d.

Tioxantenos: Zuclopentixol

La biodisponibilidad por vía oral es del 40 % alcanzando el pico plasmático a las 4 h. Se metaboliza principalmente en el hígado y su semivida de eliminación es de 20 h. Existe una forma depot (decanoato) que se administran por vía IM. Tras inyección IM se alcanza la concentración máxima a los 3-7 días. Las concentraciones en estado de equilibrio se alcanzan a los 3 meses. También está comercializado en España el acetato de zuclopentixol. Ésta es una forma de liberación rápida y sostenida durante unas 72 h cuya concentración plasmática máxima se alcanza a las 36 h. Está indicado en inicio del tratamiento en la fase aguda.

Butirofenonas: Haloperidol

Es el neuroléptico más utilizado. Presenta una elevada potencia antipsicótica y antiemética y una escasa capacidad de producir sedación, aunque causa frecuentes reacciones extrapiramidales. Tiene una biodisponibilidad del 60-65%, la concentración máxima por vía oral se alcanza a las 1.5-3 horas y a los 35 minutos por vía IM. Presenta amplio metabolismo hepático y su semivida es de 18-24 h. Habitualmente, la dosis inicial por vía oral es de 10-15mg, se puede aumentar hasta 60-100 mg en casos resistentes. Por vía IM o IV se puede empezar con 5-10 mg cada 12-24 h y aumentar la dosis en casos graves.

NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS

Clozapina

Como se ha expuesto anteriormente, es el fármaco con el que se inicia el grupo de los neurolépticos atípicos. Muestra una afinidad relativamente débil por los receptores D1 y D2 y mayor afinidad por los D4, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, 1 y 2, muscarínicos y H1. Presenta mayor selectividad de bloqueo mesolímbico que nigroestriado, por lo que, tras administración crónica, no se produce un aumento de los receptores D2 en esta última vía. Además, posee una escasa o nula capacidad de producir reacciones extrapiramidales y eleva poco o nada el nivel de prolactina. Su biodisponibilidad es del 50 %, se metaboliza extensamente en el hígado y la semivida de eliminación oscila entre 6 y 30 h. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 25-75 mg/d en 2-3 tomas e ir incrementando hasta 300-450 mg /día.

Su efecto adverso más grave es la producción de agranulocitosis, con un riesgo acumulado de 0.7 % el primer año y del 0.8-0.9 % en el segundo. Es más frecuente en los 3 primeros meses de tratamiento y es reversible al suspender la medicación. Se recomienda hacer recuento semanal durante los primeros meses y posteriormente cada mes. Existe un programa de seguimiento de la clozapina aprobado por el Ministerio de Sanidad para controlar los recuentos analíticos periódicos. El paciente debe tener una cartilla de seguimiento del tratamiento que es imprescindible para la dispensación del mismo.

Risperidona

Presenta una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, dopaminérgicos D2 y también por noradrenérgicos 1 y 2 e histamínicos H1 sin actividad anticolinérgica. Se absorbe rápidamente tras su administración oral, alcanzándose la concentración máxima a la hora tras su administración. Se metaboliza en el hígado dando lugar a un metabolito activo, la 9-hidroxisisperidona, de igual potencia que la risperidona. La semivida de eliminación es de 3 horas para la risperidona y de 27 para la 9-hidroxisisperidona. La semivida es superior en ancianos y pacientes con insuficiencia renal, por lo que se recomienda ajustar la dosis del fármaco. La dosis habitual en el tratamiento de la esquizofrenia es de 6 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg/d e ir aumentando poco a poco. La dosis máxima recomendada es de 16 mg /día. En pacientes ancianos o con insuficiencia renal o hepática se debe iniciar el tratamiento con 0.5 mg /d e ir aumentando hasta un 1-2 mg/12h. Recientemente se ha comercializado en forma de inyección IM depot, que se administra cada 2 semanas. Se inicia el tratamiento con 25 mg cada 2 semanas, manteniendo las 3 primeras semanas el tratamiento por vía oral. Después se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 50 mg/2 semanas de forma gradual

Además de la indicación del tratamiento de las psicosis esquizofrénicas agudas y crónicas, la risperidona también está aprobada en el tratamiento de las demencias con alteraciones psicóticas como agresión o alteraciones de la conducta.

Olanzapina

La olanzapina tiene unas propiedades estructurales y farmacológicas parecidas a la clozapina. Posee una actividad no

selectiva sobre todos los receptores de dopamina, preferentemente sobre los D1, D2 y D4. También tiene una importante afinidad por los receptores de serotonina 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₆ y en menor medida por el 5-HT₃. Igualmente tiene una alta afinidad por los receptores H₁ de la histamina, lo que se relaciona con los efectos adversos de sedación y aumento de peso. Se absorbe casi de forma completa tras su administración oral y presenta el pico plasmático a las 5-8 horas. Se metaboliza por vía hepática y tiene una semivida de eliminación que oscila entre 33.8 (varón joven) y 51.8 (ancianos). La dosis inicial recomendada por vía oral es de 10 mg/d, después se puede ajustar en un intervalo de 5-20 mg/d según respuesta clínica. En mayores de 65 años de debe iniciar con 5 mg/d. Por vía IM, recientemente comercializada en España, se inicia con 10 mg y se puede administrar una segunda inyección de 5-10 mg a las 2 horas de la primera, según el estado clínico del paciente. La dosis máxima diaria es de 20 mg. En individuos mayores de 60 años se debe considerar iniciar con 2.5-5 mg. En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática el tratamiento también se debería iniciar con 5 mg

Quetiapina

Este fármaco está estructuralmente relacionado con la clozapina y la olanzapina. Se caracteriza por una actividad no selectiva sobre múltiples receptores (D₁, D₂, 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a}, H₁, 1 y 2) presentando una mayor afinidad por los receptores 5-HT₂ que por los D₂. Presenta una biodisponibilidad de únicamente el 9%, alcanzando el pico plasmático a las 1.5 h. Se metaboliza extensamente en el hígado y la semivida de eliminación es de aproximadamente 7 horas. Se debe ajustar la dosis en ancianos y pacientes con insuficiencia hepática. La dosis habitual es de 300-450 mg /día; se debe iniciar el tratamiento con dosis de 25 mg y aumentar de forma gradual; la dosis máxima es de 750 mg/d.

Ziprasidona

La ziprasidona posee una baja afinidad por el receptor D₂ y una alta afinidad por el receptor 5-HT₂ (ocho veces mayor que hacia D₂). Además, tiene baja afinidad por los receptores adrenérgicos 1 e histamínico H₁ y puede bloquear la recaptación de noradrenalina. La biodisponibilidad por vía oral es del 60 %, ésta se reduce un 50 % cuando se administra en ayunas. La concentración máxima se obtiene a las 6-8 horas tras su administración. Se metaboliza ampliamente por vía hepática y su semivida de eliminación, tras administración por vía oral, es de 6.6 horas. La dosis habitual es de 40 mg dos veces al día. La dosis se puede ajustar según respuesta hasta una dosis máxima de 80 mg dos veces al día. Se debe administrar con alimentos y disminuir la dosis en caso de insuficiencia hepática. Por vía IM se recomienda una dosis de 10 mg administrada a demanda hasta una dosis máxima de 40 mg al día.

Benzamidas sustituidas: Sulpirida, Tiaprida y Amisulprida

La sulpirida fue la primera benzamida sustituida utilizada en el tratamiento de la esquizofrenia. Su afinidad se limita a los receptores D₂ y D₃. Su biodisponibilidad por vía oral es baja (30 %) con un pico plasmático a las 2- 6 h. Se metaboliza poco y se elimina mayoritariamente inalterada por orina. Además del tratamiento de la esquizofrenia, también está indicada en el tratamiento de fobias, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, paranoia, delirio, manía y vértigo. La dosis recomendada por vía oral es de 100-200 mg/6h, en el caso de las psicosis y dosis menores para las otras indicaciones. Por vía IM se recomiendan 600-800 mg al día.

La tiaprida también presenta afinidad por los receptores D₂, pero poca actividad antipsicótica; aplaca la conducta agitada y la hiperactividad. Por vía oral tiene una biodisponibilidad del 75 % y la concentración máxima se alcanza a las 0.5-2 h. Sufre un escaso metabolismo hepático y se elimina inalterada por orina en un 70 %. Su semivida de eliminación es de unas 3-4 horas. Sus indicaciones aprobadas son: ansiedad, trastorno de déficit de atención e hiperactividad motriz, tics nerviosos y náuseas y vómitos. Las dosis recomendadas por vía oral son de 50-100 mg/8h (dosis máxima 800 mg/d) y por vía parenteral 100-200 mg/d.

La amisulprida posee afinidad por los receptores D₂ y D₃, presenta mayor afinidad por los receptores en estructuras límbicas que en las nigroestriales. No presenta afinidad por los receptores serotoninérgicos, histamínicos, adrenérgicos y colinérgicos. Su biodisponibilidad es del 48 %. Se metaboliza poco y gran parte se elimina inalterado por orina. La semivida de eliminación es de unas 12 horas. A dosis bajas (50-300 mg/d) parece facilitar la transmisión dopaminérgica a través de los autorreceptores presinápticos y actúa reduciendo los síntomas negativos, mientras que a dosis altas (600-1200 mg/d) muestra una actividad bloqueadora dopaminérgica, como los neurolépticos clásicos y no ofrece ventajas en cuanto eficacia. Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

NEUROLÉPTICOS DE ACCIÓN PROLONGADA

En los pacientes estabilizados, la administración de un neuroléptico de acción prolongada puede representar una considerable ventaja para el control del paciente y facilitar el cumplimiento. Estos fármacos habitualmente se forman por esterificación de un grupo hidroxilo con un ácido graso de cadena larga, estos ésteres se disuelven en aceite vegetal y se administran por vía intramuscular. La velocidad de absorción de estos compuestos es más lenta que la eliminación. Esto hace que el tiempo necesario para alcanzar la concentración plasmática estable pueda ser de días o semanas y que, debido a su larga semivida de eliminación, los efectos persistan durante mucho tiempo después. Como los niveles estables son bajos, las formas de acción prolongada sólo sirven como terapéutica de mantenimiento, nunca se debe iniciar con ellas un tratamiento. Para alcanzar niveles estables puede tardarse hasta 6 meses. Se administran cada 2 o 4 semanas.

Los neurolépticos de acción prolongada comercializados en España son el deconoato de zuclopentixol, deconoato de flufenazina y el palmitato de pipotiazina. Recientemente se ha comercializado la risperidona por vía IM con una formulación distinta a la del resto de preparados depot.

CONCLUSIONES

Los antipsicóticos son un grupo de fármacos útiles en el tratamiento de alteraciones psicóticas, especialmente en la esquizofrenia. La eficacia de los antipsicóticos convencionales parece similar a la de los antipsicóticos atípicos, aunque estos últimos presentan un perfil de efectos adversos favorable, especialmente en lo que se refiere al desarrollo de reacciones extrapiramidales.

Los estudios realizados hasta ahora no permiten establecer claramente el papel de los antipsicóticos atípicos en terapéutica, ya que son de baja calidad. La mayoría de autores los presentan como fármacos de primera elección, pero otros prefieren reservarlos como alternativa a los convencionales. Los pacientes que estén adecuadamente controlados con antipsicóticos convencionales no deberían cambiar el tratamiento, a no ser que no aparezcan reacciones adversas inaceptables.

El coste de la medicación en el tratamiento de la esquizofrenia supone una pequeña parte del coste global asociado a esta enfermedad, ya que el coste más importante corresponde a la hospitalización. Se ha propuesto que la terapia con antipsicóticos atípicos, aunque son considerablemente más caros que los convencionales, reduciría los gastos de hospitalización al mejorar el cumplimiento por ser mejor tolerados, pero la evidencia no es suficiente.

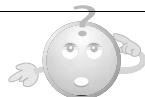
BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz A y De la Mata I. Nuevos antipsicóticos. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001;25:1-8.
2. Anón. Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales?. *Bol Ter Andal* 2002;18(4):1-5.
3. Bagnall A-M, Jones L, Ginnelly L, Lewis R, Glanville J, Gilbody S et al. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technol Assess* 2003;7(13).
4. Kane JM, Leucht S, Carpenter D and Docherty J P. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary and summary. *J Clin Psychiatry* 2003;64 (suppl 12): 5-19.
5. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:1581-89.
6. Geddes J, Freemantle N, Harrison P and Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.
7. Rey JA. Antipsychotic therapy: a pharmacoeconomic perspective. *Am J Health-Syst Pharm* 2002;59 (suppl 8):S5-S9.
8. Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla eds. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson, 2003.
9. Antipsicóticos. Catálogo de especialidades del Colegio Oficial de Farmacéuticos 2003.
10. Calderón P, Gutiérrez JR, Velasco JJ. *Psiquiatría*. En: *Farmacia Hospitalaria*. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, 2002.

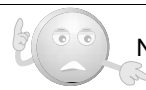
Información de nuevos medicamentos



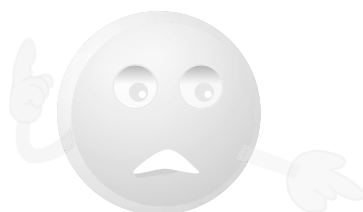
Aporta mejoras



Eventualmente útil



No aporta nada nuevo



IMIDAPRILLO

Imidaprilo, profármaco del imidaprilato, es un nuevo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) comercializado en España para el tratamiento de la hipertensión leve a moderada.

ACTIVIDAD: la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina da lugar a una reducción de los niveles séricos de angiotensina, lo que se traduce en una disminución de la actividad vasopresora producida por la secreción de aldosterona. Asimismo, produce una inhibición de la degradación de bradiquinina, la cual tiene un efecto vasodilatador. Estos efectos se traducen en una disminución de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica.

FARMACOCINÉTICA: Después de la administración oral se absorbe con rapidez tras lo cual se metaboliza a su metabolito farmacológicamente activo, el imidaprilato, por vía hepática, consiguiéndose el pico plasmático de imidaprilato en 7-8 horas. Tanto imidapril como imidaprilato presenta una unión moderada a proteínas plasmáticas (85% y 53%, respectivamente). Imidaprilato se metaboliza por hidroxilación hepática, eliminándose posteriormente por vía renal o biliar, presentando una semivida de 18-19 horas.

EFFECTOS ADVERSOS: imidaprilo ha sido, en general, un fármaco bien tolerado. Durante los ensayos clínicos la incidencia de efectos adversos ha sido similar a la observada con placebo. Entre los más frecuentes se pueden citar: tos, mareos, fatiga, somnolencia, dispepsia y vómitos, siendo en general leves y transitorios.

POSOLOGÍA: la dosis inicial es de 5 mg al día. A las tres semanas se puede aumentar la dosis a 10mg, en caso de respuesta insuficiente. Si la tensión no se controla, se puede aumentar la dosis a 20 mg/día (dosis máxima recomendada) o, preferentemente, asociar al tratamiento un fármaco diurético. En pacientes con insuficiencia renal leve, insuficiencia hepática o mayores de 65 años, las dosis recomendadas se deben reducir a la mitad.

PAPEL EN TERAPÉUTICA: la eficacia y seguridad clínica de imidaprilo han sido contrastadas en ensayos clínicos controlados con placebo y fármacos como captopril, nifedipino e hidroclorotiazida. En todos los casos se ha observado una eficacia superior a placebo y similar a los fármacos control en cuanto al control de la hipertensión arterial, sin que se hayan realizado estudios sobre mortalidad. En todos los ensayos el imidaprilo ha sido bien tolerado.

CONCLUSIONES: el imidaprilo es un profármaco del imidaprilato, con actividad inhibidora de la enzima convertidora de angiotensina, que ha demostrado utilidad en el tratamiento de la hipertensión arterial, tanto frente a placebo como a fármacos control. En los ensayos ha mostrado ser un fármaco bien tolerado, pero que no aporta ninguna mejora significativa sobre el arsenal terapéutico existente para el tratamiento de la hipertensión esencial.

DISPONIBILIDAD COMERCIAL:

Principio Activo	Nombre Comercial	P.V.P.
Imidaprilo	Hipertene (Bial Industrial farmacéutica)	
	28 comp. 5 mg	7,98 €
	28 comp 10 mg	12,76 €

BIBLIOGRAFÍA:

1. Anónimo. Ficha técnica Hipertene. Disponible en www.msc.es/agemed/Princip.htm
2. Base de datos del medicamento. Disponible en portalfarma.com
3. Anónimo. Nuevos medicamentos aprobados en España. Imidaprilo. Panorama Actual Med. 2003; 27 (265).
4. Drugdex (information System. Micromedex Inc. Englewood, Colorado (expedition data 09/2003). Drug evaluation of Imidapril.



Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Miquel Aguiló (FCC) • Gloria Alba (FCH) • Joan Altmiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Salvador Benito (Intensivista) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Patricia Bravo (FCH) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • José Ángel Expósito (FCH) • Rosa Farré (FCH) • M.^a José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • M.^a Rosa Güell (Neumólogo) • Gemma Guinovart (Pediatra) • Eduard Hidalgo (FCH) • Cristina de Irala Indart (FCH) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Rosa Jordana (FCC) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.^a Antonia Mangues (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Lluís Mendarte (FCH) • Josep Monterde (FCH) • Rita Moreira (FCH) • M.^a Estela Moreno Martínez (FCH) • Margarita Ramoneda (FCC) • Gema Rodríguez Trigo (Neumóloga) • M.^a Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Ángel Sanz Ganda (Consultor de Farmacoeconomía) • Pablo Torreadella (Medicina y Cirugía) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista)

(FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario – (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. – C/. Muntaner, 560, pral. 1.^a – 08022 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 – E-mail: dicaf@dicaf.es – WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
c/. Muntaner, 560, pral. 1.^a - 08022 BARCELONA
ISSN: 1575-3611 - N.I.F.: B-61640439
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999