



# **GRADO EN ENFERMERÍA**

Trabajo Fin de Grado

## **ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Y ATÍPICOS EN LA ESQUIZOFRENIA**

Estudiante: JAVIER RUANO SANZ

Tutelado por: ISABEL CARRERO AYUSO

Soria, 12 de junio de 2015

## Índice de abreviaturas

- AP1G: antipsicóticos de primera generación.
- AP2G: antipsicóticos de segunda generación.
- BAP: *British Association for Psychopharmacology*.
- CATIE: *Clinical Antipsychotic Trial for Intervention Effectiveness*.
- EKG: electrocardiograma.
- IM (vía): intramuscular.
- NHS: *National Health Service*.
- NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*.
- NIMH: *National Institute Mental Health*.
- OMS: Organización mundial de la salud.
- PORT: *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team*.
- SEP: síntomas extrapiramidales.
- TMAP: *Texas Medication Algorithm Project*.



## ÍNDICE

|   |                |
|---|----------------|
| <b>1- Resumen.....</b>  | <b>pág. 5</b>  |
| <b>2- Justificación.....</b>                                      | <b>pág. 6</b>  |
| <b>3- Introducción.....</b>                                       | <b>pág. 7</b>  |
| <b>3.1- Definición de esquizofrenia.....</b>                      | <b>pág. 7</b>  |
| <b>3.2- Historia de esquizofrenia.....</b>                        | <b>pág. 8</b>  |
| <b>3.3- Concepto e inicio de antipsicóticos.....</b>              | <b>pág. 10</b> |
| <b>3.4- Epidemiología.....</b>                                    | <b>pág. 10</b> |
| <b>3.5- Subtipos de esquizofrenia.....</b>                        | <b>pág. 11</b> |
| <b>3.6- Características clínicas de la esquizofrenia.....</b>     | <b>pág. 11</b> |
| <b>3.6.1- Síntomas positivos.....</b>                             | <b>pág. 12</b> |
| <b>3.6.2- Síntomas negativos.....</b>                             | <b>pág. 14</b> |
| <b>3.6.3- Síntomas de desorganización.....</b>                    | <b>pág. 15</b> |
| <b>3.7- Clasificación de los antipsicóticos.....</b>              | <b>pág. 16</b> |
| <b>3.8- Neurotransmisores implicados en la esquizofrenia.....</b> | <b>pág. 22</b> |
| <b>3.8.1- Dopamina.....</b>                                       | <b>pág. 22</b> |
| <b>3.8.2- Serotonina.....</b>                                     | <b>pág. 23</b> |
| <b>3.8.3- Glutamato.....</b>                                      | <b>pág. 23</b> |

|   |                |
|---|----------------|
| <b>4- Objetivos.....</b>  | <b>pág. 24</b> |
| <b>5- Material y métodos.....</b>   | <b>pág. 24</b> |
| <b>6- Resultados y discusión.....</b>                                       | <b>pág. 26</b> |
| <b>6.1- Efectos adversos de los antipsicóticos.....</b>                     | <b>pág. 26</b> |
| <b>6.2- Ventajas y desventajas de la combinación de antipsicóticos.....</b> | <b>pág. 29</b> |
| <b>6.3- Factores económicos.....</b>  | <b>pág. 30</b> |
| <b>6.4- Análisis para la elección de antipsicóticos.....</b>                | <b>pág. 31</b> |
| <b>6.5- Ventajas y desventajas de la vía oral frente a la DEPOT.....</b>    | <b>pág. 34</b> |
| <b>6.6- Factor metabólico en los antipsicóticos atípicos.....</b>           | <b>pág. 35</b> |
| <b>6.7- Discusión.....</b>  | <b>pag. 36</b> |
| <b>7- Conclusiones.....</b>   | <b>pág. 38</b> |
| <b>8- Bibliografía.....</b>   | <b>pág. 39</b> |

## **ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS**

|  |                |
|--|----------------|
| <b>Figura 1- Síntomas clínicos de la esquizofrenia.....</b>  | <b>pág. 12</b> |
| <b>Figura 2- Vías del sistema nervioso.....</b>  | <b>pág. 22</b> |
| <b>Figura 3- Porcentajes de utilización y costes de antipsicóticos de primera y segunda generación en el año 2001.....</b> | <b>pág. 31</b> |
| <b>Figura 4- Costes de los antipsicóticos.....</b>   | <b>pág. 31</b> |
| <b>Tabla 1- Subtipos de esquizofrenia.....</b>   | <b>pág. 11</b> |
| <b>Tabla 2- Antipsicóticos más utilizados en España.....</b>   | <b>pág. 17</b> |
| <b>Tabla 3- Bloqueo de neurotransmisores de los AP2G.....</b>  | <b>pág. 23</b> |
| <b>Tabla 4- Antipsicóticos atípicos y su relación con el aumento de peso y aparición de síndrome metabólico.....</b>       | <b>pág. 36</b> |

## 1- RESUMEN.

La esquizofrenia es la principal patología en salud mental y los antipsicóticos que, a su vez, se pueden clasificar según orden de aparición en antipsicóticos de primera y de segunda generación, se consideran el tratamiento de elección para revertir los síntomas de esta enfermedad. El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer la evolución histórica de este grupo de fármacos así como averiguar los efectos adversos que tienen en los pacientes con esquizofrenia.

Los antipsicóticos de primera generación poseen una alta eficacia para minimizar los síntomas positivos de la enfermedad aunque tienen importantes efectos extrapiramidales como son la aparición de acatisia, discinesia tardía o distonías agudas, mientras que los antipsicóticos de segunda generación actúan tanto sobre los síntomas positivos como ante los síntomas negativos de la esquizofrenia minimizando además los efectos extrapiramidales, en contrapartida, con ellos aparecen síntomas metabólicos como aumento de peso, hiperglucemias o alteraciones en los niveles sanguíneos.

Para elaborar este trabajo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica utilizando como herramienta diferentes bases de datos como SciELO, Dialnet o revistas científicas como Revista de Psiquiatría y Salud Mental o Psiquiatría Biológica.

Los resultados expuestos indicaron que el consumo de antipsicóticos típicos y atípicos es similar, pero que el coste es sensiblemente más alto en los atípicos que en los típicos, también que la dosis a utilizar en antipsicóticos convencionales es fundamental para disminuir la aparición de síntomas extrapiramidales respecto a los antipsicóticos atípicos, así como que la administración de fármacos mediante la forma DEPOT es más eficaz que la administración vía oral puesto que existe más adherencia al tratamiento farmacológico y menor tasa de abandono.

**Palabras clave:** Esquizofrenia, antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos, síntomas extrapiramidales, síntomas metabólicos.

## **2- JUSTIFICACIÓN.**

La salud mental es una rama específica dentro de la Enfermería y como tal tiene unas funciones y unos cuidados que le diferencian del resto de la profesión. Hace décadas, a los pacientes con patología mental se les encerraba en los centros psiquiátricos como medida de prevención ante los impulsos descontrolados que pudiesen originar frente al entorno.

Con los años ha ido evolucionando la ciencia en cuanto a la salud mental, principalmente en el ámbito de la farmacología que ha hecho posible controlar los actos impulsivos del paciente psiquiátrico. La esquizofrenia es la patología que mejor resume los principales síntomas que puede padecer el paciente psiquiátrico.

A la implantación de una serie de fármacos, los antipsicóticos típicos o de primera generación (AP1G), aparecidos en la década de los 50, los cuales tuvieron una gran respuesta farmacológica aunque no exenta de efectos secundarios, les ha acompañado una segunda aparición de fármacos, los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (AP2G), en los años 80-90 que han supuesto una pequeña revolución, ya que a la adecuada respuesta farmacológica que tienen se le suma el hecho de que los efectos adversos han quedado minimizados.

La elección del tema del trabajo de fin de grado viene motivada por el gran interés de la salud mental en Enfermería. Teniendo como base que la esquizofrenia es la anomalía más frecuente en cuanto a salud mental, se ha querido indagar sobre su tratamiento farmacológico en función de las dos fases de antipsicóticos en cuanto a su aparición: los típicos y los atípicos, o AP1G y AP2G.

### **3- INTRODUCCIÓN.**

Durante mucho tiempo los problemas mentales han estado estigmatizados por la sociedad y para gran parte de ella aún siguen siendo un tema tabú. De entre los problemas mentales más comunes, la esquizofrenia es la enfermedad que mejor representa el miedo de la sociedad hacia las personas que lo padecen.

El término esquizofrenia suele ir asociado a “peligro”. Por ello, desde hace décadas a las personas diagnosticadas con esquizofrenia se les ingresaba en los hospitales psiquiátricos como prevención ante la posibilidad de ciertos riesgos sociales; pero ese miedo no siempre estaba justificado, ya que si en ocasiones las personas con esquizofrenia llegaban a realizar agresiones era porque quizá no estaban ni diagnosticadas ni tratadas. También es importante considerar la repercusión que se produce a través de los medios de comunicación cuando tiene lugar un homicidio por parte de un paciente esquizofrénico y se transmite la imagen de “loco peligroso” aunque también haya múltiples casos de homicidios llevados a cabo por personas que, aparentemente, son mentalmente equilibradas. (1)

Afortunadamente, un adecuado diagnóstico y un seguimiento constante del tratamiento (basado en el uso de antipsicóticos) de los pacientes esquizofrénicos han hecho que se reduzca la aparición de actitudes violentas y la consecuente sensación de peligro para el entorno. (1)

#### **3.1- Definición de esquizofrenia.**

La palabra “esquizofrenia” procede del griego: σχίζειν, “escindir”, y φρήν, “inteligencia” (DRAE).

Según la nota descriptiva N.º 397 (octubre de 2014) de la OMS, “la esquizofrenia se caracteriza por una distorsión del pensamiento, las percepciones, las emociones, el lenguaje, la conciencia de sí mismo y la conducta. Algunas de las experiencias más comunes son el hecho de oír voces y los delirios”. (2)

En general, en la esquizofrenia se conservan tanto la claridad de la conciencia como la capacidad intelectual, aunque con el paso del tiempo pueden presentarse déficits cognoscitivos.

El enfermo cree que sus pensamientos, sentimientos y actos más íntimos son conocidos o compartidos por otros, y pueden presentarse ideas delirantes en los actos y pensamientos del individuo afectado.

Como indica la nota de la OMS, son frecuentes las alucinaciones, especialmente las auditivas, pero también suelen presentarse otros trastornos de la percepción: los colores pueden parecer excesivamente vívidos y detalles irrelevantes de hechos cotidianos pueden parecer más importantes que la situación u objeto principal.

En la esquizofrenia el pensamiento se vuelve más vago, elíptico, oscuro, y su expresión verbal es a veces incomprensible. Las características de la afectividad de las personas afectadas son: la superficialidad, su carácter caprichoso y la incongruencia. La ambivalencia y el trastorno de la voluntad se manifiestan como inercia, negativismo o estupor. Pueden presentarse también síntomas catatónicos. (3)

Además, la OMS nos indica que “las personas con esquizofrenia tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana que el conjunto de la población”. Esto se debe por lo general a enfermedades físicas, como enfermedades cardiovasculares, metabólicas e infecciosas. (2)

### **3.2- Historia de la esquizofrenia.**

El término esquizofrenia debe su inicio a varios médicos-psiquiatras que percibieron ciertos síntomas en determinados individuos con pérdida de sus facultades intelectuales a unas edades en las que se debe tener plenitud de facultades y este conjunto de síntomas daba lugar a una misma patología que posteriormente denominaron *esquizofrenia*.

El primer autor que observó los síntomas característicos fue el alemán Emil Kraepelin que, en 1899, los denominó “demencia precoz”, una denominación que fue seguida de cierta controversia puesto que a mediados del s.XIX el psiquiatra Benedict Augustin Morel diagnosticó a una serie de jóvenes que se caracterizaban por tener una serie de actitudes cuyo cuadro evolucionaba de manera rápida hacia la pérdida irreversible de facultades intelectuales y, por consiguiente, hacia la demencia dentro de lo que denominó “*Démence Stupide*”.

Posteriormente, el propio Kraepelin diferenció dos formas por las que se puede desarrollar la demencia precoz: la progresiva, que evolucionaba hacia un deterioro irreversible, y otra menos drástica que cursaba con brotes y en la que no se llegaría a la pérdida mental total. Kraepelin incluyó dentro del cuadro de síntomas que daba lugar a la demencia precoz un deterioro afectivo que se caracterizaba por apatía, indiferencia y desorganización del pensamiento a lo que se suman síntomas accesorios como ideas delirantes y alucinaciones.

Por otra parte, el psiquiatra suizo Eugen Bleuler publicó en 1911 su obra *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien* en la que introducía una evolución respecto a la denominación “demencia precoz” de Kraepelin indicando que se producía la “disgregación” de diversas capacidades mentales y donde dejaba un poco de lado la evolución de los aspectos más clínicos para centrarse sobre todo en la interpretación psicopatológica (“escisión del yo”). (4)

Con el paso del tiempo, Bleuler dio un paso atrás respecto a su obra en la que aseguraba que la esquizofrenia era un grupo de trastornos y no una única enfermedad como aseguraba Kraepelin.

Bleuler clasificó los síntomas del trastorno en dos categorías principales:

- *Síntomas fundamentales* que indican el proceso específico subyacente a la esquizofrenia (las cuatro “A”):
  - Trastorno asociativo: trastorno del pensamiento.
  - Trastorno afectivo: afectividad plana, amortiguada, inapropiada o incongruente con el pensamiento o la situación.
  - Autismo: desarraigo de la realidad externa y retraimiento en fantasías.
  - Ambivalencia: existencia simultánea de sentimientos, pensamientos y deseos opuestos.
- *Síntomas accesorios*, o síntomas presentes frecuentemente pero no específicos de la esquizofrenia ni diagnósticos de ella, incluyendo alucinaciones, delirios y adopción de posturas catatónicas. (5)

El último autor que forma parte de la historia de la esquizofrenia es Kurt Schneider, que en 1950, en su obra “Psicopatología clínica”, desarrollaba una serie de síntomas con rasgos comunes que consistían en la pérdida de los límites del yo (trastornos del yo). (4).

### **3.3 -Concepto e inicio de los antipsicóticos.**

Los antipsicóticos forman parte de un grupo de medicamentos muy eficaces para el tratamiento de los episodios psicóticos. En un principio se les denominó “neurolépticos” o “tranquilizadores mayores” pero esa denominación solo es correcta para los antipsicóticos de primera generación, como el Haloperidol<sup>®</sup>, por lo que es más correcto el término *antipsicótico*.

Los primeros agentes que demostraron ser eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia fueron las Fenotiazinas, que actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos D2, siendo efectivos para el tratamiento de los síntomas positivos de la enfermedad aunque tienen un efecto limitado sobre los síntomas negativos, cognitivos o afectivos, que en algunos casos pueden ser agravados, debido a la aparición de síntomas extrapiramidales (SEP), (6) un conjunto de signos y síntomas que se caracterizan por alteraciones del tono muscular, postura y aparición de movimientos involuntarios.

Los antipsicóticos atípicos o de segunda generación (clozapina, olanzapina o risperidona) ofrecen algunos beneficios cognitivos, quizás derivados de su acción de bloqueo simultáneo de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, siendo eficaces tanto en los síntomas positivos como en los negativos además de asociarse con menor aparición de SEP. (7)

### **3.4- Epidemiología.**

En cuanto a la esquizofrenia, según la OMS afecta a 52 millones de personas en el mundo, estimándose en unos 300000 el número de pacientes en España. Cada año se diagnostican de 15 a 30 nuevos casos por cada 100000 habitantes lo que supone de 6000-12000 nuevos casos anuales en nuestro país. (8)

Respecto a la incidencia de la enfermedad, es algo superior en los hombres respecto a las mujeres. La enfermedad suele aparecer en jóvenes de 15-30 años de edad siendo su inicio más temprano en los varones su inicio. Este inicio precoz se asocia a una mayor carga genética, peor evolución y mayor deterioro.

Existe un peor pronóstico de esta enfermedad para el género masculino debido en gran parte a una peor respuesta del tratamiento farmacológico.

Por otra parte, se asocia una mayor incidencia en la aparición de esta patología en las ciudades siendo más común en barrios con menos recursos y con población inmigrante. (9).

### 3.5- Subtipos de esquizofrenia.

El hecho de que la esquizofrenia sea considerada un conjunto de trastornos con una sintomatología variada, con una evolución que no se manifiesta de la misma forma y con una respuesta al tratamiento diferente ha derivado en una clasificación para los diferentes subtipos de esquizofrenia que se muestran en la Tabla 1:

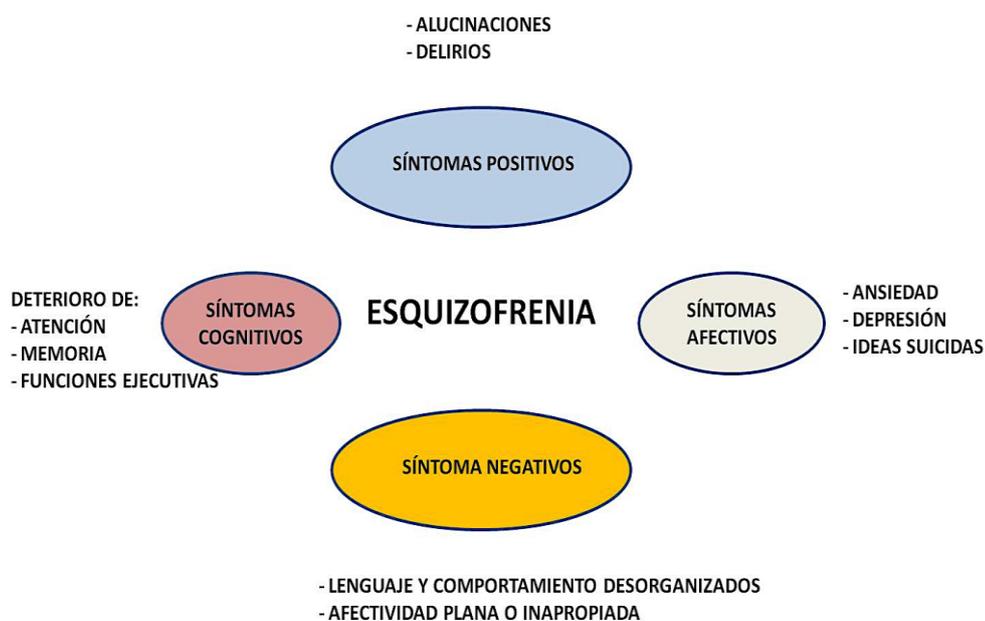
**TABLA 1- Subtipos de esquizofrenia. (9)**

| <b>SUBTIPO</b>        | <b>CARACTERÍSTICAS PREDOMINANTES</b>   |
|-----------------------|--|
| <b>PARANOIDE</b>      | Es la más frecuente.<br>Predominan las ideas delirantes de tipo paranoide.<br>Alucinaciones con predominio de las auditivas.     |
| <b>HEBEFRÉNICA</b>    | Presentan un mal pronóstico.<br>Presencia de síntomas negativos.<br>Afectividad inadecuada.                                      |
| <b>CATATÓNICA</b>     | Predominio de trastornos psicomotores graves.  |
| <b>INDIFERENCIADA</b> | Sus síntomas no son encuadrables en ninguno de los subtipos.   |
| <b>SIMPLE</b>         | Habitualmente solo presenta síntomas negativos.<br>No suele presentar alucinaciones ni delirios.<br>Comportamiento extravagante. |

### 3.6- Características clínicas de la esquizofrenia

Los pacientes que padecen esquizofrenia suelen presentar una serie de síntomas que se engloban en tres grupos como son síntomas positivos, síntomas negativos y síntomas de desorganización.

Los pacientes pueden presentar síntomas de una o de varias de estas categorías, por lo que algunos autores han considerado la idea de concebir estos síndromes como elementos representativos de diferentes dimensiones psicopatológicas, más que subtipos exclusivos de la esquizofrenia. En la Figura 1 se presentan los síntomas de la esquizofrenia acompañado de sus principales características.



**FIGURA 1- Síntomas clínicos de la esquizofrenia. (10)**

### 3.6.1- Síntomas positivos.

Son aquellos síntomas en los que las funciones normales se encuentran exageradas por parte de la persona. Estos síntomas resaltan de mayor manera que los síntomas negativos y tienen mejor respuesta al tratamiento farmacológico además de tener buen pronóstico respecto a los síntomas negativos. Los principales síntomas son:

- Ideas delirantes:

Una idea delirante implica un deterioro de la capacidad para hacer inferencias lógicas, es decir, para llegar a conclusiones a partir de la observación del entorno de la persona o de sí misma.

Se pueden establecer siete características para definir el delirio, aunque ninguna puede que sea necesaria para cumplir el requisito:

- El desequilibrio entre la evidencia o las razones a favor y en contra es tan claro que las demás personas considerarían esta creencia absurda.

- La creencia no es compartida por los demás.
- La creencia es mantenida con convicción.
- La persona se preocupa con la creencia o se implica emocionalmente con ella.
- La creencia conlleva referencia a la persona.
- La creencia es fuente de malestar subjetivo o interfiere en el funcionamiento social o laboral de la persona.
- La persona no realiza esfuerzos para evitarla o resistirse a ella. (11)

- Alucinaciones:

Las alucinaciones más frecuentes entre los esquizofrénicos son las de tipo auditivo, en las que el paciente oye voces, mensajes o ruidos que se dirigen hacia él o bien voces que hablan entre ellas. Estas voces suelen emitir mensajes negativos hacia la persona ya sea juzgando, criticando o incluso amenazando a la persona.

En cuanto a las alucinaciones de tipo visual, la persona detecta imágenes (formas o colores) que no se acercan a la realidad observando la mayoría de las veces figuras que pueden ser complejas como pueden ser personas.

Respecto a las alucinaciones olfatorias se caracterizan por olores desagradables.

De todos modos, la alucinación más frecuente es la de tipo auditivo.

La fase más peligrosa dentro de las alucinaciones es aquella que recibe órdenes la persona, o sea que es auditiva, que pueden llevar a realizar actos nocivos que pueden poner en peligro al entorno. (11)

- Síntomas motores o comportamiento catatónico:

Las alteraciones motoras son los síntomas que caracterizan al subtipo catatónico, aunque pueden predominar en todos los subtipos. Entre los síntomas motores más comunes destacan:

- Estados estuporosos: el paciente permanece paralizado, sin hablar y aislado del mundo externo.
- Inhibición o agitación psicomotriz.
- Catalepsia o inmovilidad: donde el paciente puede permanecer en posiciones inverosímiles acompañadas de flexibilidad cérea.
- Manierismos: exageración de los movimientos intencionales.
- Ecopraxia: la persona repite movimientos que acaba de realizar otra persona.

- Negativismo: actitud de oposición ante cualquier movimiento que se le ordena. (11)

En estos síntomas se puede incluir también cambios en el vestido y en la apariencia, la conducta social y sexual, la conducta agresiva o agitada y también la conducta repetitiva. (11)

### 3.6.2- Síntomas negativos.

Son aquellos síntomas que reflejan una pérdida de las funciones normales. Están relacionados con funciones que se van deteriorando lentamente, con peor respuesta al tratamiento farmacológico y un importante predominio en el cuadro clínico del paciente que indica un peor pronóstico.

- La Alogía:

Se basa en una alteración del pensamiento por parte de la persona, con una pobreza en el lenguaje significativa, ya que en una conversación puede existir falta de contenido puesto que solo contestará con respuestas muy breves y en ocasiones se limitará a emitir monosílabos.

También pueden producirse bloqueos en mitad de la conversación dejando el mensaje a medias y dándolo por concluido y suele producirse un periodo más largo de lo habitual a la hora de responder en la conversación pareciendo distante con la otra persona. (11)

- La Abulia-apatía:

Se manifiesta por una falta de iniciativa a la hora de realizar cualquier actividad, evidenciándose una falta de energía y de motivación en cualquier tarea que se le presente en la vida diaria. Suele tener inclinación por realizar acciones sedentarias dejando de lado las actividades que exijan un mínimo de esfuerzo y movimiento. Esta falta de motivación por la actividad puede terminar en un mayor deterioro de la persona y en su propio aislamiento. Este deterioro puede notarse en la vida diaria con una falta de auto-higiene y por utilizar a menudo las mismas prendas sin importar el estado de las mismas (manchas, rotos...). (11)

- La Anhedonia:  
Se produce una clara falta de interés a la hora de realizar una serie de actividades que anteriormente se tenían como afición y, por ello, habrá falta de disfrute ante las mismas.  
Debido a esto, se produce también un aislamiento social ya que, ese desinterés por aficiones que se compartían con otras personas hace que el individuo se encierre más en su mundo dejando de lado las relaciones sociales.
- El Aplanamiento afectivo o embotamiento:  
Se manifiesta con una disminución en las reacciones emocionales frente a los estímulos, con lo que la persona presenta un déficit para expresarse emocionalmente. Todo esto puede observarse en una conversación ante la falta de gestos, miradas y en definitiva pobreza en la comunicación no verbal. (11)

### 3.6.3- Síntomas de desorganización.

Dentro de los síntomas de desorganización se incluirían los síntomas de lenguaje desorganizado, el comportamiento desorganizado o extraño y el afecto inapropiado.

- Lenguaje desorganizado o trastorno formal del pensamiento:

Dentro de este tipo de trastornos se incluyen:

- *Descarrilamiento o fuga de ideas*, en el que la persona va pasando de una frase a otra sin que exista enlace entre las mismas.
- *Tangencialidad*, donde el paciente responde a las preguntas de manera indirecta y el significado es irrelevante.
- *Circunstancialidad*, en la que el paciente ofrece una respuesta indirecta y le cuesta alcanzar la idea final, entreteniéndose en detalles que carecen de relevancia.
- *Esquizoafasia o incoherencia*, donde se produce una alteración en la construcción de las frases haciendo que el lenguaje carezca de comprensión denominado esto “ensalada de palabras”.
- *Ilogicidad*, donde las conclusiones elaboradas por la persona son ilógicas, bien por inferencias falsas o porque se parte de premisas falsas.
- *Neologismos*, donde el paciente crea una palabra nueva a la que da significado.

- *Taquilalia*, donde el paciente recita las frases con demasiada rapidez utilizando muchas palabras y no entendiéndose en ocasiones lo que quiere expresar.
  - *Asíndesis*, donde la persona deja de expresar el mensaje que está transmitiendo cambiando de tema en función de algún determinado estímulo externo.
  - *Asociaciones fonéticas*, donde los sonidos (más que el significado) gobiernan en la elección de las palabras. (11)
- **Comportamiento desorganizado:**
- El comportamiento extraño suele ser habitual en pacientes con esquizofrenia de tipo desorganizada o catatónica, aunque no es específico de la esquizofrenia. Esta conducta desorganizada puede ser consecuencia de las alucinaciones. Existe cierta relación, entre violencia y esquizofrenia aunque en gran parte se debe al abuso de sustancias por parte de personas que sufren esquizofrenia. Los pacientes que tienen estos tipos de conducta presentan comportamientos caracterizados por falta de lógica y debido a ello, tienen dificultad para realizar actividades de la vida diaria por la desorganización de sus acciones. (11)
- **Afecto inapropiado:**
- Los pacientes que presentan este síntoma pueden tener manifestaciones afectivas incongruentes en las que la emoción que se expresa no está relacionada con la situación en la que se encuentran. Una respuesta emocional inapropiada que puede presentarse en la esquizofrenia es el surgimiento de sentimientos de ira repentinos, impredecibles y aparentemente inexplicables. (11)

### 3.7- Clasificación de los antipsicóticos

El cumplimiento de la terapia farmacológica es vital para el seguimiento de la enfermedad y para el control de los síntomas ya sean estos positivos o negativos. Los antipsicóticos abarcan una lista importante de síntomas para el control de la enfermedad, pero la clave está en encontrar el antipsicótico adecuado para el control de los síntomas en cada paciente y sobre todo detectar la dosis adecuada en cada tratamiento individualizado.

En la Tabla 2 se muestran los antipsicóticos más utilizados en España, ya sean AP1G o AP2G, con las dosis más comunes, presentaciones y nombre comercial.

**TABLA 2- Antipsicóticos más utilizados en España. (6)**

| Grupo farmacológico     | Fármaco       | Nombre comercial         | Dosis mg/día<br>Medias v.o.                      | Presentaciones  |
|-------------------------|---------------|--------------------------|--|---|
| Fenotiazinas            | Clorpromazina | Largactil®               | 300-800  | Compr.de 25,100 mg<br>Gotas, 1 gota= 1 mg<br>Viales IM, 5ml de 25 mg                                |
|                         | Perfenazina   | Decentán®                | 12-24  | Compr. de 8 mg  |
|                         | Levopromazina | Sinogán®                 | 50-300   | Compr. de 25, 100 mg<br>Gotas 1g= 1 mg<br>Viales IM. 25 mg  |
| Butirofenonas           | Haloperidol   | Haloperidol®             | 5-25   | Compr. 10 mg<br>Gotas 10g= 1 mg<br>Viales IM. 25 mg   |
| Tioxantenos             | Zuclopentixol | Cisordinol®<br>Clopixol® | 25-150   | Compr. de 25 mg<br>Acufase (acetato), viales<br>de 50 mg<br>Depot (decanoato), viales<br>1ml, 200mg |
| Dibenzodiazepina        | Clozapina     | Leponex®                 | 100-700  | Compr. de 25 y 100 mg   |
| Tienobenzodiazepina     | Olanzapina    | Ziprexa®                 | 5-30   | Compr. de 5-7.5-10 mg<br>Viales IM. 10 mg   |
|                         |               | Zypadhera®               | 210-405  | Viales 210-300-405 mg   |
| Benzamidas              | Amisulprida   | Solian®                  | 600-1200<br>(sént. pos)<br>25-200<br>(sént. neg) | Compr. de 100, 200, y<br>400 mg   |
| Dibenzotiazepina        | Quetiapina    | Seroquel®                | 500-1000   | Compr. 25-50-100-200-<br>300 y 400 mg   |
| Benzotiazolilpiperazina | Ziprasidona   | Zeldox®                  | 80-160   | Compr. 20-40-60-80 mg<br>Viales IM. 20 mg   |
| Dihidroquinolona        | Aripiprazol   | Abilify®                 | 15-30  | Compr. 10 mg<br>Viales IM. 9,75 mg  |
| Fenilindol              | Sertindol     | Serdolect®               | 12-20  | Compr. 4-12-16-20 mg  |
| Benzisoxasol            | Risperidona   | Risperdal®               | 2-8  | Compr. de 1-3 y 6 mg<br>Solución 1 mg = 1 ml  |

(Abreviaturas: v.o., vía oral; compr, comprimido; IM, intramuscular; sínt.pos., síntomas positivos; sínt. neg., síntomas negativos)

Los antipsicóticos se clasifican según su orden de aparición en los de “primera generación” (AP1G), o típicos, y los de “segunda generación” (AP2G), o atípicos. Los típicos se recetaban desde su aparición para el control de los síntomas positivos como las alucinaciones mientras que los medicamentos de nueva generación, los atípicos, además de actuar sobre los síntomas de la enfermedad presentan disminuidos los efectos secundarios (como la discinesia tardía o la acatisia) que tan a menudo suelen aparecer con el consumo de los AP1G. Por otra parte, los AP2G producen síntomas metabólicos, como pueden ser el aumento de peso o la disminución de distintos valores sanguíneos por lo que es fundamental el control periódico mediante análisis de sangre.

Los AP1G, como la Flufenazina y el Haloperidol, se encargan de controlar los síntomas positivos de la enfermedad como son las alucinaciones y los delirios. Por su parte, los AP2G, como la Clozapina y la Risperidona, tratan eficazmente los síntomas negativos en la mayoría de los casos como la apatía, la abulia o el retraimiento social.

Existe gran variedad de antipsicóticos, ya sean típicos o atípicos dependiendo de su mecanismo de acción, efectos adversos o posibles contraindicaciones. Los más utilizados en España son:

- **Butirofenonas:**

- Dentro de este grupo el medicamento más importante es el Haloperidol<sup>®</sup>. Se utiliza en esquizofrenia crónica y en el tratamiento de ataque de psicosis agudas. Tiene menos efectos sedantes e hipotensores que otros antipsicóticos, pero pueden aparecer síntomas extrapiramidales como distonía aguda y acatisia. De forma poco frecuente se producirá hipoglucemia o pérdida de peso. (12)

- **Fenotiazinas:**

- Dentro del grupo de las fenotiazinas destacan la *Clorpromazina* (Largactil<sup>®</sup>), y la *Levopromazina* (Sinogan<sup>®</sup>) las cuales se caracterizan por producir efectos sedantes acusados y síntomas extrapiramidales (distonía, acatisia, discinesia y síntomas parkinsonianos) moderados. También es importante la *Perfenazina* (Decentan<sup>®</sup>), que produce menos efectos sedantes pero que también puede provocar síntomas extrapiramidales sobre todo la distonía. (12)

- **Tioxantenos:**

- *Zuclopentixol*: Se utiliza ante la esquizofrenia y otras psicosis que estén relacionadas con conductas de agitación, agresividad u hostilidad. Tiene menor efecto sedante que otros antipsicóticos aunque pueden aparecer síntomas extrapiramidales como acatisia y distonías agudas. El medicamento más utilizado dentro de este grupo es el Clopixol<sup>®</sup>, el cual se administra por vía intramuscular en el glúteo, mediante la preparación DEPOT. Esta es una formulación que retarda su absorción durante semanas. Esto hace que el fármaco solo se tenga que administrar una vez al mes. Esto favorece el cumplimiento del tratamiento en aquellos pacientes a los que les cuesta mantener el seguimiento terapéutico por vía oral. (12)

- **Benzamidas:**

- *Amisulprida*: Está indicado en las esquizofrenias pero hay que poner atención en la dosis diaria para evitar cuadros de agitación, somnolencia o ansiedad, además de náuseas, vómitos y sequedad de boca. Por otra parte, pueden producirse síntomas extrapiramidales como la hiperprolactinemia. Ocasionalmente pueden aparecer episodios de bradicardia pero raramente se producen convulsiones. (12)

- **Dibenzodiazepina:**

- *Clozapina*: Forma parte del grupo de antipsicóticos de nueva generación y está indicada para la esquizofrenia en pacientes sin respuesta o con intolerancia a los antipsicóticos típicos. El medicamento más utilizado es Leponex<sup>®</sup>. Entre sus efectos secundarios destaca que es un potente sedante, aunque también se produce la aparición de náuseas, vómitos, aumento de peso, convulsiones, diabetes, hipotensión ortostática, taquicardia o hiperglucemia, además de síntomas extrapiramidales (cambios del EKG o agranulocitosis).

También se pueden producir efectos anticolinérgicos como sequedad de boca, visión borrosa o estreñimiento. Si se va a retirar el tratamiento es importante reducir la dosis 2 semanas antes para evitar la psicosis de rebote. Si se necesita una retirada brusca se debe observar las actitudes del paciente. (7)

- **Tienobenzodiazepina:**

- *Olanzapina:* Pertenece al grupo de antipsicóticos de nueva generación los cuales están indicados como tratamiento de primera línea ante la esquizofrenia recién diagnosticada. Los fármacos más utilizados dentro de este grupo son la Zyprexa® en comprimidos de 5-10 mg; y la Zypadhera® por vía IM en distintas dosis. Está contraindicada en la lactancia y entre sus efectos adversos pueden producirse diabetes, aumento de peso e hiperglucemia, SEP (efectos parkinsonianos, acatisia) e hiperprolactinemia, además de efectos anticolinérgicos y raramente pueden producirse convulsiones. (7)

- **Dibenzotiazepina:**

- *Quetiapina:* Está incluido dentro del grupo de antipsicóticos atípicos. El fármaco por excelencia de este grupo es el Seroquel® y se dispensa en comprimidos de distintas dosis. Está indicado en el tratamiento de la esquizofrenia y en episodios de manía; por otra parte está contraindicado en la lactancia. Entre los efectos adversos puede producirse una alta sedación, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos (estreñimiento, sequedad de boca), además de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y agranulocitosis (poco frecuente). (7)

- **Benzisoxasol:**

- *Risperidona:* Forma parte de los antipsicóticos de nueva generación siendo su fármaco más habitual el Risperdal®. Está indicado en las psicosis aguda y crónica, en la esquizofrenia y en alteraciones del comportamiento asociadas a demencia.  
Está contraindicado en la lactancia y entre los efectos adversos puede dar lugar a insomnio, agitación o cefalea, hiperprolactinemia, además de taquicardia y aumento de peso que se evidencia a las pocas semanas de inicio del tratamiento. (7)

- **Dihidroquinolona:**

- *Aripiprazol*: Forma parte de los antipsicóticos atípicos. El fármaco comercial más representativo de este grupo es Abilify<sup>®</sup>, que está indicado para la esquizofrenia sobre todo, al igual que otros antipsicóticos atípicos está contraindicado ante la lactancia.

Entre los efectos adversos raramente se producen crisis convulsivas y entre los SEP puede producirse acatisia.

- **Benzotiazolipiperazina:**

- *Ziprasidona*: Forma parte de los antipsicóticos de segunda generación y pueden administrarse ya sea en comprimidos de distintas dosis, ya sea por vía IM. El fármaco más utilizado es el Zeldox<sup>®</sup>; está indicado en la esquizofrenia y como tratamiento de los episodios de manía asociados a trastorno bipolar.

Está contraindicado en el síndrome de QT largo y ante reacciones de hipersensibilidad, y entre los efectos adversos puede producir taquicardia, leves aumentos de peso, además de tener la propiedad de ser un potente sedante. (7)

- **Fenilindol:**

- *Sertindol*: Forma parte de los antipsicóticos de nueva generación y el fármaco de elección de este principio activo es el Serdolect<sup>®</sup>. Está indicado en la esquizofrenia, pero por otra parte está contraindicado en alteraciones graves de la función hepática, la lactancia y el embarazo fundamentalmente, aunque también en la prolongación del intervalo QT por lo que debe hacerse seguimiento del EKG antes y durante el tratamiento farmacológico.

Entre los efectos adversos más importantes que pueden aparecer están la prolongación del intervalo QT, la sequedad de boca, la aparición de edemas periféricos o de episodios de disnea, además de crisis convulsivas o hiperglucemias aunque de forma escasa.

### 3.8- Neurotransmisores implicados en la esquizofrenia.

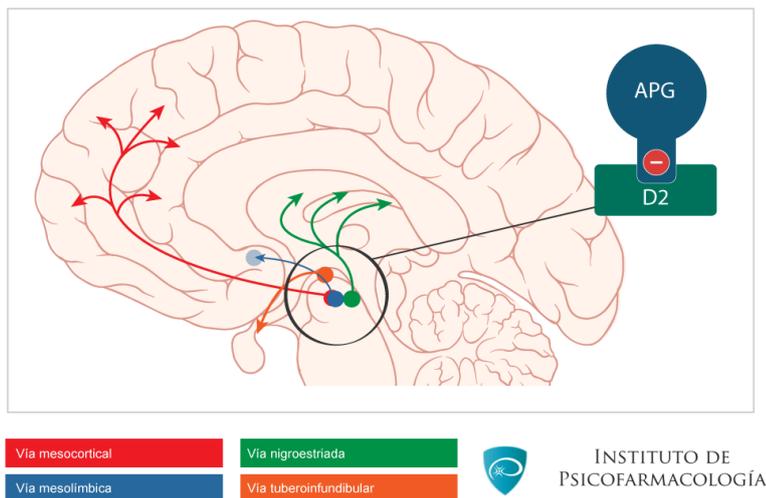
Existen varios neurotransmisores que se encuentran implicados en la etiología de la esquizofrenia.

#### 3.8.1- Dopamina

En la hipótesis dopaminérgica se encuentra la base de la etiología de la esquizofrenia. Los síntomas negativos se deberían sobre todo a una hipoactividad de la función de la dopamina en la vía mesocortical, siendo los delirios o las alucinaciones síntomas secundarios de la esquizofrenia relacionados con una hiperactividad dopaminérgica mesolímbica.

Por otra parte, los síntomas negativos pueden considerarse como la manifestación de la hipofunción dopaminérgica primaria, a su vez, para contrarrestar esta hipoactividad se produciría una hiperactivación compensatoria de los mecanismos mesotelencefálicos (sistemas nigroestriado, mesolímbico y mesopiriforme). Dicha hiperactividad dopaminérgica sería la causa de la aparición de los síntomas positivos. En la Figura 2 que aparece a continuación, puede observarse la acción de la dopamina en las distintas vías del sistema nervioso. (13)

Los antipsicóticos de primera generación son antagonistas D2



**FIGURA 2- Vías del sistema nervioso (14)**

### 3.8.2- Serotonina

En la esquizofrenia se han encontrado alteraciones en la función serotoninérgica pero solo los antagonistas 5HT<sub>2</sub> .5HT<sub>2</sub>/D<sub>2</sub> han demostrado ser eficaces de alguna manera contra los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Esto puede producirse debido a una disminución de la inhibición en la vía mesocortical, ya que las neuronas serotoninérgicas inervan a las neuronas dopaminérgicas de cuerpo estriado y sustancia negra, produciendo un efecto inhibitor ya que la serotonina inhibe la liberación de dopamina. (13)

### 3.8.3- Glutamato

El glutamato posee importantes interacciones con la dopamina y una de estas interacciones se produce en el cuerpo estriado y en el núcleo accumbens donde la liberación de dopamina se encuentra regulada por neuronas intermedias colinérgicas que, por otra parte, se encuentran reguladas por fibras glutamatérgicas. Si el glutamato disminuye, se paralizan los efectos inhibitorios de las fibras colinérgicas y, como consecuencia, aumenta la liberación de dopamina. (13)

En la Tabla 3 se muestran los neurotransmisores que se encuentran bloqueados por algunos de los AP2G más representativos.

**TABLA 3- Bloqueo de los neurotransmisores de los antipsicóticos de segunda generación. (7)**

| Neurotransmisor | Dopamina |    | Serotonina | Noradrenalin |     | Histamina | Acetilcolina |
|-----------------|----------|----|------------|--------------|-----|-----------|--------------|
|                 | D1       | D2 |            | a            |     |           |              |
| Receptor        | D1       | D2 | 5-HT2      | α1           | α2  | H1        | M1-5         |
| Clozapina       | +        | +  | +          | +            | +   | +         | +            |
| Olanzapina      | +        | +  | +          | +            | -   | +         | +            |
| Quetiapina      | +        | +  | +          | +            | +/- | +         | +/-          |
| Risperidona     | -        | +  | +          | +            | +   | +         | -            |
| Ziprasidona     | -        | +  | +          | +            | -   | +         | -            |
| Aripiprazol     | +/-      | +  | +          | +            | -   | +         | -            |

#### **4- OBJETIVOS.**

El principal objetivo final del Trabajo de Fin de Grado es:

- Conocer la evolución de los fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia en función de su salida al mercado y las repercusiones de los mismos en los pacientes comparando los AP1G con los AP2G.

Como objetivos específicos se tratará de:

- Comparar la eficacia entre administración oral y formas DEPOT (administración de fármacos por vía IM de acción retardada) para esos fármacos.
- Valorar los aspectos económicos de la utilización de ambos tipos de medicamentos.

#### **5- MATERIAL Y MÉTODOS.**

Este Trabajo de Fin de Grado es una revisión bibliográfica sobre los antipsicóticos típicos y atípicos en la esquizofrenia. Se ha llevado a cabo una recopilación de material bibliográfico: artículos, libros, revistas, entre otros, tanto escritos como en formato digital, en diferentes bases de datos.

La búsqueda de artículos y otras publicaciones de utilidad para este tema se inició el 3 de febrero de 2015 y finalizó el 21 de mayo de 2015 y se emplearon para ello diferentes bases de datos nacionales y en menor medida internacionales.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda fueron: esquizofrenia, neuroléptico, antipsicótico, historia esquizofrenia, síndrome metabólico.

Para comenzar la búsqueda, se limitó como tiempo de inicio el año 2003 para que la bibliografía seleccionada no fuese anterior a ese año. En cuanto a libros, debido a que no había tanta selección se limitó como tiempo de inicio el año 2000. Los criterios de exclusión respecto a la búsqueda fueron aquellos artículos en los cuales no hacían referencia a la esquizofrenia en el título o en el contenido.

De todos los artículos encontrados, se hizo una selección a partir del tema principal de búsqueda, escogiendo aquellos que pudieran ser más adecuados para la finalidad del trabajo, mediante una lectura detallada del material. Para la realización de esta revisión bibliográfica, se han incluido estudios sobre la aparición de los AP1G en los años 50 así como la inclusión de los AP2G en los años 80, efectos metabólicos de los AP2G, así como ventajas e inconvenientes entre administración vía oral y forma DEPOT entre otros.

Las bases de datos a través de las cuales se realizó la búsqueda fueron: Dialnet, SciELO, Medline, Bases de datos del CSIC, Cuiden, Cuidatge y Google académico.

A continuación se detallan aquellas bases de datos en las que los artículos encontrados fueron útiles para la elaboración del trabajo.

- **Dialnet:**

Esta base de datos fue consultada entre el 03/02/2015 y el 21/03/2015. Se utilizaron como palabras clave:

- Neurolépticos: con esta búsqueda se encontraron 129 artículos de los cuales 4 finalmente fueron útiles para el avance del trabajo.
- Síndrome metabólico: en esta búsqueda se encontraron 10 artículos, de los cuales 2 fueron útiles en la revisión bibliográfica.

- **Scielo:**

Esta base de datos fue consultada entre el 22/02/2015 y el 14/03/2015. Las palabras clave fueron:

- Historia + esquizofrenia: en esta búsqueda se encontraron 2 artículos en el que 1 fue relevante para la revisión bibliográfica.
- Esquizofrenia: en esta búsqueda se encontraron 25 artículos de los cuales 2 fueron útiles para la revisión bibliográfica.

- **Google académico:**

Además de las bases de datos citadas, se utilizó el buscador Google académico, siendo útil para acceder a textos completos de diferentes artículos los cuales han sido de interés para la revisión bibliográfica.

- **Elsevier:**

Por otra parte, a través de esta editorial, se tuvo acceso a revistas científicas como *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* o *Psiquiatría Biológica* utilizando como palabra clave:

- Antipsicóticos: se encontraron 215 artículos de los cuales 5 artículos fueron relevantes para la revisión bibliográfica.

## **6- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.**

### **6.1- Efectos adversos de los antipsicóticos.**

➤ *Síntomas extrapiramidales.*

Los antipsicóticos producen síntomas extrapiramidales siendo fundamentalmente los antipsicóticos clásicos los que producen estos síntomas, ya que los antipsicóticos atípicos tienen la característica de que apenas producen estos síntomas. Dentro de los AP1G, es más frecuente que se produzcan SEP con el *Haloperidol* y la *Flufenazina* que con *Clorpromazina* y *Tioridazina*.

La edad, el tiempo de administración o el sexo del paciente también adquieren su relevancia a la hora de la instauración de los SEP. Entre estos síntomas se pueden destacar las distonías agudas, la acatisia, la discinesia tardía o el parkinsonismo. (13)

- *Distonías agudas.*

Se deben al bloqueo dopaminérgico en los ganglios basales. Se dan con frecuencia ante el consumo de antipsicóticos de primera generación. Es más habitual que se produzcan en personas jóvenes.

Esta reacción se caracteriza por crisis oculógiras, distonía orolingual, opistótono con repetición y otras distonías sin que afecte a la conciencia; puede durar varias horas después de la suspensión del fármaco.

○ *Acatisia.*

Se debe al bloqueo del 60-65% de los receptores D<sub>2</sub> y es la incapacidad para mantenerse sentado. Conlleva un sentimiento de intranquilidad además de realización de movimiento de forma compulsiva, afectando sobre todo a las extremidades inferiores. Es un efecto secundario mal aceptado por los pacientes tratados con antipsicóticos, y puede impulsar a la persona a intentos autolíticos o a actitudes agresivas hacia el entorno. (13)

○ *Parkinsonismo.*

Se produce por un bloqueo, que supera el 75-80%, de los receptores D<sub>2</sub> en el cuerpo estriado acompañado de un incremento relativo de la actividad colinérgica que rompe, a su vez, el equilibrio con otros neurotransmisores.

Se confunde con síntomas negativos de la esquizofrenia ya que además de síntomas motores puede haber disminución de la espontaneidad de la expresión facial y del habla o embotamiento afectivo.

Suelen producirse también temblor de reposo, bradicinesia, rigidez muscular y alteraciones de la marcha y de los reflejos posturales.

○ *Discinesia tardía.*

Se basa en movimientos involuntarios inducidos por el consumo de los antipsicóticos u otros fármacos como son los antiparkinsonianos que bloquean los receptores dopaminérgicos tras meses de utilización del fármaco, pero también bajando la dosis e incluso tras semanas con suspensión del tratamiento siguen produciéndose los síntomas.

La gravedad de este efecto secundario depende de la intensidad del síntoma que va desde ligeras alteraciones bucales/ linguales o tics, hasta graves problemas respiratorios y se puede llegar al suicidio.

➤ *Síndrome neuroléptico maligno.*

Se debe al bloqueo excesivo de los receptores dopaminérgicos del estriado pero existen también alteraciones de la función mitocondrial del endotelio vascular que producirían anomalías en la barrera hematoencefálica.

Se produce tras el primer mes de tratamiento con el antipsicótico empleado, al aumentar la dosis o al agregar un segundo fármaco a dicho tratamiento.

Se caracteriza por rigidez muscular, alteración de conciencia, fiebre o disfunción autonómica (taquicardia, fluctuaciones de presión arterial, diaforesis, taquipnea e incontinencia esfinteriana). Es una de las reacciones adversas más graves producidas por los antipsicóticos. (13)

➤ *Hiperprolactinemia.*

Esta alteración no solo produce ginecomastia y galactorrea, sino que también puede producir alteraciones en la función menstrual (anovulación, amenorrea, menstruación irregular), en la función sexual (disminución de la libido, anorgasmia, impotencia), en los huesos (disminución de la densidad ósea por deficiencia estrogénica), sistema cardiovascular (ateroesclerosis) e incluso en el comportamiento (hostilidad, ansiedad). Si se comparan niveles basales de prolactina antes y después del tratamiento se observa que no todos los antipsicóticos afectan de la misma manera siendo la *Risperidona* y la *Sulpirida* los que más aumentan los niveles respecto al *Haloperidol*, mientras que la *Olanzapina* produce aumentos moderados y la *Quetiapina* y *Clozapina* no producen aumentos de prolactina.

➤ *Bloqueo  $\alpha_1$ -adrenérgico.*

Se produce hipotensión ortostática, arritmias con aumento del QT, ondas T invertidas o bífidas o aplanadas, aparición de ondas U, aumento del PR y depresión del segmento ST (son ondas, intervalos o complejos que aparecen en la lectura del electrocardiograma). Por otra parte también puede aparecer impotencia y acinesia. Debido a todo esto se debe controlar al paciente con la realización de EKG antes y durante el transcurso del tratamiento por lo que también es esencial acertar con el fármaco adecuado y la dosis necesaria para cada paciente. (13)

➤ *Prolongación del intervalo QTc.*

El tratamiento con algunos antipsicóticos se ha relacionado con prolongación del espacio QTc y *Torsades de Pointes* o muerte súbita. Esto se relaciona con los canales de potasio ya que los fármacos que lo producen se unen a estos canales. Los fármacos relacionados con esta alteración cardíaca son la *Tioridazina* (que actualmente no se comercializa en España), el *Sertindol* o el *Haloperidol*. No se ha encontrado relación con *Olanzapina*, *Risperidona* o *Quetiapina*.

En cuanto a la *Ziprasidona* si que se ha constatado aumento del espacio QT aunque no está asociada a la muerte súbita.

➤ *Convulsiones.*

El fármaco que presenta mayores riesgos frente a las convulsiones es la *Clozapina*. Ante esto se debe añadir un anticonvulsionante al tratamiento, además de reducir la dosis del fármaco y/o cambiar a otro antipsicótico que suponga un menor riesgo ante esta reacción adversa.

➤ *Efectos hematológicos.*

Es uno de los efectos adversos limitantes de la *Clozapina*. Lo que puede producirse es una agranulocitosis, para la cual existe predisposición genética. Por esto, se deben realizar al paciente recuentos hematológicos con cierta frecuencia para vigilar los niveles de granulocitos. (13)

➤ *Efectos metabólicos.*

Tras el consumo de fármacos antipsicóticos se puede producir aumento de peso; esto ocurre en mayor medida para el tratamiento de *Clozapina* y *Olanzapina* que ante el consumo de *Quetiapina* y *Risperidona*. Este efecto puede deberse a la acción antihistamínica y antiserotonérgica, pero sin descartar otros mecanismos como la inducción de la secreción de leptina.

➤ *Diabetes tipo II.*

Se produce tras la administración de los antipsicóticos atípicos, sobre todo en la *Clozapina* y en la *Olanzapina*. Por otra parte, hay que conocer que existe una mayor prevalencia de aparición de Diabetes tipoII en pacientes esquizofrénicos respecto a la población en general. La *Risperidona* es el único fármaco que no se asocia con la aparición de diabetes. (13)

## 6.2- Ventajas y desventajas de la combinación de antipsicóticos.

El tratamiento farmacológico resultante de la combinación de dos o más antipsicóticos es más que habitual. En un país avanzado en Sanidad como es Estados Unidos el tratamiento de dos antipsicóticos combinados es del 33% y la combinación de tres antipsicóticos combinados llega a ser del 10% en pacientes con esquizofrenia. (15)

Para los psiquiatras puede ser útil ya que se han conseguido resultados clínicos aceptables para la esquizofrenia teniendo en cuenta que los estudios se han realizado a pequeña escala y la población de la muestra era heterogénea y para una mayor evidencia se desearían estudios a mayor escala con una población más homogénea respecto al proceso exacto de la esquizofrenia.

Por otro lado, las combinaciones de antipsicóticos producen un mayor número de reacciones adversas que cuando se lleva a cabo la monoterapia. Por ello, no queda demostrado que la combinación de antipsicóticos sea más eficaz a largo plazo que la monoterapia. (15)

### **6.3- Factores económicos.**

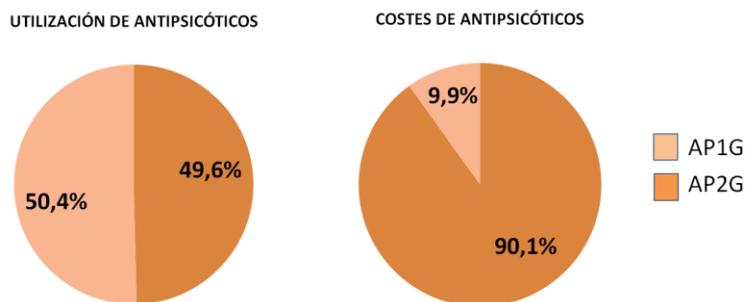
En un estudio cuyos datos se obtuvieron por la base de datos ECOM (Especialidades Consumo de Medicamentos) del Ministerio de Sanidad y Consumo acerca de la comunidad de Castilla y León desde 1990-2001, se puede constatar un aumento considerable del 146% en el consumo de fármacos antipsicóticos ya sean los convencionales o los de nueva generación. (16)

El factor económico marca diferencias entre AP1G y AP2G. El AP1G más consumido en España es el Haloperidol; entre los AP2G, la Risperidona y la Olanzapina son los más consumidos.

Entre estos tres principios activos representaron el 60% del total de medicamentos antipsicóticos consumidos en España en el año 2001. (16)

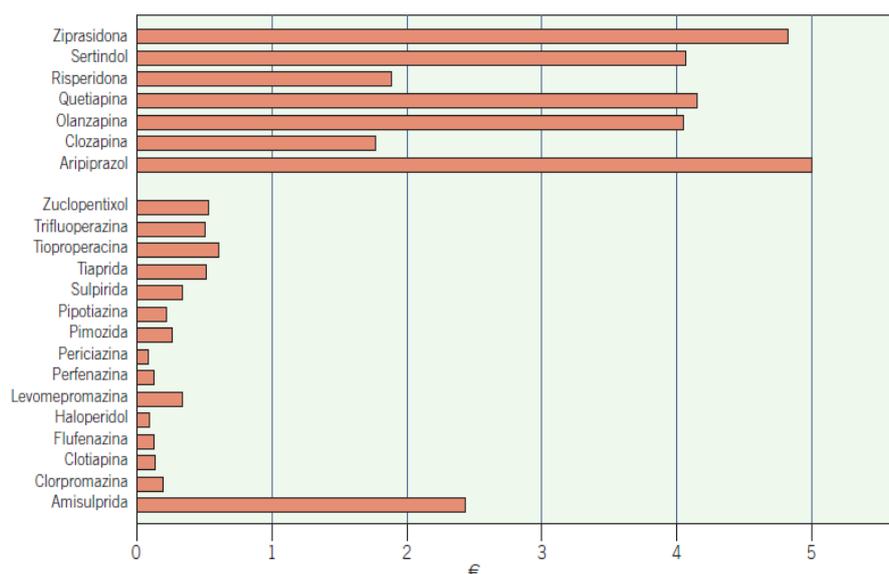
El incremento en los últimos años del consumo de antipsicóticos ha sido evidente, ya que en 1990, el gasto anual de antipsicóticos fue de 1,06 millones mientras que en 2001 el gasto ascendió 14,30 millones de euros. (16)

En el año 2001, los porcentajes de utilización de ambos grupos de antipsicóticos se asemejaban bastante ya que los típicos eran consumidos por un 50,4% mientras que los atípicos eran consumidos por un 49,6% de los pacientes; pero respecto a los costes las diferencias eran más importantes puesto que los AP1G tenían un coste del 9,9% y los AP2G se llevaban el 90,1% del coste total de los antipsicóticos en ese año. (Figura 3). En el periodo del estudio se constató un aumento del 8,1% de consumo de antipsicóticos en Castilla y León respecto al consumo del resto de España. (16)



**FIGURA 3- Porcentajes de utilización y costes de AP1G-AP2G en el año 2001 (16)**

En la Figura 4 se puede comprobar la diferencia de costes entre AP1G (bajo coste) y los AP2G, los cuales tienen un coste mucho mayor en el mercado farmacéutico según datos de Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia (NICE; datos para Reino Unido, 2005). (7)



**FIGURA 4- Coste de los antipsicóticos. (7)**

#### 6.4- Análisis para la elección de antipsicóticos.

Para analizar la efectividad, decidir la elección entre AP1G-AP2G, la dosis o el fármaco más eficaz en caso de recaídas se han establecido una serie de guías internacionales con una serie de recomendaciones; para elaborar estas guías se han realizado unos estudios comparativos para conocer los resultados más positivos acerca de estas y otras cuestiones. Las guías internacionales que intervienen en el estudio son:

- **PORT:** la guía *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team* que está promovido por el *National Institute Mental Health* (NIMH) y ha publicado sus estudios en los años 1998-2003-2009.
- **NICE:** el *National Institute for Health and Clinical Excellence* es un organismo del *National Health Service* (NHS) de Inglaterra y Gales, Colegio de Psicólogos y de Psiquiatras cuyos estudios desde 1999 sobre eficacia y eficiencia de tratamientos probados con método científico le han otorgado una elevada reputación internacional.
- **BAP:** la asociación *British Association for Psychopharmacology* que publicó una guía basada en distintas pruebas y estudios en el año 2011.
- **TMAP (Texas):** el proyecto *Texas Medication Algorithm Project* está basado en el consenso de un grupo de expertos sobre su experiencia clínica y fue publicado en el año 2008. (17)

Las cuestiones empleadas son las siguientes con sus respectivos resultados/conclusiones:

1- Primer episodio. ¿Típico o atípico?

- **PORT:** la elección es indistinta excepto *Clozapina-Olanzapina* por efectos secundarios.
- **NICE:** la elección es indistinta.
- **BAP:** la elección es indistinta pero en el caso de AP1G, escoger los de baja potencia.
- **TMAP (Texas):** escoger los atípicos.

2- Primer episodio. Dosis:

- **PORT:** dosis menores, excepto en la *Quetiapina*; en los típicos equivale a 300-500mg en *Clorpromazina*, en *Quetiapina* 500-600mg/día, en *Aripiprazol* y *Ziprasidona* no se conoce.
- **NICE:** a dosis menores.
- **BAP:** a dosis menores.
- **TMAP (Texas):** a dosis menores. (17)

3- Fase aguda. ¿Típico o atípico?:

- **PORT:** la elección es indistinta excepto la *Clozapina*.
- **NICE:** es indistinto.
- **BAP:** es indistinto.
- **TMAP (Texas):** elección de atípicos (sin unanimidad entre los expertos).

4- Fase aguda. Cuanto tiempo hay que esperar antes de cambiar de estrategia:

- **PORT:** sin indicaciones de este aspecto.
- **NICE:** sin indicaciones sobre este aspecto.
- **BAP:** cuatro semanas con dosis óptima.
- **TMAP (Texas):** cuatro semanas con dosis óptima.

5- Resistencia:

- **PORT:** segunda línea: un antipsicótico distinto. Tercera línea: *Clozapina*.
- **NICE:** segunda línea: un antipsicótico distinto, uno de los dos empleados ha de ser un atípico. Tercera línea: *Clozapina*.
- **BAP:** es escéptico sobre la utilidad del cambio de antipsicótico si no es *Clozapina*.
- **TMAP (Texas).** segunda línea: un AP2G distinto o un AP1G. Tercera línea: utilización de *Clozapina*.
- **PORT, NICE y BAP** están de acuerdo en que no es eficaz rebasar la dosis máxima ni combinar antipsicóticos a no ser que sea *Clozapina*. (17)

6- Prevención de caídas:

- **PORT:** equivalentes a 300-600 mg de *Clorpromazina*, y *Aripiprazol*, *Olanzapina*, *Quetiapina*, *Risperidona* y *Ziprasidona* la misma dosis que en la fase aguda.
- **NICE:** sin recomendaciones para este aspecto.
- **BAP:** sin recomendaciones respecto a este punto.
- **TMAP (Texas):** recomendación de emplear dosis menores.

## 7- Cuándo emplear *Clozapina*:

- **PORT:** tras haber fallado dos tratamientos anteriormente, o en los casos de violencia u hostilidad persistentes, o en riesgos suicidas persistentes.
- **NICE:** tras haber fallado dos tratamientos anteriormente, de los que al menos uno de ellos ha sido un atípico.
- **BAP:** en los casos de resistencia o agresividad persistente.
- **TMAP (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 persistentes. (17)

### 6.5- Ventajas y desventajas de la vía oral frente a la vía DEPOT.

Las presentaciones de acción retardada (DEPOT), se desarrollaron en los años 70 con el fin de mejorar el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia al tratarse de una enfermedad crónica. La gran ventaja de las formas DEPOT respecto a la administración oral es un mayor porcentaje del cumplimiento del tratamiento farmacológico. Las formas DEPOT se presentan en viales para inyección ya sea cada 15 días, 1 o 2 meses fundamentalmente. (18)

Entre las desventajas de las formas DEPOT puede encontrarse la resistencia por parte del paciente a la inyección, el dolor en la zona y la sensación de sentirse siempre controlado.

En la actualidad en España se comercializan cuatro fármacos en forma DEPOT:

- **MODECATE:** principio activo FLUFENAZINA.
- **LONSEREN:** principio activo PIPOTIAZINA.
- **CLOPIXOL:** principio activo ZUCLOPENTIXOL.
- **RISPERDAL:** principio activo RISPERIDONA.

En lo que respecta al *Risperdal* que fue el primer AP2G en comercializarse en forma DEPOT se ha constatado que es igual de eficaz que en su preparación oral y es bien tolerado por los pacientes de esquizofrenia. (18)

En cuanto a la *Flufenazina* oral respecto a la DEPOT, queda demostrado que los pacientes que siguen la medicación vía DEPOT tienen menor número de recaídas que los que siguen el tratamiento vía oral. Además se observa que los primeros realizan menos movimientos involuntarios que los que toman medicación oral. (18)

Respecto al tratamiento de *Zuclopentixol* vía oral frente a la forma DEPOT, se consideraron la eficacia del tratamiento, la tolerabilidad del mismo así como las conductas violentas mensuales por parte del paciente. A la hora de los resultados no se observaron diferencias respecto a la tolerabilidad del tratamiento ni en la eficacia. En cuanto a las conductas violentas se pudo constatar que con el tratamiento terapéutico de las formas DEPOT se desencadenó una media mensual de episodios violentos menores que con el tratamiento vía oral. (18)

En lo que se refiere a la comparación entre formas DEPOT se observó lo siguiente:

- *Risperidona* DEPOT-*Zuclopentixol* DEPOT: se observó que la *Risperidona* es más eficaz contra la reducción de síntomas y que aparecían menos efectos secundarios que con el uso del *Zuclopentixol* en su forma DEPOT.
- *Flufenazina* DEPOT-*Pipotiazina* DEPOT: no se encontraron diferencias significativas de eficacia y tolerabilidad en ambos fármacos vía DEPOT.
- *Zuclopentixol* DEPOT-*Flufenazina* DEPOT: no se encontraron diferencias de eficacia y tolerabilidad entre ambos fármacos. (18)

#### **6.6- Factor metabólico en los antipsicóticos atípicos.**

Sin profundizar mucho en el tema, el síndrome metabólico se puede definir como la agrupación de una serie de factores de riesgo cardiometabólicos asociados a la resistencia a la insulina: obesidad abdominal (excesivo tejido adiposo alrededor del abdomen), dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL y aumento del colesterol LDL), hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, estado protrombótico (elevación de sangre del fibrinógeno o inhibidor del activador del plasminógeno tipo I) y estado proinflamatorio. Respecto al aumento de peso, se debe a un incremento del apetito, por el bloqueo de los receptores histaminérgicos H1 en los centros del hambre en el hipotálamo por una parte, y, por otra, por el bloqueo serotoninérgico 5-HT<sub>2C</sub>, lo que explica que los AP2G induzcan a un incremento de peso en la persona que los toma.

El aumento de peso generalizado en este tipo de pacientes se produce durante las primeras semanas de tratamiento con AP2G y hasta pasado un año de uso del tratamiento no se estabiliza el peso de la persona. (19)

Dentro del grupo de AP2G no se producen alteraciones metabólicas por igual en todos los fármacos. Respecto al aumento de peso, con la *Clozapina* y la *Olanzapina* se produce mayor incremento de peso que con el resto de los fármacos.

En cuanto a las alteraciones metabólicas, la *Olanzapina* registra los picos más altos de glucemia basal de todos los fármacos mientras la *Ziprasidona* se encuentra en el lado opuesto; en el aumento de colesterol y de triglicéridos tanto la *Olanzapina* como la *Quetiapina* registran los valores más altos mientras que la *Risperidona* y la *Ziprasidona* presentan menor alteración; por lo que se podría decir que la *Olanzapina* y la *Clozapina* muestran mayor riesgo de aparición de síndrome metabólico, la *Quetiapina* muestra riesgo pero menor que estos, y la *Ziprasidona*, la *Risperidona*, el *Aripiprazol* y el *Sertindol* reflejan bajo riesgo de aparición de síndrome metabólico. (19)

En la Tabla 4 se refleja el riesgo de síndrome metabólico debido a los AP2G:

**TABLA 4- Antipsicóticos de segunda generación y su relación con el aumento de peso y aparición de síndrome metabólico. (20)**

| Neuroléptico atípico | Riesgo de aumento de peso | Síndrome metabólico |
|----------------------|---------------------------|---------------------|
| Clozapina            | +++                       | +++                 |
| Olanzapina           | ++/+++                    | ++/+++              |
| Quetiapina           | ++                        | ++                  |
| Risperidona          | +                         | +                   |
| Ziprasidona          | 0/+                       | 0/+                 |
| Aripiprazol          | 0/+                       | 0/+                 |
| Sertindol            | 0/+                       | 0/+                 |

## 6.7- Discusión

El principal resultado que podemos encontrar en este estudio es la comparación sobre la eficacia y la tolerabilidad por parte del paciente entre los antipsicóticos convencionales y los antipsicóticos de segunda generación utilizados para tratar la esquizofrenia.

Desde la aparición en el mercado de los antipsicóticos atípicos el consumo de los convencionales ha disminuido considerablemente, aunque la evidencia sobre su efectividad es de baja calidad ya que se basa en ensayos de corta duración lo que hace difícil generalizar los resultados a la población con esquizofrenia. (7)

Diferentes guías internacionales, como NICE, se decantan por aconsejar los antipsicóticos atípicos como primera opción de tratamiento, mientras que otros consensos recomiendan tanto AP2G (*Risperidona* y *Olanzapina*) como AP1G de alta potencia (siendo el *Haloperidol* el más indicado) como primera línea en el tratamiento de episodios de esquizofrenia cuando predominan los síntomas positivos. (7)

Una revisión de estudios que comparan la eficacia entre AP1G y AP2G concluye que los AP2G no son consistentemente superiores a los convencionales en eficacia o tolerabilidad y que las posibles ventajas son siempre menores. (7)

Dentro de los antipsicóticos convencionales siguen existiendo algunos fármacos con un consumo considerable como el *Zuclopentixol*, la *Flufenazina* o el *Haloperidol* siendo este último el fármaco más consumido entre los antipsicóticos convencionales. Entre los antipsicóticos atípicos, la *Olanzapina* y la *Risperidona* se encuentran entre los fármacos más utilizados constituyendo entre los dos el 45% del consumo total de antipsicóticos en Castilla y León y en España. (16)

Por otro lado, respecto a las reacciones adversas producidas por los AP2G, en cuanto al incremento de peso diferentes estudios han mostrado que tanto *Clozapina* como *Olanzapina* inducen a un mayor incremento de peso que la *Risperidona*, *Quetiapina* o *Ziprasidona*. (19)

En el estudio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trial for Intervention Effectiveness*), que corresponde al NIMH (*National Institute of Mental Health*) estadounidense, los pacientes que recibieron AP2G mostraron un incremento del peso corporal medio del 7% tras un estudio de 18 meses, presentando los mayores niveles los pacientes que recibieron *Olanzapina*. (19)

## 7- CONCLUSIONES.

Los antipsicóticos son los fármacos de elección para el control de la *Esquizofrenia*, los cuales a su vez se dividen en antipsicóticos de primera generación y en antipsicóticos de segunda generación.

Los antipsicóticos de primera generación bloquean los receptores dopaminérgicos actuando sobre los síntomas positivos siendo muy eficaces, pero tienen el inconveniente de que pueden producir síntomas extrapiramidales con facilidad y que suelen usarse en mayores dosis de las necesarias. A dosis bajas los antipsicóticos típicos pueden producir síntomas extrapiramidales similares a los antipsicóticos atípicos.

Los antipsicóticos de segunda generación, bloquean tanto los receptores dopaminérgicos como los serotoninérgicos siendo eficaces tanto para el control de los síntomas positivos como de los negativos. Respecto a los antipsicóticos típicos, tienen la ventaja de producir menores síntomas extrapiramidales, pero por el contrario tienen un mayor coste y pueden aparecer reacciones metabólicas adversas como aumento de peso, hiperglucemia además de llevar un control hematológico exhaustivo para que no se produzcan alteraciones en los niveles sanguíneos.

Si estamos ante un paciente nervioso y agitado se requerirá la administración de un antipsicótico de primera generación con alto poder sedante, pero si estamos ante un paciente con vida diaria rutinaria será preferible la administración de antipsicóticos atípicos aunque vigilando las reacciones adversas metabólicas que, a su vez, pueden limitar el cumplimiento terapéutico.

Por tanto, la elección del tratamiento farmacológico en la esquizofrenia debe estar consensuada entre el médico psiquiatra y el paciente, evaluando beneficios y efectos adversos del fármaco.

## 8- BIBLIOGRAFÍA.

1. Guimón J, Markez I, Osamiz N, Osamiz JA. Actitudes hacia el tratamiento obligatorio con neurolépticos en pacientes ambulatorios con esquizofrenia. Norte de salud mental. 2014; 12(50): p. 70-79.
2. OMS. [Página web]2010 [acceso 03 Marzo 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/es/>
3. OMS. Trastornos Mentales y del Comportamiento. OMS-CIE10. Madrid: Elsevier; 1992.
4. Novella EJ, Huertas R. El síndrome de Kraepelin-Bleuler-Schneider y la Conciencia Moderna: una aproximación a la Historia de la Esquizofrenia. Clínica y Salud. 2010; 21(3): p. 205-219.
5. Johnson B S. Enfermería en salud mental y psiquiátrica. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2000. p. 557-591.
6. Vallejo Ruiloba J. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. Barcelona: 7ª ed.: Elsevier Masson; 2011.p.471-505.
7. Ceruelo Bermejo J, García Rodicio S. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. Terapéutica en APS. 2007; 14(10): p. 637-647.
8. Gómez Ayala A E. Esquizofrenia-Manejo farmacológico. Offarm. 2007 Junio; 26(6).
9. Fornés Vives J, Gómez Salgado J. Principales problemas de Salud Mental e intervención enfermera. Madrid: Fuden; 2008. p. 355-381.
10. Giménez C. Bases moleculares de la esquizofrenia. Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia.[revista en internet].; 2012; 78(4)[acceso 31 Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.ranf.com>
11. Caballo VE, Salazar IC, Carrobbles JA. Manual de psicopatología y trastornos psicológicos. Madrid: Pirámide; 2011.p.363-393.
12. Guía de Prescripción Terapéutica. [Página web].; 2008 [acceso 12 Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.imedicinas.com> .
13. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, Portolés A. Farmacología Básica y Clínica. Buenos Aires -Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 297-311.
14. Instituto de Psicofarmacología. [Página web]. [acceso 27 Abril 2015]. Disponible en: <http://institutodepsicofarmacología.com> .

15. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, Baumann P, et al. Ventajas y desventajas del tratamiento de combinación con antipsicóticos. *Psiquiatría biológica*. 2011; 18(2): p. 55-67.
16. García del Pozo J, Isusi Lomas L, Carvajal García-Pando A, et al. Evolución del consumo de fármacos antipsicóticos en Castilla y León (1990-2001). *Revista española de salud pública*. 2003; 77(6): p. 725-733.
17. Heimann Navarra C. Antipsicóticos en Esquizofrenia. Revisión de guías internacionales actuales. *Asociación Española de Neuropsiquiatría*. 2015; 35(125): p. 75-91.
18. Fernández Sánchez A, Pinto-Meza A, Haro JM. Comparación de la eficacia de las formas farmacéuticas de liberación retardada (depot) y las orales de los antipsicóticos típicos y atípicos comercializados en España para pacientes diagnosticados de Esquizofrenia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*. 2009; 2(1): p. 5-28.
19. Amboage Paz MT, Díaz Peromingo JA. Efectos metabólicos de los antipsicóticos atípicos. *Norte de Salud Mental*. 2008;(32): p. 37-40.
20. Cortés Morales B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. *Asociación Española de Neuropsiquiatría*. 2011; 31(110): p. 303-320.