

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN

FARMACIA

NEUROPSIQUIÁTRICA



ORGANIZA



PATROCINA



II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA



ORGANIZA



PATROCINA



ADECUACION DEL TRATAMIENTO CON **ANTIPSICOTICOS:** JUSTIFICACIÓN, ESTRATEGIAS. COMPLICACIONES Y EVIDENCIAS.

PILAR GONZALEZ
HERNANDEZ
FEBRERO 2020

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



“Las características clínicas de la esquizofrenia, su heterogeneidad, la influencia de factores físicos, psicológicos y sociales en su evolución, y la dificultad de medir cambios en esta, hace que esté fuera del alcance de la experiencia clínica individual formar los conocimientos adecuados para tomar las decisiones óptimas en el tratamiento de cada caso.”

Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq., 2015; 35 (125), 79-91.

Antipsychotics in schizophrenia. A review of current international guidelines.

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



JUSTIFICACION.CONTROVERSIAS....

- **VARIABILIDAD EN LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD:** el 20% de los pacientes no recaen tras un episodio único pese a no seguir tratamiento, sin saber quienes van a tener esta evolución, y sin embargo un 33% recae aún siguiendo tratamiento.
- **PERCEPCION DE LA EVOLUCIÓN:** influenciada por factores externos, psicologicos, sociales...
- **DOSIS** QUE REBASAN LAS DOSIS MÁXIMAS RECOMENDADAS.
- INFRAUTILIZACIÓN DE **CLOZAPINA**
- COMBINACIÓN DE **ANTIPSICOTICOS**

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



Estudios principales de eficacia de tratamientos con antipsicóticos en la esquizofrenia

CATIE fase 1 (2005), CATIE fase 2 (2006), CUtLASS
(2006), EUFEST (2008), TEOSS (2008), Leucht (2009), Tiihonen (2009) y
CAFE(2005) (4, 7-13).

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA



Estudios principales de eficacia de tratamientos con antipsicóticos en la esquizofrenia

CATIE fase 1 (2005), CATIE fase 2 (2006), CUtLASS(2006), EUFEST (2008), TEOSS (2008), Leucht (2009), Tiihonen (2009) y CAFE(2005) (4, 7-13).

CATIE

estudio prospectivo en el que 1.490 enfermos de esquizofrenia recibieron aleatoriamente **risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona o perfenazina** entre los años 2001 y 2004. Se mide la tasa de interrupción a los 18 meses, ya sea por ineficacia o por efectos secundarios.

*“El porcentaje de **interrupciones** observado fue: **74% en total**, 64% con olanzapina, 74% con risperidona, 82% con quetiapina, 79% con ziprasidona y 75% con perfenazina. **La olanzapina fue la que presentó más alteraciones metabólicas, la menos abandonada en general y la menos abandonada por ineficacia.** Se criticaron posteriormente algunos aspectos metodológicos y se explicó el relativo éxito de la olanzapina por un posible sesgo, y los peores resultados de quetiapina y ziprasidona, por diferentes equivalencias de dosis. La perfenazina no era globalmente peor tolerada que quetiapina, risperidona o ziprasidona; **la causa más frecuente de interrupción era el sobrepeso con olanzapina, sedación con quetiapina y efectos extrapiramidales con perfenazina (4)**”*

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA
sefh

febh

PATROCINA

NEURAPHARM

•**CUtLASS** (Cost Utility of the Lastest Antipsychotic in Schizophrenia) es un estudio encargado por el gobierno británico para comparar calidad de vida de paciente tratados con antipsicóticos típicos y atípicos, clozapina excluida.

CONCLUSION.NO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

En 2009 **Stefan Leucht** publicó en **Lancet** un trabajo relevante. Se trataba de un **metaanálisis** de 150 estudios, 21.533 casos, en el que se comparaba eficacia de antipsicóticos típicos y atípicos: eficacia global, síntomas positivos, negativos y depresivos, recaídas, calidad de vida, efectos secundarios extrapiramidales, sobrepeso y sedación. **CONCLUSIONES EFICACIA COMPARADA CON ANT.TÍPICOS:**

- 1) **amisuprida, clozapina y olanzapina** lo eran **más** sobre síntomas **positivos y negativos**,
- 2) **aripiprazol, quetiapina y ziprasidona** lo eran **igual** sobre síntomas negativos,
- 3) **aripiprazol y ziprasidona** lo eran **igual** sobre síntomas positivos, pero **quetiapina** menos,
- 4) **risperidona** mostraba eficacia global **igual** que los típicos en estudios no financiados por la industria, pero aumentada en los así financiados, en cambio los resultados de la olanzapina y quetiapina no estuvieron afectados por la sponsorización.

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA



ORGANIZA



PATROCINA



En cuanto a los **efectos secundarios extrapiramidales**, todos los atípicos provocaban menos que **haloperidol**, pero comparando atípicos con típicos de baja potencia, de los atípicos sólo **clozapina, olanzapina y risperidona mostraron mejor perfil**. Amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona produjeron mayor ganancia de peso que haloperidol, en cambio aripiprazol y ziprasidona no; no hubo diferencias significativas en la ganancia de peso entre atípicos y típicos de baja potencia. Clozapina y quetiapina eran más sedantes que haloperidol, y aripiprazol menos. De los atípicos únicamente la clozapina fue más sedante que los típicos de baja potencia.

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA



ORGANIZA



PATROCINA



Guías principales sobre tratamientos con antipsicóticos en la esquizofrenia

PORT (2009), NICE (2014), TMAP (2008) y BAP (2011)

1. Primer episodio: ¿típico o atípico?

- PORT: indistinto pero **no clozapina ni olanzapina**, por efectos secundarios
- NICE: indistinto
- BAP: indistinto pero en el caso de típicos, escoger los de baja potencia
- TMAP (Texas): atípicos

2. Primer episodio: dosis

- PORT: dosis menores, excepto quetiapina; típicos equiv. 300-500mg clorpromazina, quetiapina 500-600mg/d, aripiprazol y ziprasidona no se conoce
- NICE: dosis menores
- BAP: dosis menores
- TMAP (Texas): dosis menores

3. Fase aguda: ¿típico o atípico?

- PORT: indistinto pero no clozapina
- NICE: indistinto
- BAP: indistinto
- TMAP (Texas): atípico (sin unanimidad entre los expertos)

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



Guías principales sobre tratamientos con antipsicóticos en la esquizofrenia

PORT (2009), NICE (2014), TMAP (2008) y BAP (2011)

4. Dosis de fase aguda

Rangos de dosis de antipsicóticos recomendadas en guías y textos

	PORT	NICE (SPC)	TMAP	Lieberman	Castle (20)	Labatte
amisulprida		400-800			400-1.200	
aripirazol	10-30	10-15(30)	10-30	10-30	10-30	15
clozapina	300-800	200-450 (900)	300-900	150-600 (300-800)	200-900	
olanzapina	10-20	5-20	10-20 (30)	10-30	5-20	10-20
paliperidona	3-15			6-12	3-12	6
quetiapina	300-750	300-450 (800)	300-800	300-750	300-750	600
risperidona	2-8	4-6 (16)	2-6 (16)	2-8	4-6	4-6
risperidona ILL	25-75	25-50		25-50		
ziprasidona	80-160		80-160	120-160	40-160	160
clorpromazina	300-1.000		300-1.000	300-1.000		
perfenazina	12-64		16-64			
haloperidol	6-20		2-20			

PORT=Schizophrenia Patient Outcomes Research Team, NICE=National Institute for Health and Clinical Excellence, SPC=Summary of Products Characteristics (equivale a las fichas técnicas europeas), TMAP=Texas Medication Algorithm Project, ILL=inyectable de liberación lenta cada 2 semanas. Entre paréntesis dosis máximas.

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



5. Fase aguda: cuánto tiempo esperar antes de cambiar de estrategia

- PORT: sin indicaciones de este aspecto
- NICE: sin indicaciones de este aspecto
- BAP: 4 semanas con dosis óptima
- TMAO (Texas): 4 semanas con dosis óptima

6. Resistencia

- PORT. 2ª línea: un antipsicótico distinto. 3ª línea: clozapina
 - NICE. 2ª línea: un antipsicótico distinto, uno de los dos empleados ha de ser un atípico. 3ª línea: **clozapina**
 - BAP. Escéptico sobre utilidad de cambio de antipsicótico si no es clozapina
 - TMAO (Texas). 2ª línea o un atípico distinto o un típico. 3ª línea: clozapina
- PORT, NICE, BAP están de acuerdo en que no es eficaz rebasar la dosis máxima ni combinar antipsicóticos que no sean clozapina.

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA



ORGANIZA



PATROCINA



7. Prevención de recaídas:

La recomendación de todas las guías es continuar con el fármaco que fue eficaz en la fase aguda, y en cuanto a las dosis:

- PORT: equivalentes a 300-600 de clorpromazina, y aripiprazol, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona a la misma dosis que en la fase aguda.
- NICE y BAP: sin recomendaciones para este aspecto.
- TMAO (Texas): recomendación general de emplear dosis menores

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



8. *Cuándo emplear clozapina*

- **PORT**: tras haber fallado dos tratamientos antes, o en casos de **violencia u hostilidad** persistentes, o riesgo suicida persistente.
- **NICE**: tras haber fallado **dos tratamientos antes**, de los que al menos uno ha sido un atípico.
- **BAP**: en los casos de resistencia o agresividad persistente
- **TMAO (Texas)**: en primera línea en los casos de **riesgo suicida persistente**, violencia o comorbilidad de abuso de tóxicos, y en tercera línea en los casos resistentes.

En cuanto a los textos recientes, Labatte lo recomienda tras dos o más ensayos de 8-12 semanas con antipsicóticos convencionales sin respuesta (21), y Lieberman en los casos de resistencia y en los de síndrome polidipsia-hiponatremia asociado a esquizofrenia, donde es el tratamiento de elección (22).

II JORNADA
**CONTROVERSIAS EN
FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS



■ El SAS

■ Ciudadanía

■ Profesionales

■ Proveedores

Inicio > Publicaciones



Resultado de la búsqueda



Título: Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Psicosis y la Esquizofrenia. Manejo en Atención Primaria y en Salud Mental.

● Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Psicosis y la Esquizofrenia. Manejo en Atención Primaria y en Salud Mental (Guía completa). 📄 (4,3 MB)

Adaptación y
actualización guía NICE
2014

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



● Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Psicosis y la Esquizofrenia. Manejo en Atención Primaria y en Salud Mental (Guía completa).

Dosis de los antipsicóticos

La ficha técnica completa de todos los fármacos a los que se hace referencia en esta guía se puede encontrar en el *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios- AEMPS*-(<https://www.aemps.gob.es>). Los rangos de dosis recomendados que figuran en la AEMPS normalmente se han tomado de la información contenida en la ficha técnica o del resumen de las características del producto del laboratorio que lo fabrica, así como del asesoramiento de un panel externo de expertos. Se asegura así, que las recomendaciones de la ficha técnica sobre temas tales como el rango de dosis reflejen las buenas prácticas actuales ("dosis estándar"). Se define "dosis estándar" como las dosis que entran dentro del rango de probabilidades de lograr el mejor equilibrio entre la ganancia terapéutica y los efectos adversos relacionados con la dosis. Sin embargo, como hasta un tercio de las personas con esquizofrenia muestra una respuesta pobre a la medicación antipsicótica, se ha producido una tendencia a prescribir dosis más altas. Encuestas sobre las prácticas de prescripción sugieren que se siguen utilizando con frecuencia dosis de antipsicóticos que exceden los límites del British National Formulary (BNF), ya sea para un solo fármaco o para la combinación de varios antipsicóticos (Harrington et al., 2002; Lehman &

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



● Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Psicosis y la Esquizofrenia. Manejo en Atención Primaria y en Salud Mental (Guía completa).

En un intento de aumentar la rapidez y la magnitud de la respuesta se han empleado "dosis de carga" y estrategias de escalada rápida de la dosis (Kane & Marder, 1993). Los estudios han fracasado en presentar alguna ventaja para una estrategia de este tipo en términos de rapidez o del grado de la respuesta al tratamiento (Dixon et al., 1995). The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (1998) llegó a la conclusión de que no se deberían utilizar en el tratamiento de episodios agudos "dosis masivas de carga" de medicación antipsicótica, denominadas "neuroleptización rápida".

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



Tabla 7.- Antipsicóticos. Dosis máxima diaria autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, Diciembre 2014)

APIG oral		AP2G oral	
Fármaco	Dosis Máxima	Fármaco	Dosis Máxima
Clorpromazina	1000 mg/día	Amisulpride	1200 mg/día
Flupentixol (1)	18 mg/día	Aripiprazol	30 mg/día
Sulpiride	2400 mg/día	Asenapina (2)	20 mg (sublingual)
Haloperidol	20 mg/día	Clozapina	900 mg/día
Levomepromazina	1000 mg/día	Lurasidona (1)	148 mg/160 mg CLH
Periciazina	300 mg/día	Olanzapina	20 mg/día
Perfenazina	24 mg/día	Paliperidona	12 mg/día
Pimocida	20 mg/día	Quetiapina	750 mg/día
Trifluoperazina (1)	Ninguna (se sugiere 30 mg/día)	Risperidona	16 mg/día
Zuclopentixol	150 mg/día	Sertindol	24 mg/día
		Ziprasidona	160 mg/día

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



La evidencia sugiere que los pacientes que no han tomado anteriormente estos fármacos y que presentan su primer episodio de esquizofrenia, responden a dosis de fármacos antipsicóticos en el extremo inferior del rango de dosis recomendado (Cookson et al., 2002; McEvoy et al., 1991; Oosthuizen et al., 2001; Remington et al., 1998; Tauscher & Kapur, 2001).

Tabla 8.- Antipsicóticos. Dosis mínima diaria eficaz

Fármaco	Primer episodio	Varios episodios
APIG		
Clorpromazina	200 mg*	300 mg
Haloperidol	2 mg	4 mg
Sulpiride	400 mg*	800 mg
Trifluoperazina (1)	10 mg	15 mg
AP2G		
Amisulpride	400 mg*	400 mg ?
Aripiprazol	10 mg	10 mg
Asenapina (2)	10 mg*	10 mg
Lurasidona (1)	37 mg base/40 mg CLH	37 mg base/40 mg CLH
Olanzapina	5 mg	7.5 mg
Quetiapina	150 mg*	300 mg
Risperidona	2 mg	3 mg
Sertindol	No recomendado	12 mg
Ziprasidona	40 mg*	80 mg

* Estimación. Muy pocos datos disponibles.

APIG. Antipsicóticos de primera generación

AP2G. Antipsicóticos de segunda generación.

CLH. Clorhidrato

(1) Medicamento no disponible en España, pero sí en varios países europeos.

(2) En la ficha técnica en España sólo tiene aprobada la indicación para el tratamiento del episodio maniaco moderado-grave asociado al trastorno bipolar I en adultos.

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



Tabla 9.- Antipsicóticos de primera generación (APIG). Dosis equivalentes

Fármaco	Dosis equivalente (consenso)	Rango por la literatura
Clorpromazina	1000 mg/día	1200 mg/día
Flupentixol (1)	3 mg/día	2-3 mg/día
Flupentixol depot (1)	10 mg/día	10-20 mg/semana
Flufenazina	2 mg/día	1-5 mg/día
Flufenazina depot	5 mg/semana	1-12.5 mg/semana
Haloperidol	2 mg/día	1.5-5 mg/día
Haloperidol depot (1)	15 mg/semana	5-25 mg mg/semana
Perfenazina	10 mg/día	10 mg/día
Pimocida	2 mg/día	2 mg/día
Sulpiride	200 mg/día	200-300 mg/día
Trifluoperazina (1)	5 mg/día	2.5-5 mg/día
Zuclopentixol	25 mg/día	25-60 mg/día
Zuclopentixol depot	100 mg/semana	40-100 mg/semana

(1) Medicamento no disponible en España, pero sí en varios países europeos.

EQUIVALENCIA EN POTENCIA NEUROLEPTICA, QUE NO EN EFICACIA

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



Tabla 10.- Antipsicóticos de segunda generación (AP2G). Dosis equivalentes aproximadas

Fármaco	Dosis equivalente aproximada
Aripiprazol	10 mg/día
Asenapina (2)	10 mg/día
Lurasidona (1)	37 mg base/40 mg CLH
Olanzapina	7.5-10 mg/día
Paliperidona palmitato	75 mg/mes
Quetiapina	300 mg/sdía
Risperidona oral	3 mg/día
Risperidona LAI	37.5 mg/2 semanas
Sertindol	12 mg/día
Ziprasidona	40mg/día

(1) Medicamento no disponible en España, pero sí en varios países europeos.

(2) En la ficha técnica en España sólo tiene aprobada la indicación para el tratamiento del episodio maníaco moderado-grave asociado al trastorno bipolar I en adultos.

LA CLOZAPINA NO INCLUIDA YA QUE SU ACCION NO ES CLARAMENTE EQUIVALENTE A OTROS ANTIPSICOTICOS

RECAIDAS



Para las personas con diagnóstico de esquizofrenia, la probabilidad de recaída mientras toman medicación antipsicótica de manera continuada parece ser alrededor de un tercio en comparación con las que tomaban placebo (Marder & Wirshing, 2003). Un estudio con población española revela una tasa de recaída de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Los factores de riesgo para la recaída incluyen la mala adherencia al tratamiento, la presencia de síntomas persistentes de sustancias de abuso, y la presencia de síntomas de depresión (Álvarez-Jiménez et al., 2012), siendo

Suspender la medicación antipsicótica de forma brusca, aumenta de manera significativa el riesgo de recaída a largo plazo. Incluso con el cese gradual al

posterior (Viguera et al., 1997). La administración intermitente de dosificación (administrando medicación cuando aparecen los signos tempranos de recaída, característicos de la persona) también se han sugerido en el pasado como forma de minimizar los efectos secundarios a largo plazo. Sin embargo, cuando estas estrategias fueron probadas en ensayos controlados, los riesgos, sobre todo en términos de un aumento de recaídas, superaban cualquier beneficio (Dixon et al., 1995; Hirsch & Barnes, 1995; De Hert et al., 2015).

The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (1998) llegó a la conclusión de que "Las pautas de tratamiento intermitente no deberían utilizarse de forma rutinaria en lugar de las pautas de tratamiento continuo debido al aumento del riesgo de recaída o

DURATION OF THERAPY

FIRST EPISODE

- At least **ONE YEAR** after adequate symptom control.

MULTIPLE EPISODE

- At least **2-5 YEARS**.
- APA:** multiple prior episode or two episode in 5 years, **LIFELONG**.

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



CLOZAPINA, ¿Cuándo?

Clozapina

La Clozapina es un antipsicótico que se introdujo en la década de 1970. Fue retirado poco después debido al riesgo de agranulocitosis que podía ser potencialmente fatal. Sin embargo, tras una nueva investigación se mostró su eficacia en la esquizofrenia resistente al tratamiento (Kane et al., 1988). Fue reintroducida en la década de 1980, pero precisando de monitorización hematológica estrecha. Se consideró que tenía un nuevo modo de acción. Su perfil farmacológico incluye una relativamente baja afinidad por los receptores D2 y una afinidad mucho mayor para los receptores de dopamina D4, y para subtipos de receptores de la serotonina, aunque no está claro exactamente qué aspectos son los responsables de su efecto superior antipsicótico en la esquizofrenia resistente al tratamiento.

En Reino Unido, la clozapina sólo se autoriza para su uso en personas con esquizofrenia "resistente al tratamiento", definido en la ficha técnica del fármaco como "una falta de mejoría clínica satisfactoria a pesar del uso en dosis y duración adecuadas de al menos dos antipsicóticos diferentes, siendo uno de ellos un antipsicótico atípico". En España la ficha técnica indica que su uso debe limitarse a pacientes:

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la esquizofrenia resistente

Leponex está indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico.

La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria a pesar de haber

Leponex puede producir agranulocitosis. Su uso debe limitarse a pacientes:

- con esquizofrenia que no respondan o no toleren el tratamiento con antipsicóticos, o con psicosis en enfermedad de Parkinson cuando hayan fallado otros tratamientos (ver sección 4.1).
- que inicialmente presenten valores normales de leucocitos (recuento leucocitario $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$), y recuento absoluto de neutrófilos, $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$)), y
- a los que se les pueda realizar regularmente recuentos leucocitarios y recuentos absolutos de neutrófilos como se indica a continuación: semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y al menos una vez cada 4 semanas durante el tiempo que continúe el tratamiento. Los controles han de continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa del mismo (ver sección 4.4).

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



ANTIPSICOTICOS DEPOT

Tabla 14.- Antipsicóticos
inyectables de larga duración/
depot. Dosis máxima autorizada
por la Agencia Europea de
Medicamentos (EMA, 2016)

Fármaco	Dosis Máxima
Aripiprazol depot	400 mg/mes
Flupentixol depot (1)	400 mg/semana
Flufenazina depot	50 mg/semana
Haloperidol depot (1)	300 mg/cada 4 semanas
Olanzapina depot	405 mg/4 semanas
Paliperidona depot	150 mg/mes
Palmitato de Paliperidona	525 mg/3 meses
Risperidona	50 mg/cada 2 semanas
Zuclopentixol depot	600 mg/semana
(1) Medicamento no disponible en España, pero sí en varios países europeos.	

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



ANTIPSICOTICOS DEPOT

PALIPERIDONE PALMITATE monthly

39 mg palm de pali = 25 mg pali = 3 mg/d. oral.

78 mg palm de pali = 50 mg pali = 3 mg/d. oral.

117 mg palm de pali = 75 mg pali = 6 mg/d. oral.

156 mg palm de pali = 100 mg pali

236 mg palm de pali = 150 mg pali = 12 mg/d. oral.

PALIPERIDONE PALMITATE 273, 410, 546, 819 mg e/3 m.

EQUIVALENCES

- 78/month = 273 e/3m.
- 117/month = 410 e/3m.
- 156/month = 546 e/3m.
- 234/month = 819 e/3m.

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



ANTIPSICOTICOS DEPOT

Tabla 15.- Antipsicóticos inyectables de larga duración/depot. Dosis sugeridas y frecuencia

Fármaco	Lugar de la inyección	Dosis de prueba (mg)	Rango de la dosis (mg/semana)	Intervalo de la dosis (semanas)	Comentarios
Aripiprazol	Glúteo	No requerida**	300-400 mg/mensual	Mensual	No eleva la prolactina
Flupentixol decanoato (1)	Glúteo o muslo	20	50 mg cada 4 semanas a 400 mg a la semana	2-4	La dosis máxima aprobada es muy alta en relación con los otros depot
Flufenazina decanoato	Glúteo	12.5	12.5 mg cada 2 semanas a 100 mg cada 2 semanas	2-5	Alta probabilidad SEP
Haloperidol decanoato (1)	Glúteo	25*	50-300 mg cada 4 semanas	4	Alta probabilidad SEP
Olanzapina pamoato	Glúteo	No requerida**	150 cada 4 semanas a 300 mg cada 2 semanas	2-4	Riesgo de síndrome post-inyección (2)
Paliperidona palmitato	Glúteo o deltoides	No requerida**	50-150 mg mensual	Mensual	Se requiere una dosis de carga/ataque al inicio del tratamiento
Palmitato de Paliperidona trimestral	Glúteo o deltoides	No requerida**	175- 525mg/ 3 meses	Trimestral	Tto. de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos clínicamente estables con palmitato de paliperidona.
Risperidona microesferas	Deltoides o Glúteo	No requerida**	25-50 mg cada 2 semanas	2	Retraso en la liberación del fármaco 2-3 semanas
Zuclopentixol decanoato	Glúteo o muslo	100	200 mg cada 3 semanas a 600 mg a la semana	2-4	¿Ligeramente más eficaz que algunos APIG?

*Dosis de prueba no está indicada por el laboratorio que fabrica el fármaco

** Debería determinarse la tolerabilidad y la respuesta a la preparación oral antes de administrar la depot. Con respecto a la paliperidona, se puede utilizar para este objetivo risperidona oral.

(1) Medicamento no disponible en España, pero sí en varios países europeos

(2) Se ha estimado el riesgo de desarrollar el síndrome post-inyección en torno al 1,4% de los pacientes (Detke et al., 2010)

II JORNADA
CONTROVERSIAS
FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRIA



EFFECTOS
SECUNDARIOS

Tabla II.- Antipsicóticos (APIG y AP2G). Efectos adversos. Guía aproximada

Fármaco	Sedación	Ganancia peso	Acatisia	Parkinsonismo	Anti-colinérgicos	Hipotensión	Elevación Prolactina
Amisulprida	-	+	+	+	-	-	+++
Aripiprazol	-	-	+	-	-	-	-
Asenapina (2)	+	+	+	-	-	-	+
Clorpromazina	+++	++	+	++	++	+++	+++
Clozapina	+++	+++	-	-	+++	+++	-
Flupentixol (1)	+	++	++	++	++	+	+++
Flufenazina	+	+	++	+++	++	+	+++
Haloperidol	+	+	+++	+++	+	+	++
Loxapina	++	+	+	+++	+	++	+++
Lurasidona (1)	+	-	+	+	-	-	+
Olanzapina	++	+++	+	-	+	+	+
Paliperidona	+	++	+	+	+	++	+++
Perfenazina	+	+	++	+++	+	+	+++
Pimocida	+	+	+	+	+	+	+++
Quetiapina	++	++	-	-	+	++	-
Risperidona	+	++	+	+	+	++	+++
Sertindol	-	+	-	-	-	+++	-
Sulpiride	-	+	+	+	-	-	+++
Trifluoperazina (1)	+	+	+	+++	+	+	+++
Ziprasidona	+	-	+	-	-	+	+
Zuclopentixol	++	++	++	++	++	+	+++

+++ incidencia alta/gravedad, ++ moderada, + baja, - muy baja

(1) Medicamento no disponible en España, pero sí en varios países europeos.

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



Tabla 12.- Efectos de los antipsicóticos sobre el intervalo QTc

Ningún efecto	Bajo efecto	Moderado efecto	Alto efecto	Efecto desconocido
Aripiprazol*	Asenapina (2)	Amisulprida***	Cualquier antipsicótico vía intravenosa	Loxapina
Lurasidona (1)	Clozapina	Clorpromazina	Pimozida	Trifluoperazina (1)
	Flupentixol (1)	Haloperidol	Sertindol	Zuclopentixol
	Flufenazina	Levomepromazina	Cualquier antipsicótico o combinación de antipsicóticos en dosis que excedan a las recomendadas	
	Perfenazina	Melperona (1)		
	Olanzapina**	Quetiapina		
	Paliperidona	Ziprasidona		
	Risperidona			
	Sulpiride			

* Informado un caso de torsade de pointes

** Casos aislados de prolongación del intervalo QTc y tiene efectos sobre el canal iónico IKr, otros datos no sugieren efectos en el intervalo QTc

*** Frecuente torsade de pointes en sobredosis

(1) Medicamento no disponible en España, pero sí en varios países europeos.

(2) En la ficha técnica en España sólo tiene aprobada la indicación para el tratamiento del episodio maniaco moderado-grave asociado al trastorno bipolar I en adultos.

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



Tabla 13.- Efectos adversos de los antipsicóticos sobre la función sexual

Fármaco	Bajo efecto
Fenotiazinas (ej. clorpromazina)	Hiperprolactinemia y efectos anticolinérgicos. Informes de mayor tiempo para lograr el orgasmo a dosis baja. No eyaculación a dosis altas Mayor probabilidad con la tioridazina (que puede también reducir los niveles de testosterona) Se ha informado priapismo con tioridazina, clorpromazina y risperidona (probablemente debido al bloqueo de receptores alfa adrenérgicos)
Tioxantenos (ej. flupentixol*)	Pérdida deseo y anorgasmia
Haloperidol	Problemas similares a las fenotiazinas pero menos efectos anticolinérgicos Informes de disfunción sexual con una prevalencia de hasta el 70%
Olanzapina	Menor posibilidad de disfunción sexual debido a la carencia relativa de efectos sobre la prolactina Informes excepcionales de priapismo Prevalencia de la disfunción sexual comunicada de hasta >50%
Risperidona	Elevador potente de la prolactina Menos anticolinérgico Bloqueo de los receptores alfa adrenérgicos periféricos específicos que produce una incidencia de alta a moderada de problemas de eyaculación como eyaculación retrógrada Informes excepcionales de priapismo Prevalencia de la disfunción sexual comunicada de hasta 60-70%
Sulpiride/amisulprida	Potente elevador de la prolactina. Hay que señalar que el sulpiride (como principal APIG prescrito en el estudio) no fue asociado con mayor disfunción sexual que los AP2G (con capacidad variable de elevar la prolactina) en el estudio CUTLASS-I
Quetiapina	No elevación de la prolactina Posible bajo riesgo de disfunción sexual, pero los estudios son contradictorios
Clozapina	Boqueo significativo receptores alfa adrenérgicos y efectos anticolinérgicos. No efectos sobre la prolactina Probablemente menos problemas que con los APIG
Aripiprazol	No efectos sobre los receptores alfa ni sobre la prolactina. No se han comunicado efectos adversos sobre la función sexual. Mejora la función sexual al sustituir otro antipsicótico. Se han publicado casos de hipersexualidad por el aripiprazol

* Medicamento no disponible en España para el uso clínico en psiquiatría

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA



ANTISICOTICOS DE PRIMERA GENERACION.COMPARATIVA EA

ORGANIZA

PATROCINA

	SEDATION	ANTICHOL	EPS	HYPOTENSION
CHLORPORMAZINE	HIGH	HIGH	LOW	IM- <u>high</u> PO- <u>moderate</u>
FLUPHENAZINE	LOW	LOW	VERY HIGH	LOW
HALOPERIDOL	VERY LOW	VERY LOW	VERY HIGH	LOW
LOXAPINE	MODERATE	LOW	MODERATE	MODERATE
PERPHENAZINE	LOW	LOW	HIGH	LOW
PIMOZIDE	LOW	LOW	HIGH	VERY LOW
THIORIDAZINE	HIGH	HIGH	LOW	HIGH
THIOTHIXENE	LOW	LOW	HIGH	LOW
TRIFLUOPERAZINE	LOW	LOW	HIGH	LOW

■ ADVERSE EFFECT MONITORING *For both FGAs and SGAs*



ASSESSMENT	BASELINE	FOLLOW-UP
VITAL SIGNS	Pulse, BP, T^a	- BP: at 4w. 12w. Annually. - Pulse, BP, T^a: as clinically indicated.
BODY WEIGHT and HEIGHT	BW, H, BMI, <u>waist circumference.</u> Peso, talla, IMC, perímetro abdominal	- BMI: e/visit for 6m. At 4w. 8w. 12w. Quarterly. - WC: annually.
HEMATOLOGY	CBC	CBC: at 4w. 12w. Annually.
BLOOD CHEMISTRIES	- Electrolytes - Renal, liver, thyroid function test.	Annually. - If clinically indicated.
INFECTIOUS DISEASE	RPR, hepatitis C, HIV	If clinically indicated.
PREGNANCY	Childbearing potential	If clinically indicated.
TOXICOLOGY	If clinically indicated.	If clinically indicated.
IMAGING	EEG, brain imaging if clinically indicated.	If clinically indicated.
DIABETES	- Screen for risk factors - FBG - Hemoglobin A1C	- FBG or Hb1A: at 4m. and annually. - Risk patient may required more frequent monitoring (eg:m.)
HYPERLIPIDEMIA	Lipid panel (colesterol, LDL, HDL, TG)	- At 12 w. and e/5 years. - Risk patient may required more frequent monitoring (eg:m.)

II JORNADA
**CONTROVERSIAS EN
 FARMACIA
 NEUROPSIQUIÁTRICA**

■ **ADVERSE EFFECT MONITORING** *For both FGAs and SGAs*



ASSESSMENT	BASELINE	FOLLOW-UP
QTc PROLONGATION	- ECG and SERUM POTASSIUM ✓ <i>High risk med.</i> ✓ <i>Mod risk med, if cardiac risk factors.</i>	ANNUALLY. WHEN: <u>change in dose of high or mod risk med to cause QTc prol or med are added</u>
HYPERPROLACTINEMIA	SCREEN FOR SYMPTOMS ✓ <i>Women: amenorrhea.</i> ✓ <i>Men: ejaculatory or erectil dysfunction.</i> ✓ <i>Both: galactorrea, decrease libido.</i> PROLACTIN LEVELS <u>if clinically indicated.</u>	SYMPTOMS ✓ <u>each visit for the first 12 w.</u> ✓ ANNUALLY <u>if AP that increase prolactine.</u> PROLACTIN LEVELS <u>if clinically indicated.</u>
EPS	<u>Assess:</u> ✓ <u>rigidity, tremor, akathisia.</u>	<u>Acute phase: e/1-2w</u> <u>Stable phase: each visit</u>
TD	AIMS or similar.	AIMS: ✓ FGAs: <u>e/6m</u> ✓ SGAs: <u>e/12m</u>
CATARACTS	Regular <u>ocular exam.</u>	<40y. <u>e/2y.</u> >40y. <u>e/1y</u> - High risk: <u>e/6m.</u>
MYOCARDITIS(Clozapine)	<u>Sign/symptoms</u>	
PERSONAL/FAMILY HISTORY	<u>Screen</u>	ANNUALLY

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



CLOZAPINA.MONITORIZACION RECUENTO SANGUINEO SERIE BLANCA

SEGÚN FICHA TECNICA ESPAÑA:

- SEMANALMENTE DURANTE 18 SEMANAS
- LUEGO MENSUAL Y HASTA CUATRO SEMANAS TRAS INTERUMPIR TRATAMIENTO

CONTRAINDICACIONES CLOZAPINA:

-Enfermedad mieloproliferativa; **EPILEPSIA** no controlada,ileo paralitico, depresión severa del SNC,concomitante con otros fcos que provoquen agranulocitosis



INTERACCIONES

Interacting Medication	Effect
CYP1A2 inhibitors Ciprofloxacin, Fluvoxamine	Increases the levels/effects of asenapine , clozapine , olanzapine
CYP1A2 inducers CBZ, smoking cigarettes	Decreases the level/effects of asenapine , clozapine , olanzapine
CYP2D6 inhibitors Fluoxetine, Haloperidol, Paroxetine	Increases the levels/effects of aripiprazole , brexpiprazole , iloperidone , quetiapine , risperidone
CYP3A4 inhibitors Fluconazole, Ketoconazole	Increases the levels/effects of aripiprazole , brexpiprazole , cariprazine , iloperidone , lurasidone , quetiapine
CYP3A4 inducers CBZ, OCBZ	Decreases the levels/effects of aripiprazole , brexpiprazole , cariprazine , lurasidone

II JORNADA
**CONTROVERSIAS EN
FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**



INTERACCIONES

	CYP1A2	CYP3A4	CYP2D6
			Tener en cuenta variación genética: metabolizadores ultrarrápidos y lentos
Sustrato	Asenapina, Clozapina, Olanzapina, Haloperidol, Fenotiacinas,	Aripiprazol, Brexpiprazol, cariprazina, loperidona, Lusaridona, Quetiapina, Ziprasidona, Risperidona, Paliperidona	Aripiprazol, Brexpiprazol, loperidona, Quetiapina, Risperidona, Haloperidol, Zuclopentixol, Perfenacina,
Inductores	CARBAMACEPINA, TABACO, FENITOINA, OMEPRAZOL	CARBAMACEPINA, FENITOINA, ESTEROIDES	CARBAMACEPINA, FENITOINA, HIERBA DE S JUAN, ESTEROIDES
Inhibidores	Cafeína, Fluvoxamina, Ciprofloxacino, Norfloxacino	Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina (dosis altas), Zumo de pomelo, Eritromicina, claritromicina, Ketoconazol	fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, Bupropion, Duloxetina

II JORNADA
**CONTROVERSIAS EN
FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**

INTERACCIONES



Manejo clínico de interacciones frecuentes con antipsicóticos

(Brett A English, Curr Psychiatry Rep 2012; 14:376-90)

Sustrato	Interaccion	Mecanismo	Consecuencia
FGA (haloperidol, fenotiacinas)	Fluoxetine Fluvoxamina	CYP2D6 (-) CYP1A2 (-)	Riesgo EPS
	Habito fumar	CYP1A2 (+)	+ Síntomas
SGA (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina)	Fluvoxamina Fluoxetina Ketoconazol	CYP1A2 (-) CYP2D6 (-) CYP3A4(-)	Nivel de clozapina Cambio de ISRS
	Habito de fumar	CYP1A2(+)	+ Síntomas
	Antidiabéticos orales Hipolipemiantes	PD PD	Ajuste de dosis para adecuado control niveles bioquímicos

II JORNADA

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

ORGANIZA



PATROCINA



PONIENDOLE CARA A LA ESQUIZOFRENIA

