

ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ANTIPSIKÓTICOS

**Justificación, estrategias,
complicaciones y evidencia**



ORGANIZA



Fernando Mora Mínguez



PATROCINA



AGENDA

1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico
2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos
3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos
4. CAMBIO de antipsicóticos
5. COMBINACIÓN de antipsicóticos
6. El papel de la CLOZAPINA
7. CONCLUSIONES

AGENDA

1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico

2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

4. CAMBIO de antipsicóticos

5. COMBINACIÓN de antipsicóticos

6. El papel de la CLOZAPINA

7. CONCLUSIONES

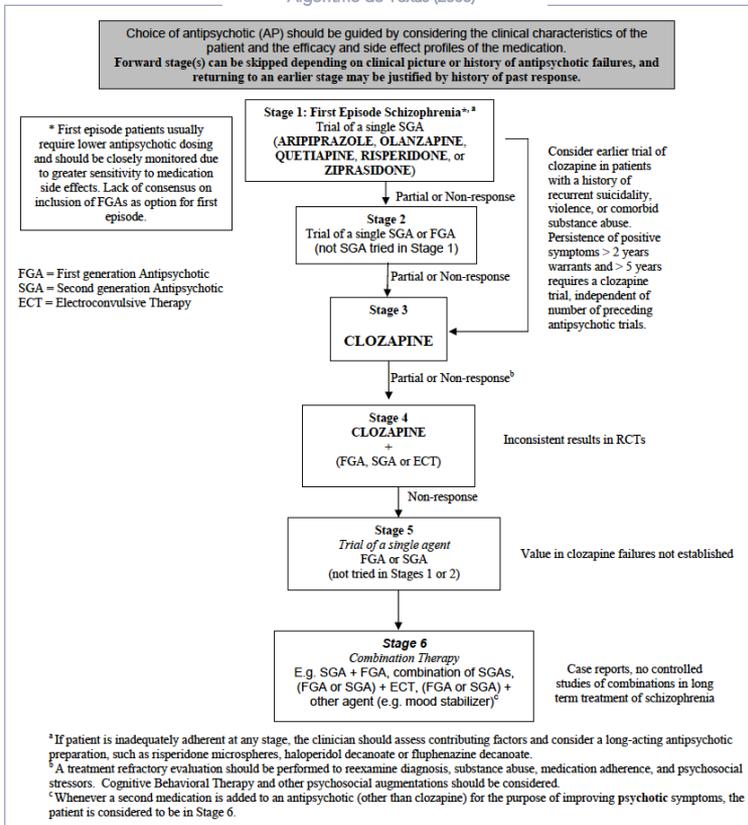
1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico

¿QUÉ
ANTIPSIKÓTICO
DEBEMOS
ELEGIR?

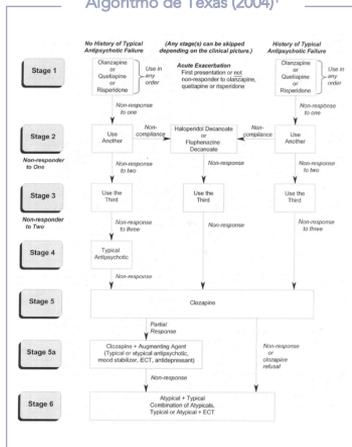
Las guías de tratamiento para la esquizofrenia enfatizan en la importancia de la **elección del paciente en lugar de recomendar específicamente un antipsicótico** o una familia de antipsicóticos como tratamiento de primera línea¹.

1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico

Algoritmo de Texas (2008)²



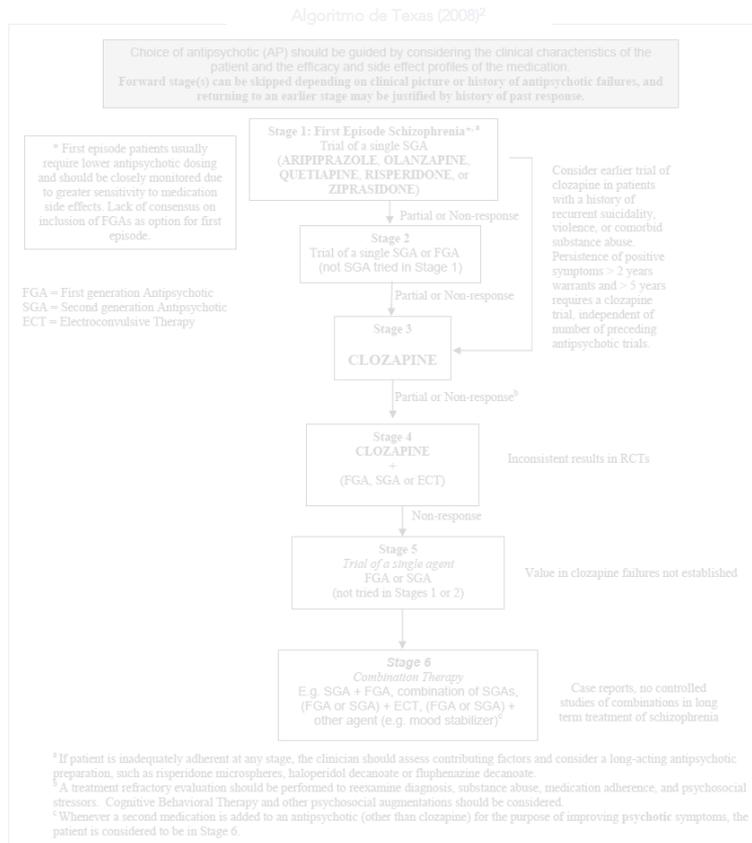
Algoritmo de Texas (2004)¹



1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico

LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA INDIVIDUAL HACE QUE NO HAYA UNA MEDICACIÓN ANTIPSICÓTICA DE PRIMERA LÍNEA QUE SEA RECOMENDABLE PARA TODOS³

Los antipsicóticos deben elegirse teniendo en cuenta las diferencias que presentan en su eficacia/efectividad general, farmacología, farmacocinética y tolerabilidad³.



AGENDA

1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico

2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

4. CAMBIO de antipsicóticos

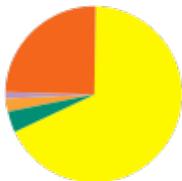
5. COMBINACIÓN de antipsicóticos

6. El papel de la CLOZAPINA

7. CONCLUSIONES

2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos

Risperidona



Paliperidona



Ziprasidona



Clozapina



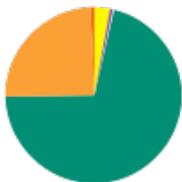
Olanzapina



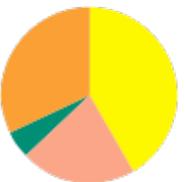
Quetiapina



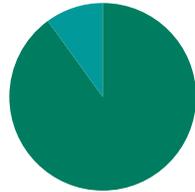
Haloperidol



Sertindol



Amisulpride



Medido *ex vivo* mediante
 auto-radiografía
 cuantitativa

2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos

RECEPTOR	HAL	AMI	ARI	CLO	OLA	PAL	QUE	RIS	ZIP
D ₁	+	0	+	+	++	+	0	+	+
D ₂	+++	///	///	+	++	+++	+	+++	+++
D ₃	+++	++	+++	+	++	+++	+	+++	+++
D ₄	+++	0	+	++	++	++	0	+++	++
D ₅	+	0	0	+	++	++	0	+	+
5HT _{1A}	0	+	///	/	0	+	/	+	///
5HT _{2A}	++	+	+++	+++	+++	++++	+	++++	++++
5HT _{2C}	0	0	++	++	++	++	0	++	++++
5HT ₇	+	++	++	++	+	+++	+	+++	+++
H ₁	0	0	++	+++	+++	+++	+++	++	++
M ₁	0	0	0	///	+++	0	+	0	0
α₁	++	0	++	+++	++	+++	++	+++	+++
α₂	0	0	+	+	+	++	0	+++	+

++++ = unión muy fuerte ($K_i < 1$ nM); +++ = unión fuerte (1 nM $\leq K_i < 10$ nM); ++ = unión moderada (10 nM $\leq K_i < 100$ nM); + = unión débil (100 nM $\leq K_i < 1000$ nM); 0 = Unión muy débil o nula ($K_i \geq 1000$ nM). En agonismo parcial se ha utilizado / para describir el valor relativo de la unión

2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos

	EFEECTO TERAPÉUTICO	EFEECTO ADVERSO	
Antagonismo D ₂	Mejora de síntomas positivos	Efectos extrapiramidales y endocrinos Síndrome deficitario Aumento del trastorno cognitivo	
Agonismo parcial 5HT _{1A}	Mejora de síntomas negativos y cognitivos Efecto ansiolítico y posible antidepresivo Contrarresta el aumento de peso	---	
Antagonismo 5HT _{2A}	Mejora de síntomas negativos Disminución de extrapiramidalismos	Aumento de peso (?)	
Antagonismo 5HT _{2C}	Disminución de extrapiramidalismos (?) Control de la liberación de prolactina Efecto antidepresivo	---	
Antagonismo 5HT ₇	Regulación de ritmos circadianos Efecto antidepresivo	---	
Antagonismo M ₁	Disminución de síntomas extrapiramidales	Visión borrosa Aumento de tensión intraocular Sequedad de boca	Taquicardia sinusal Estreñimiento y retención urinaria Trastorno de la memoria
Antagonismo H ₁	Sedación	Somnolencia Aumento de peso	
Antagonismo α ₁	Ansiolisis (?)	Hipotensión ortostática Taquicardia refleja	Impotencia Acinesia y sedación
Antagonismo α ₂	Mejoría cognitiva y del ánimo Disminución de extrapiramidalismos	---	

2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos

	AMI	ARI	CLO	HAL	OLA	PAL	QUE	RIS	ZIP
Tmax (h)	1 h	3 h	1-6 h	2-6 h	5 h	24 h	1.5 h	1 h	½ h
Vida media (h)	12 h	75 h	12 h	24 h	33 h	23 h	6 h	24 h	7 h
Unión proteínas (%)	14	99	95	88-92%	93	74	83	80	99
Metabolización	Mínima hepática	Hepática	Hepática	Hepática	Hepática	Mínima hepática	Hepática (90%)	Hepática	Hepática
CYP1A2	-	-	X	X	X	-	-	-	-
CYP2D6	-	X	X	X	-	-	X	X	-
CYP3A4	-	X	X	X	X	-	X	X	X
CYP2C19	-	-	X	-	-	-	-	-	-
Excreción renal (%)	90	27	50	33%	57	80	73	40	1

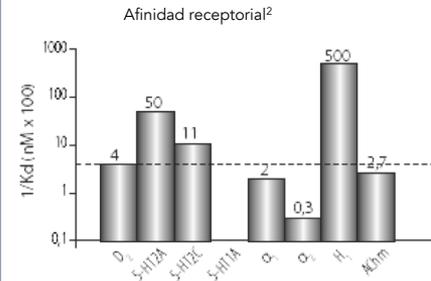
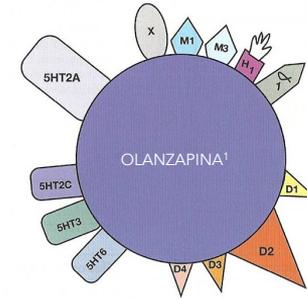
AGENDA

1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico
2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos
3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos
4. CAMBIO de antipsicóticos
5. COMBINACIÓN de antipsicóticos
6. El papel de la CLOZAPINA
7. CONCLUSIONES

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

OLANZAPINA

- APS Antagonista serotonina-dopamina^{1,2}
- Perfil sedativo^{1,2}
- Indicación³
 - Tratamiento de la esquizofrenia
 - La olanzapina es efectiva en el mantenimiento de la mejoría clínica durante la terapia de continuación en los pacientes que muestran una respuesta inicial al tratamiento
 - Tratamiento del episodio maníaco de moderado a grave.
 - Indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco

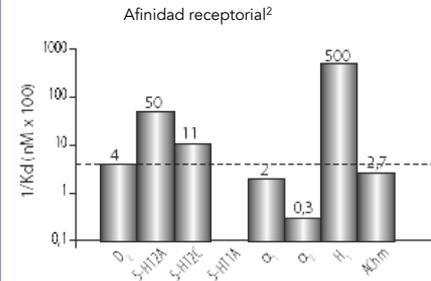
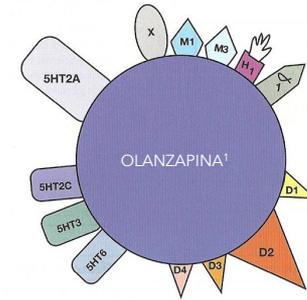


1. Stahl SM. Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas. 4a. Madrid: aulamedica; 2014. 2. Chinchilla Moreno A. Tratado de terapéutica psiquiátrica. Madrid: nature publishing group; 2010. 3. Ficha técnica del fármaco.

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

OLANZAPINA

- Posología³
 - Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día
 - Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación
 - Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día
 - Mantenimiento: Rango 5-20 mg.
- Principales EA.
 - Sedación (H_1 , M_1 y α_1)^{1,2}
 - Incremento de peso / Sd. Metabólico^{1,2}
 - Menos EPS (M_1 ; "anticolinérgico incorporado")⁴



3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

OLANZAPINA

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Fármaco de alta potencia antipsicótica
- Eficaz antimaniaco
- Acción rápida
- Formulación bucodispersable/I.L.I.
- Cómoda posología:
 - Múltiples dosis disponibles
 - Un 1, 2 ó 3 tomas al día
- Bajo perfil de efectos E.E.P.
- Sedación (EA vs beneficio)
- Ansiolítico
- Control conductual y de impulsos

TIPO DE PACIENTE

- Paciente psicótico grave
- Paciente maniaco grave
- Muy utilizado en urgencias:
 - Paciente agitado
 - Paciente agresivo
- Paciente sensible a E.E.P.
- Otros usos:
 - Paciente con alteración importante del sueño
 - Trastornos de la personalidad (TLP)
 - Personalidades impulsivas
 - T.C.A.

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

OLANZAPINA

EFFECTO TERAPÉUTICO PERCIBIDO

- Psiquiatra
 - Eficacia, seguridad y rápido control del síntomas
- Paciente
 - Tranquilizador y ansiolítico
 - Control del insomnio

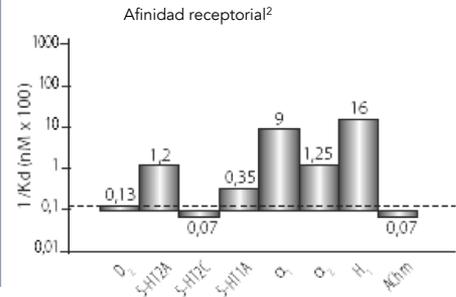
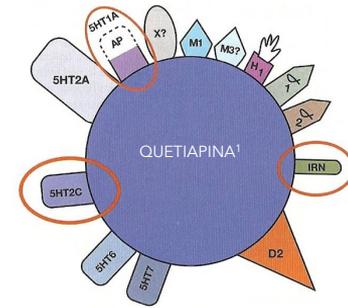
EFFECTOS ADVERSOS PERCIBIDOS

- Psiquiatra
 - Aumento de peso (S. metabólico)
 - Excesiva sedación
- Paciente
 - Aumento de peso
 - Sedación diurna, pensamiento “poco claro”

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

QUETIAPINA

- APS Antagonista serotonina-dopamina^{1,2}
- Sedativo^{1,2}
- Indicación³
 - Tratamiento de esquizofrenia
 - Tratamiento T. Bipolar:
 - episodios maníacos moderados a graves
 - episodios depresivos mayores
 - prevención de la recurrencia en pacientes cuyo episodio maníaco o depresivo ha respondido al tratamiento
 - L.P.: Tratamiento adicional de los episodios depresivos mayores en pacientes con TDM que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia (considerar previamente perfil seguridad)

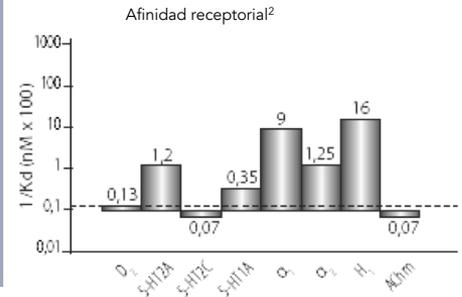
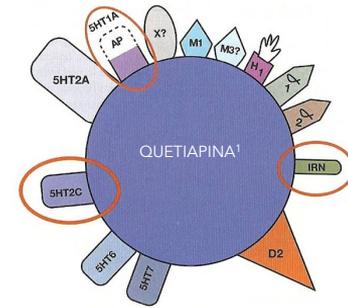


1. Stahl SM. Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas. 4a. Madrid: aulamedica; 2014. 2. Chinchilla Moreno A. Tratado de terapéutica psiquiátrica. Madrid: nature publishing group; 2010. 3. Ficha técnica del fármaco.

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

QUETIAPINA

- Posología (regímenes de dosificación diferentes para cada indicación)³
 - Escalado dosis
 - Dosis diaria recomendada 600 mg (hasta 800 mg.)
- Pauta: 2 vez/día (L.I.) o 1 vez/día (L.P.)³
- EA más frecuentes^{1,2,4}:
 - Somnolencia, sedación
 - Aumento de peso, Sd. Metabólico
 - Taquicardia, hipotensión (durante dosificación inicial)
 - Prolongación QT (Warning FDA! Incremento muerte súbita)



3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

QUETIAPINA

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Fármaco de menor potencia antipsicótica
- Acción algo más lenta
- Necesita dosis altas en esquizofrenia
- Frecuentemente en uso combinado
- Incomoda posología (mejorada con L. prolongada)
- El de mejor perfil de efectos E.E.P.
- Sedación (EA vs beneficio)
- Ansiolítico
- Eficaz en síntomas afectivos; útil en sintomatología depresiva

TIPO DE PACIENTE

- Paciente psicótico con síntomas negativos/afectivos
- Paciente con depresión bipolar
- Paciente con alteración del sueño
- Paciente sensible a E.E.P.
- Otros usos:
 - Depresión psicótica
 - Depresión bipolar
 - Usado en NRL: Pacientes con Parkinson, Demencia
 - Síndromes confusionales
 - Control del insomnio (fracaso de BZD)
 - Control conductual

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

QUETIAPINA

EFFECTO TERAPÉUTICO PERCIBIDO

- Psiquiatra
 - Perfil de tolerabilidad y seguridad
 - Eficacia en síntomas afectivos
- Paciente
 - Tranquilizador y ansiolítico
 - Control del insomnio

EFFECTOS ADVERSOS PERCIBIDOS

- Psiquiatra
 - Eficacia limitada
 - Necesidad de dosis altas
 - Aumento de peso (S. metabólico)
 - Excesiva sedación / Hipotensión
- Paciente
 - Aumento de peso
 - Sedación diurna, pensamiento "poco claro"

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

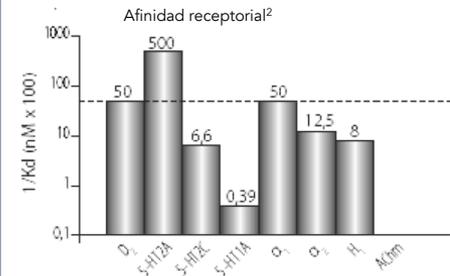
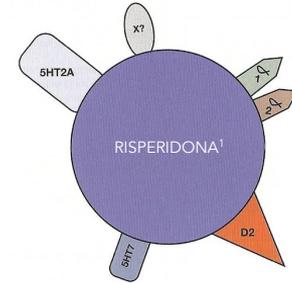
RISPERIDONA

Indicación³

- Tratamiento de la esquizofrenia.
- Tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves asociados a los TB
- Tratamiento a corto plazo de la agresión persistente en pacientes con enf. Alzheimer moderada a grave.
- Tratamiento sintomático a corto plazo (de la agresión persistente en los trastornos de la conducta en niños de 5 años de edad en adelante y adolescentes con retraso mental

I.L.P.:

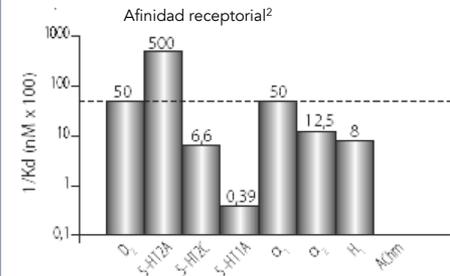
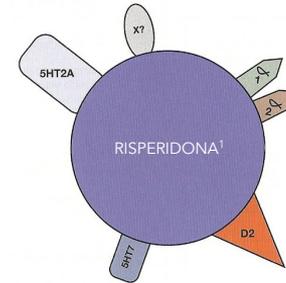
- Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes actualmente estabilizados con antipsicóticos orales



3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

RISPERIDONA

- Posología³
 - Escalado 2 mg/día
 - Dosis máx: 16 mg/día repartidos 1-3 tomas
 - I.L.P.:
 - Dosis 25, 37.5 y 50 mg en administración quincenal
 - Inicio con 25 mg/2 semanas
- EA más frecuentes^{1,2,4}:
 - EPS dosis dependiente
 - HPRL dosis dependiente
 - Leve ganancia de peso
 - Ligera sedación



3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

RISPERIDONA

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Fármaco de alta potencia antipsicótica
- Acción rápida
- Cómoda posología:
- Múltiples dosis disponibles
 - Un 1, 2 ó 3 tomas al día
 - Sedación intermedia
- Ansiolítico
- Control conductual y de impulsos
- Peor perfil afectivo y de S.E.P.

TIPO DE PACIENTE

- Paciente psicótico grave
- Paciente maniaco grave
- Utilizado en urgencias (menos que OLZ):
 - Paciente agitado
 - Paciente agresivo
- Otros usos:
 - Síntomas psicóticos (en general)
 - Demencia
 - Síndromes confusionales
 - Trastornos de la personalidad (TLP)
 - Personalidades impulsivas/agresivas

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

RISPERIDONA

EFFECTO TERAPÉUTICO PERCIBIDO

- Psiquiatra
 - Eficacia, seguridad y rápido control del síntomas
- Paciente
 - Tranquilizador y ansiolítico
 - Bien tolerado
 - Sencilla posología
 - Sedación intermedia

EFFECTOS ADVERSOS PERCIBIDOS

- Psiquiatra
 - Riesgo de S.E.P.
 - Perfil "depresógeno"
- Paciente
 - Sedación diurna, pensamiento "poco claro"
 - Aumento de peso
 - Función sexual

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

PALIPERIDONA

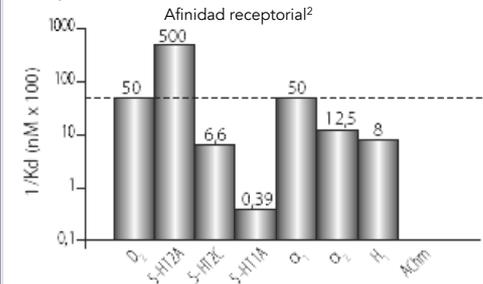
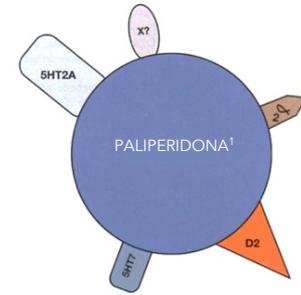
- Indicaciones³:

ORAL:

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y en adolescentes de 15 años de edad en adelante
- Tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos

I.L.P.:

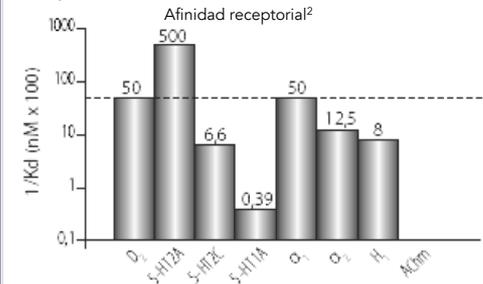
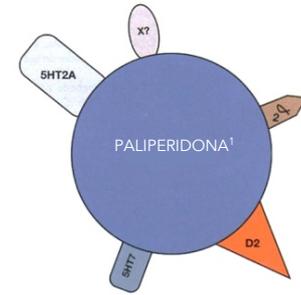
- PP1M: Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona
- PP3M: tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos clínicamente estables con la formulación inyectable PP1M



3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

PALIPERIDONA

- Posología³
 - Escalado 3-6 mg/d. Máxima dosis 12 mg/d
 - PP1M: 75-150 mg/mes (100 mg >> 150 mg)
 - PP3M: 175-525 mg/trimestre
- EA más frecuentes^{1,2,4}:
 - EPS dosis dependiente
 - HPRL dosis dependiente
 - Leve ganancia de peso
 - Ligera sedación



3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

PALIPERIDONA

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Perfil de interacciones excelente
- Cómoda posología:
 - Múltiples dosis disponibles
 - Un 1, 2 ó 3 tomas al día
 - I.L.P. mensual y trimestral
- Sedación intermedia
- Ansiolítico
- Buen perfil afectivo
- Control conductual y de impulsos
- Riesgo discreto de SEP
- Seguro: sin efecto en QTc

TIPO DE PACIENTE

- Varios perfiles:
 - Polimedicado
 - Paciente anciano (dosis bajas)
 - Paciente psicótico grave: I.L.P.
- Otros usos:
 - Demencia
 - Trastornos de la personalidad (TLP)
 - Personalidades impulsivas/agresivas

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

PALIPERIDONA

EFFECTO TERAPÉUTICO PERCIBIDO

- Psiquiatra
 - Seguridad y eficacia.
 - Formulación I.L.D. percibida como altamente efectiva
- Paciente
 - Tranquilizador y ansiolítico
 - Bien tolerado
 - Sencilla posología
 - Sedación intermedia

EFFECTOS ADVERSOS PERCIBIDOS

- Psiquiatra
 - Riesgo de S.E.P. e hiperprolactinemia
 - Problemas de ajuste de dosis con formulación oral
- Paciente
 - Aumento medio-moderado de peso
 - Disfunción sexual

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

ARIPIPAZOL

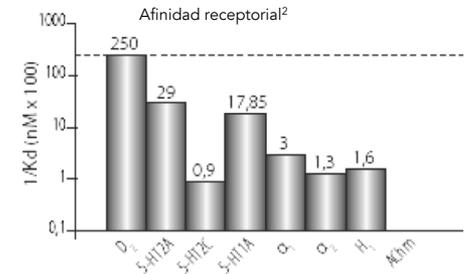
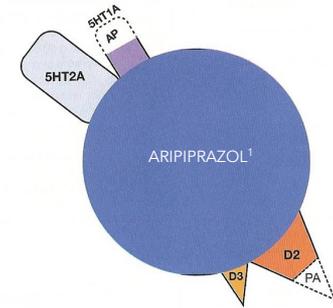
- Agonista parcial D₂^{1,2}
- Indicación³:
 - Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes ≥ 15 años
 - Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con TB I y en la prevención de nuevos episodios maníacos
 - Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o graves del Trastorno Bipolar I en adolescentes de 13 años o más

I.L.P.

- Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol oral

I.L.I.

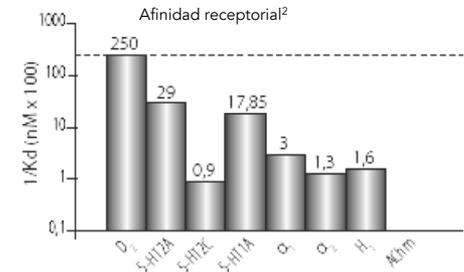
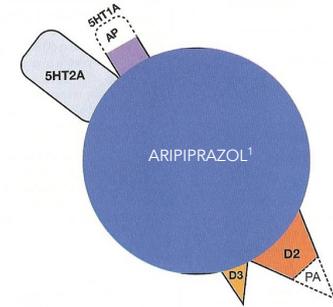
- Control rápido de la agitación y alteraciones del comportamiento en pacientes adultos con esquizofrenia o con episodios maníacos en el trastorno bipolar I, cuando el tratamiento oral no es adecuado



3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

ARIPIPRAZOL

- Posología³:
 - Oral: 10-15 mg/día. Toma única. Dosis máxima 30 mg
 - I.L.P.: 300-400 mg/4 semanas
 - I.L.I.: vial de 7.5 mg. Posible 2ª inyección 2 horas después de la 1ª. No se deberían administrar más de tres inyecciones dentro de un período de 24 horas.
- EA más frecuentes^{1,2,4}:
 - Agitación, insomnio, ansiedad
 - Hipotensión ortostática (durante dosis iniciales)
 - Rigidez
 - Poco usual: EPS, incremento peso, HPRL



3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

ARIPIRAZOL

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Fármaco de potencia antipsicótica media
- Eficaz en síntomas negativos/cognitivos/afectivos
- Formulación bucodispersable/I.L.I./I.L.P.
- Cómoda posología: 1 toma al día
- Excelente perfil de tolerabilidad/seguridad
- No sedativo
- Buen perfil metabólico
- Usado en sintomatología depresiva
- Eficacia antiobsesiva (+ISRS)

TIPO DE PACIENTE

- Paciente psicótico con síntomas negativos/afectivos
- Paciente que “requiera” excelente tolerabilidad
- Extendido el uso en paciente joven/primeros brotes
- Otros usos:
 - Cada vez más usado en el trastorno bipolar
 - Depresión resistente
 - T. Límite de personalidad

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

ARIPIRAZOL

EFFECTO TERAPÉUTICO PERCIBIDO

- Psiquiatra
 - Perfil de tolerabilidad y seguridad (metabólico)
 - Eficacia en síntomas afectivos
- Paciente
 - Mínimos efectos secundarios
 - Perfil cognitivo/afectivo

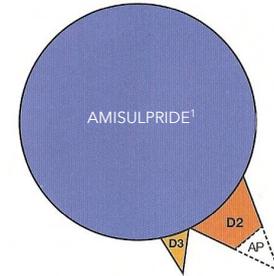
EFFECTOS ADVERSOS PERCIBIDOS

- Psiquiatra
 - Eficacia limitada a dosis bajas
 - Necesidad de dosis altas en pacientes graves
- Paciente
 - Acatisia e insomnio; fundamentalmente al inicio del tratamiento

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

AMISULPRIDE

- Antagonista D₂/D₃. Sin afinidad 5HT₂^{1,2}. ¿Atípico?
- Indicación³:
 - Tratamiento de esquizofrenia
- Posología³:
 - Dosis 400-800mg. (dosis máxima 1200mg)
- Pauta 1-2 veces/día³
- EA más frecuentes^{1,2,4}:
 - EPS
 - HPRL



3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

AMISULPRIDE

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- “Dos fármaco en uno”
- A dosis altas (800-1200 mg):
 - Eficacia en síntomas positivos
 - Buena tolerabilidad
 - Incomoda posología (2-3 tomas al día)
- A dosis bajas (100-200 mg):
 - Fármaco pro-dopaminérgico
 - Eficacia en síntomas negativos
 - En uso combinado
- Sedación intermedia, Riesgo de SEP e hiperprolactinemia; Mal perfil afectivo.
- Sin paso hepático

TIPO DE PACIENTE

- A dosis altas:
 - Paciente psicótico grave
 - Paciente joven
- A dosis bajas:
 - Paciente psicótico con síntomas negativos/afectivos
 - Añadido a tratamiento habitual
- Otros usos:
 - Paciente hepatópata
 - Buena opción en polifarmacia/pluripatología

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

AMISULPRIDE

EFFECTO TERAPÉUTICO PERCIBIDO

- Psiquiatra
 - Eficacia antipsicótica
 - Versatilidad en función de la dosis
- Paciente
 - Perfil de tolerabilidad (“al que le sienta bien”)

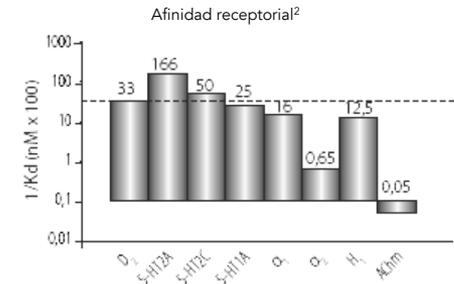
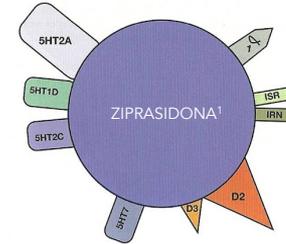
EFFECTOS ADVERSOS PERCIBIDOS

- Psiquiatra
 - Posología
 - Riesgo de S.E.P. (“al que le sienta mal”), hiperprolactinemia
- Paciente
 - Posología
 - Pensamiento “poco claro”.

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

ZIPRASIDONA

- APS Antagonista serotonina-dopamina^{1,2}
- Indicación³:
 - Tratamiento de la esquizofrenia en adultos
 - Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con TB en adultos y en niños y adolescentes de 10-17 años
- Posología³:
 - Inicio: 40 mg/2x día. (hasta 80mg/2x día máx.)
 - CON ALIMENTOS
- EA más frecuentes^{1,2,4}:
 - Prolongación QT



3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

ZIPRASIDONA

USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Fármaco de potencia antipsicótica media/baja
- Necesidad de dosis altas
- Eficaz en síntomas negativos/cognitivos
- Posología incómoda:
 - 2 toma al día.
 - Con comida (biodisponibilidad)
- Importante inquietud inicial (algunos pacientes)
- Buen perfil de tolerabilidad
- No sedativo
- Excelente perfil metabólico

TIPO DE PACIENTE

- Paciente psicótico con síntomas negativos/afectivos
- No en paciente grave
- Paciente que “requiera” excelente tolerabilidad
- Otros usos:
 - Depresión resistente

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

ZIPRASIDONA

EFFECTO TERAPÉUTICO PERCIBIDO

- Psiquiatra
 - Perfil de tolerabilidad
 - Eficacia en síntomas afectivos
- Paciente
 - Mínimos efectos secundarios
 - Perfil cognitivo/afectivo

EFFECTOS ADVERSOS PERCIBIDOS

- Psiquiatra
 - Eficacia muy limitada
 - Problemas al inicio del tratamiento
 - Alargamiento del QT
- Paciente
 - Inquietud al inicio del tratamiento
 - Posología: toma obligada con alimentos

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

MANEJO DE DOSIS

DOSIS (mg/d)	HAL	AMI	ARI	CLO	OLA	PAL	QUE	RIS	ZIP
Inicio	1-10	200	5-15	25	5-10	3-6	50	1-2	40
Dosis 1º episodio	1-4	100-300	10-30	100-250	5-15	3-9	300-600	1-6	40-80
Dosis multi episodio	3-15	400-800	15-30	300-800	5-20	3-12	400-800	3-10	80-160
Dosis máxima	20	1200	30	900	20	12	800	16	160

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	HAL	AMI	ARI	CLO	OLA	PAL	QUE	RIS	ZIP
Efecto anticolinérgico	0	0	0	+++	++	0	+/>++	0	0
Parkinsonismo agudo	+++	+	+	0	0/+	++	0	++	+
Acatisia	+++	+	++	+	+	+	+	+	+/>++
Discinesia tardía	++	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Diabetes	0/+	0/+	0/+	+++	+++	+	++	+	0/+
Aumento de peso	+	0/+	0/+	+++	+++	++	++	++	0/+
Dislipemia	0/+	+	0/+	++	+++	+	++	+	0/+
Sialorrea	0	0	0	++	0	0	0	0	0
Neutropenia	0/+	0/+	0/+	+++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+
Hipotensión ortostática	0	0/+	0/+	++	+	+	++	+	0
Hiperprolactinemia	++	+++	0	+	+	+++	0	+++	+
Alargamiento QTc	0/+	++	0/+	++	0/+	+	+	+	++
Sedación	+	0/+	0/+	+++	+/>++	0/+	+++	+	+
Convulsiones	0/+	0/+	0/+	++	0/+	0/+	0/+	0/+	0/+

3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos

MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE

Parámetros de control	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Observaciones
Antecedentes personales y familiares	X						Valoración de deseo de deshabitación y seguimiento de las fases de cambio Si hay diagnóstico de abuso/dependencia: control de orina
Exploración física	X						
Hábitos tóxicos	X						
Función sexual y comportamientos sexuales de riesgo	X		X	X	X	X	Si hay comportamientos sexuales de riesgo repetir serologías
Electrocardiograma	X						Seguimiento si hay factores de riesgo cardiovascular
Tensión arterial y frecuencia cardíaca	X		X	X	X	X	
Peso, talla (IMC – kg/m ²) y perímetro abdominal	X		X	X	X	X	
Hematimetría	X						
Bioquímica de sangre (perfil lipídico completo, glucemia, creatinina, función hepática)	X			X		X	Excepto si: > 125 mg/dl glucosa repetir en la siguiente visita Repetir a las 10 semanas y a los 6 meses tras un cambio de tratamiento antipsicótico Repetir si hay incremento de peso > 5% Repetir si hay prácticas de riesgo
Serología (VHB, VHC, VIH, VDRL, papiloma virus)	X						
Perfil hormonal (TSH, prolactina)	X			X		X	Si hay clínica de galactorrea repetir la determinación de prolactina
Valoración de efectos extrapiramidales y discinesia tardía	X		X	X	X	X	Cada 3 meses si el tratamiento es con antipsicóticos típicos
Revisión del tratamiento antipsicótico	X	X	X	X	X	X	

AGENDA

1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico
2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos
3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos
4. CAMBIO de antipsicóticos
5. COMBINACIÓN de antipsicóticos
6. El papel de la CLOZAPINA
7. CONCLUSIONES

4. CAMBIO de antipsicóticos

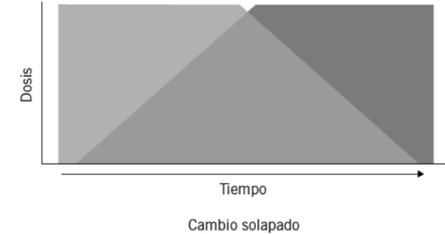
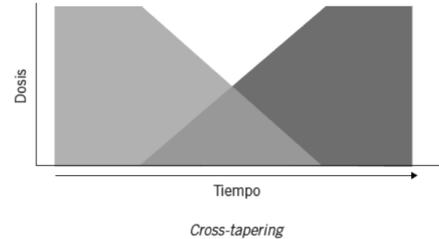
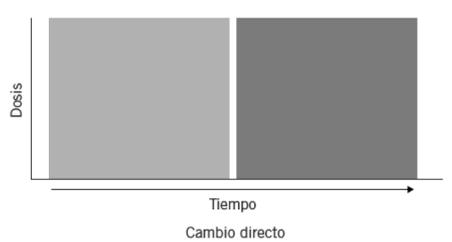
Aproximadamente un
30% de los pacientes
con esquizofrenia
**CAMBIAN EL
TRATAMIENTO** en el
plazo de 1 año¹.

- El riesgo de cambio es mayor en pacientes que reciben antipsicóticos convencionales^{2,3}.
- La frecuencia de cambio se incrementa con el paso del tiempo¹.
- Los motivos son la falta de eficacia, los problemas de tolerabilidad y, en menor medida, los problemas de cumplimiento^{2,4,5}.
- Predictores de cambio de tratamiento¹:
 - Ausencia de tratamiento de antipsicótico en el año previo
 - Depresión preexistente
 - Sexo femenino
 - Ausencia de un trastorno por abuso de sustancias concomitante
 - Empeoramiento de la acatisia y de los síntomas de depresión/ansiedad

1. Bernardo M, Vieta E, Saiz J, Rico-Villademoros, Álamo C, Bobes J - Grupo RECAP. Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc). 2011;4(3):150-168. 2. Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martinez-Garcia O, Ramirez-Bonilla ML, Alvarez-Jimenez M, Pelayo-Teran JM, et al. Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naive population. Schizophr Res. 2008;99:13-22. 3. Covell NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. Schizophr Bull. 2002;28:17-29. 4. Hugenholtz GW, Heerdink ER, Meijer WE, Stolker JJ, Egberts AC, Nolen WA. Reasons for switching between antipsychotics in daily clinical practice. Pharmacopsychiatry. 2005;38:122-4. 5. Hawley C, Turner M, Latif MA, Curtis V, Saleem PT, Wilton K. Switching stable patients with schizophrenia from depot and oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone: reasons for switching and safety. Hum Psychopharmacol. 2010;25:37-46.

4. CAMBIO de antipsicóticos

Estrategias para el cambio¹:



VENTAJAS

- Rápido
- Sencillo
- Menos errores de medicación

- Puede aliviar los síntomas extrapiramidales
- Menor riesgo de reacciones de retirada
- Menor riesgo de recaídas
- Menor riesgo de insomnio y agitación
- Menor riesgo de efectos adversos
- Mayor comodidad para el médico

- Menor riesgo de recaídas
- Menor riesgo de reacciones de retirada
- Menor riesgo de insomnio y agitación
- Mayor comodidad para el médico
- El más apropiado para pacientes recientemente estabilizados

INCONVENIENTES

- Mayor riesgo de exacerbación de síntomas
- Mayor riesgo de reacciones de retirada
- Inadecuado para el cambio desde clozapina
- Requiere supervisión más estrecha

- Posibilidad de tener al paciente en dosis infraterapéuticas

- Mayor riesgo de polifarmacia
- Mayor riesgo de reacciones adversas
- Mayor riesgo de interacciones

4. CAMBIO de antipsicóticos

ASPECTOS PRÁCTICOS¹

FÁRMACO	IMPLICACIONES PARA EL CAMBIO
Aripiprazol	<ul style="list-style-type: none"> - Precaución con el cambio desde APS convencionales, especialmente si se utiliza solapamiento - Riesgo de aumento de reacciones adversas en metabolizadores lentos (6-8% de la población caucásica)
Clozapina	<ul style="list-style-type: none"> - Precaución con el cambio desde APS convencionales, especialmente si se utiliza solapamiento - Riesgo de aumento de reacciones adversas en metabolizadores lentos (6-8% de la población caucásica)
Olanzapina	<ul style="list-style-type: none"> - Su larga semivida de eliminación puede reducir los riesgos de un cambio brusco desde y hasta este APS en caso de solapamiento - Si el paciente recibe diazepam vigilar tensión arterial
Quetiapina	Mínimos riesgos
Risperidona	<ul style="list-style-type: none"> - La larga semivida de eliminación de 9-OH risperidona puede reducir los riesgos de un cambio brusco desde y hasta este APS en caso de solapamiento - Aunque las concentraciones de risperidona disminuyen en metabolizadores rápidos, aumentan las concentraciones de 9-OH risperidona - Precaución con el cambio desde APS convencionales, especialmente si se utiliza solapamiento. - Riesgo de aumento de reacciones adversas en metabolizadores lentos (6-8% de la población caucásica)
Ziprasidona	- Insistir al paciente que debe tomar el nuevo APS con las comidas

4. CAMBIO de antipsicóticos

El cambio de antipsicótico con frecuencia NO TIENE EL RESULTADO ESPERADO¹.

Se deben MAXIMIZAR LOS BENEFICIOS DEL ANTIPSICÓTICO PREVIO antes de tomar la decisión de cambiar de antipsicótico¹.

CONTRAINDICACIONES¹

- Pacientes que acaban de recuperarse de un episodio psicótico que están recibiendo la medicación que trató con éxito dicho episodio (Estable 3-6 meses antes de cambiar)
- Pacientes que reciben y cumplen con un APS I.L.P. con antecedentes de incumplimiento por vía oral
- Excelente respuesta al tratamiento APS previo
- Pacientes ambulatorios para los que una reagudización supondría un riesgo inaceptable de conductas auto/heterolesivas
- Pacientes hospitalizados cuyo proceso psicótico requiere una estabilización inmediata

AGENDA

1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico
2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos
3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos
4. CAMBIO de antipsicóticos
5. COMBINACIÓN de antipsicóticos
6. El papel de la CLOZAPINA
7. CONCLUSIONES

5. COMBINACIÓN de antipsicóticos

¿QUÉ RECOMIENDA LA EVIDENCIA?

- Los pacientes deber ser tratados con un solo antipsicótico¹.
- La combinación de antipsicóticos solo deben usarse cuando la respuesta a un solo antipsicótico (incluida la clozapina) haya demostrado claramente que es inadecuada².
- Cierta polifarmacia antipsicótica (combinación con aripiprazol) muestra beneficios para la tolerabilidad pero no para la eficacia^{2,3}.

Evitar combinaciones y altas dosis de fármacos antipsicóticos².

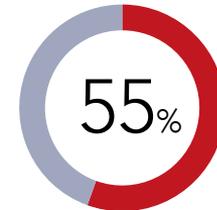
5. COMBINACIÓN de antipsicóticos

¿QUÉ
HACEMOS EN
LA PRÁCTICA
CLÍNICA Y POR
QUÉ?

Antipsychotic Polypharmacy in Patients With Schizophrenia in a Brief Hospitalization Unit

Ivan Lerma-Carrillo, Silvia de Pablo Brühlmann,*
Marta Leonor del Pozo,* Fernando Pascual-Pinazo,*
Juan D. Molina, MD,* and Enrique Baca-García, MD†*

N TOTAL	MONOTERAPIA AP	POLITERAPIA AP
N = 209	44.5% (N=93)	55.5% (N= 116)



5. COMBINACIÓN de antipsicóticos

¿QUÉ
HACEMOS EN
LA PRÁCTICA
CLÍNICA Y POR
QUÉ?



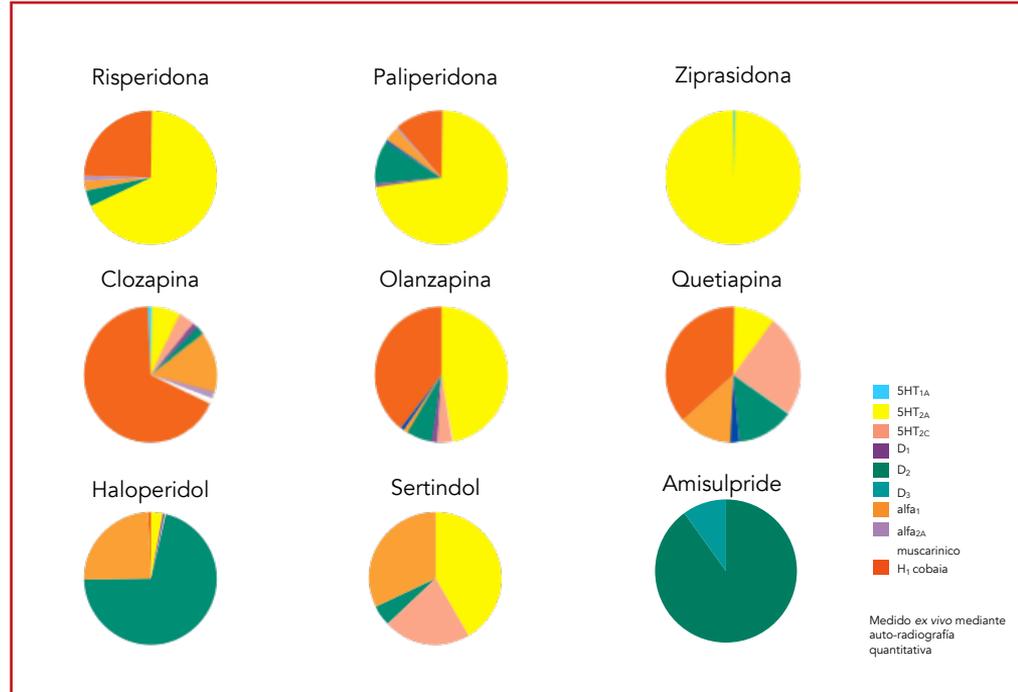
Antipsychotic Polypharmacy, Part 1: Therapeutic Option or Dirty Little Secret?

Stephen M. Stahl, M.D., Ph.D.

¿Opción terapéutica aceptable
o
Ejemplo de uso irracional de los
psicofármacos?

5. COMBINACIÓN de antipsicóticos

¿QUÉ
 HACEMOS EN
 LA PRÁCTICA
 CLÍNICA Y POR
 QUÉ?



AGENDA

1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico
2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos
3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos
4. CAMBIO de antipsicóticos
5. COMBINACIÓN de antipsicóticos
6. El papel de la CLOZAPINA
7. CONCLUSIONES

6. El papel de la CLOZAPINA

CLOZAPINA

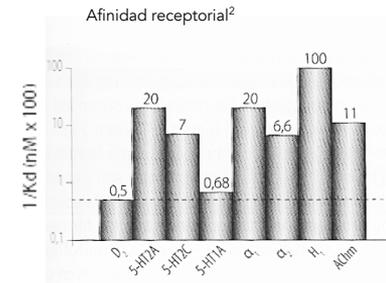
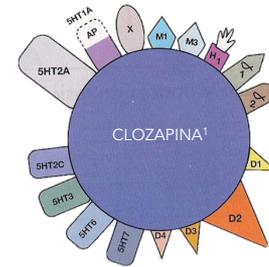
- APS Antagonista serotonina-dopamina^{1,2}
- Sedativo^{1,2}
- Indicación³

TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA RESISTENTE

- Clozapina está indicada en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos

TRATAMIENTO EN EL CURSO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

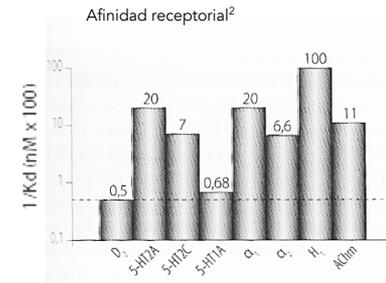
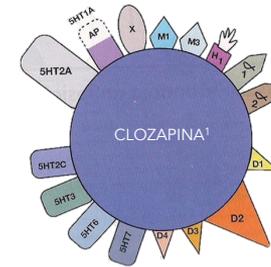
- Clozapina está también indicado en trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar



6. El papel de la CLOZAPINA

CLOZAPINA

- La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria a pesar de haber utilizado como mínimo DOS TRATAMIENTOS DIFERENTES con antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico, a las dosis adecuadas y durante el tiempo adecuado³.
- La PREVALENCIA de la resistencia al tratamiento oscila entre **13% - 43%**⁴
- Ciertas condiciones clínicas graves son especialmente respondedoras⁴:
 - Alucinaciones auditivas persistentes
 - Conducta violenta y agresividad
 - Riesgo de suicidio
- Efecto beneficioso en la función cognitiva y en los síntomas afectivos⁴.
- Baja incidencia de discinesia tardía⁴.



1. Stahl SM. Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas. 4a. Madrid: aulamedica; 2014. 2. Chinchilla Moreno A. Tratado de terapéutica psiquiátrica. Madrid: nature publishing group; 2010. 3. Ficha técnica del fármaco 4. Herrera-Estrella M, Luna K. Clozapina: una revisión. Psiquiatría Biológica. 2016;23(3):87-92.

6. El papel de la CLOZAPINA

LOS EFECTOS
SECUNDARIOS POCO
FRECUENTES PERO SERIOS
HAN LIMITADO SU USO DE
FORMA CONSIDERABLE¹

Los EFECTOS SECUNDARIOS
COMUNES, pero menos serios,
pueden manejarse modificando la
dosis o con otras intervenciones¹

- La AGRANULOCITOSIS Y LA NEUTROPENIA:
 - Ocurren aproximadamente entre el 0,7-1,0%.
 - Efecto debido aun metabolito tóxico (*ion nitrenium*)del fármaco que se une a proteínas de neutrófilos.
 - Un 3% de los pacientes tratados con clozapina deben ser discontinuados.

-
- Hipersalivación
 - Sedación
 - Hipotensión
 - Taquicardia sinusal
 - Delirium
 - Enuresis nocturna
 - Boca seca
 - Retención urinaria
 - Estreñimiento
 - Síndrome metabólico
 - Síntomas obsesivo-compulsivos

6. El papel de la CLOZAPINA

Consideraciones para el inicio de tratamiento con clozapina¹:

1. Sólo un médico **psiquiatra** podrá iniciar el tratamiento
2. Es necesaria la firma del **consentimiento informado** que indique la monitorización regular y los posibles efectos secundarios
3. Previo al inicio del fármaco revisar la **fórmula leucocitaria** (recuento leucocitario $\geq 3,5 \times 10^9/l$ y recuento absoluto de neutrófilos $\geq 2,0 \times 10^9/l$)
4. **Retiro gradual de fármacos** antipsicóticos al momento de la evaluación
5. Esquema de **titulación lenta**

Duración del tratamiento	Dosis
Día 1	12,5 mg cada 12 h
Día 2	25 mg cada 12 h
Primeras 2 a 3 semanas	25-50 mg por día máximo 300 mg/día
Después de las primeras 3 semanas	50-100 mg por semana hasta dosis máxima (900 mg/día) ^a

Si el tratamiento se suspende por más de 2 días, se reiniciará a dosis mínimas; una vez corroborada la tolerabilidad se podrá aumentar la misma más rápidamente que en el esquema anterior, y deberán realizarse controles hematológicos semanales como al inicio del tratamiento previo.

La respuesta clínica debe ser evaluada a las 6 semanas de un ajuste a dosis terapéuticas.

^a Vigilancia estrecha de efectos secundarios a partir de 450 mg/día.

6. El papel de la CLOZAPINA

Consideraciones para el inicio de tratamiento con clozapina¹:

DURANTE EL TRATAMIENTO:

- Control semanal de glucosa y la fórmula leucocitaria en las primeras 18 semanas
- Posteriormente se realizará mensualmente
- Una vez obtenido el máximo beneficio terapéutico, mantener el tratamiento al menos por 6 meses
- Revisando en cada visita datos de infección incipiente o tromboembolismo
- Control regular de la función hepática
- Control de consumo de tabaco o cafeína y otros fármacos



6. El papel de la CLOZAPINA

¿Y SÍ QUEREMOS RETIRAR LA CLOZAPINA?

- Su retirada puede generar¹:
 - Mayor riesgo de aparición de un síndrome de retirada
 - Reagudización psicótica
 - Síntomas extrapiramidales
 - Interferencia con la respuesta posterior a otro antipsicótico

Su sustitución por otro
antipsicótico debe estar MUY
BIEN FUNDAMENTADA¹

6. El papel de la CLOZAPINA

¿Y SÍ QUEREMOS RETIRAR LA CLOZAPINA?

RECOMENDACIONES¹

- Debe retirarse gradualmente disminuyendo la dosis 50 mg/semana y asociándola con una benzodiazepina
- Los anticolinérgicos pueden prevenir o aliviar los síntomas de retirada de clozapina
- Motivo del cambio:
 - Agranulocitosis: cambiar a un antipsicótico con un perfil de afinidad sobre los receptores distinto
 - No agranulocitosis: cambiar a un antipsicótico de perfil de afinidad por los receptores similar
- Los controles hematológicos deben continuar al menos hasta 3-4 semanas después de haber retirado la clozapina
- Un cambio a clorpromazina, haloperidol o levopromazina debe realizarse con cuidado ya que estos fármacos inhiben el isoenzima 2D6

AGENDA

1. INTRODUCCIÓN a la elección del tratamiento antipsicótico
2. PERFIL FARMACOLÓGICO de los diferentes antipsicóticos
3. CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES de los antipsicóticos
4. CAMBIO de antipsicóticos
5. COMBINACIÓN de antipsicóticos
6. El papel de la CLOZAPINA

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- > **NO HAY UN CONSENSO ESTABLECIDO** sobre la toma de decisiones en la elección del tratamiento antipsicótico.
- > Debemos tener en cuenta las **CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LOS ANTIPSICÓTICOS** en cuanto a **eficacia, tolerabilidad, velocidad de acción, seguridad y preferencias del paciente.**
- > Conocer los perfiles de los antipsicóticos nos va a permitir **OPTIMIZAR SU PRESCRIPCIÓN** y decidir el fármaco más adecuado en función del **paciente** y del **momento** y la **evolución de la enfermedad.**



Gracias!!



Fernando Mora Mínguez



Hospital Universitario
Infanta Leonor

Hospital Virgen
de la Torre

