

ANTIPSIKÓTICOS EN LA ESQUIZOFRENIA



SUMARIO

- Introducción 1
- Clasificación de los antipsicóticos 1
- Presentaciones dosis y pautas 2
- Seguridad de los antipsicóticos 5
- Antipsicóticos en la esquizofrenia 6
- Bibliografía 8

INTRODUCCIÓN

En el Servicio Canario de la Salud, como en resto del Sistema Nacional de Salud¹, se ha venido constatando desde hace unos años una creciente utilización de medicamentos **antipsicóticos (APS)**, hasta el punto que actualmente constituye uno de los grupos farmacológicos de mayor peso en relación al gasto (entorno al 6,5% del total del gasto en medicamentos²).

Por ello que parece oportuno revisar distintos **aspectos relacionados con la adecuación de estos tratamientos, sobre las indicaciones recogidas en las fichas técnicas, dosis recomendadas, las situaciones clínicas y factores de riesgo que puedan limitar su uso, y la correcta monitorización de los pacientes que utilizan APS.**

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIPSIKÓTICOS

Los APS han sido clasificados como de primera generación o típicos, y de segunda generación o atípicos. Entre ellos difieren en cuanto a indicaciones, efectos secundarios y seguridad.

Antipsicóticos de primera generación (APG) o típicos incluyen la indicación para el tratamiento de la esquizofrenia (levomepromazina, clorpromazina, flufenacina, perfenazina, haloperidol, zuclopentixol, pimozida, clotiapina, sulpirida, tiaprida [sin indicación para la esquizofrenia³]). Comparten mecanismo de acción, fundamentalmente por bloqueo de los receptores dopaminérgicos D₂⁴.

Han demostrado eficacia en el control de los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios, alteraciones de conducta), pero se han considerado **poco eficaces en el control de los síntomas negativos de la enfermedad**, que también condicionan la calidad de vida del paciente (apatía, embotamiento afectivo, alojía, apatía, desinterés)⁵.

Su uso se asocia frecuentemente con síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia.

Los distintos APS típicos no difieren en efectividad antipsicótica, pero sí en su potencia. Se consideran de **alta potencia** haloperidol y flufenacina, de **potencia intermedia** perfenazina, y de **baja potencia**: clorpromazina (Tabla 1. Dosis equivalentes entre algunos antipsicóticos de primera generación).

Tabla 1. Dosis equivalentes entre algunos antipsicóticos de primera generación⁶

Antipsicótico	Dosis mg	Adaptado a las presentaciones disponibles
Haloperidol	1 mg	2, 3 mg
Flufenazina	1 mg	2, 3 mg
Perfenazina	3,7 mg	10
Clorpromazina	54 mg	100

En la selección del APS típico influye la capacidad de producir efecto sedante (mayor con levomepromazina y clorpromazina), de especial interés en la fase inicial del tratamiento de cuadros agudos, **y el potencial de efectos adversos asociados, fundamentalmente extrapiramidales.**

Antipsicóticos de segunda generación (ASG) o atípicos constituyen un grupo muy heterogéneo (quetiapina, olanzapina, clozapina, azenapina, risperidona, paliperidona, aripiprazol, amisulpirida, ziprasidona, sertindol). La mayor parte de ellos, además de ser antagonistas de los receptores D₂, también son antagonistas serotoninérgicos (sobre todo del 5-HT_{2A}), antagonistas muscarínicos e histamínicos⁴.

Los APS atípicos son similares a los clásicos en cuanto a su efecto de mejora psicopatológica, pero han mostrado ser más eficaces en el control de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, y poseer menos reacciones adversas extrapiramidales, aunque tienen más de tipo metabólico.

En general comparten indicaciones para la esquizofrenia con algunas consideraciones importantes, como por ejemplo clozapina que contempla en sus indicaciones el tratamiento de los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson. Asimismo hay que recordar que en niños y adolescentes no se encuentra autorizada en FT la indicación para el tratamiento de la esquizofrenia excepto amisulpirida, aripiprazol y paliperidona en adolescentes a partir de 15 años.

**La prescripción de determinados APS atípicos (risperidona, paliperidona, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina) en pacientes > 75 años, está sujeta a la autorización de la Inspección, mediante el visado de recetas, para las indicaciones recogidas en sus fichas técnicas.*

PRESENTACIONES DE ANTIPSICÓTICOS, DOSIS Y PAUTAS

Existen distintos tipos de APS y de presentaciones disponibles: soluciones inyectables intramusculares de acción rápida, soluciones en gotas orales, comprimidos de liberación rápida y de liberación prolongada, suspensiones o soluciones inyectables de liberación prolongada (quincenales, mensuales y trimestrales).

Cada una de ellas con dosis y posologías para adaptarlas al tipo de paciente y situación clínica (cuadros agudos, tratamientos de mantenimiento...) (Tablas 2 y 3).

Antipsicóticos inyectables de larga duración (ILD)

Las indicaciones de los antipsicóticos ILD en general, están establecidas solo para el tratamiento de la esquizofrenia en pacientes que han respondido previamente a los tratamientos APS por vía oral, por lo que la formulación oral de inicio será determinante, en el contexto de la línea de recomendaciones de las guías farmacoterapéuticas de referencia. (Tablas 2 y 3.A y 3.B. Dosis y pautas de los APS ILD).

Tal y como ocurre con los APS orales, no se han encontrado diferencias en cuanto eficacia entre los distintos APS ILD de primera y segunda generación⁷.

La falta de adherencia al tratamiento con APS en los pacientes con esquizofrenia es del 40-50%⁸, lo que supone un incremento del riesgo de recaídas y rehospitalización (aunque los factores de riesgo relacionados con la falta de adherencia al tratamiento no solo tienen que ver con el tratamiento y sus efectos adversos).

Entre las ventajas esgrimidas sobre los ILD están la de mejorar adherencia terapéutica y evitar la falta de adherencia encubierta, lo que permite descartarla como causa de una recaída^{9,10}, también evitar los cambios innecesarios de medicación por una supuesta falta de respuesta al tratamiento, y el menor riesgo de recaídas y hospitalización⁸.

En relación con este punto, un estudio de cohorte prospectivo que utilizó datos de registro a nivel nacional, encontró que los APS ILD se asociaron con una disminución de la rehospitalización¹¹, sin embargo distintos ensayos y metanálisis realizados previamente, no encontraron que los APS ILD, en comparación con los orales, mejorasen la adherencia a la medicación o redujesen las tasas de recaída en pacientes con esquizofrenia^{7,12,13,14,15}.

Si bien estos ensayos clínicos han recibido críticas, como que no se han realizado en la población para la que pueden ser más adecuados o que no reflejaban las condiciones del mundo real. Otros estudios que han tratado de abordar estas cuestiones, han dado resultados mixtos⁷, y únicamente los APS ILD administrados en el contexto de programas específicos de adherencia al tratamiento mejoran el grado de cumplimiento¹⁶.

También se han encontrado inconvenientes a los ASP ILD, como el de un periodo potencialmente más largo de ajuste hasta alcanzar la dosis óptima, el riesgo inherente de no poder retirarlos con rapidez ante la presencia de alguna manifestación adversa y el mayor tiempo hasta la desaparición de efectos adversos importantes a partir de su identificación, así como el posible dolor en el lugar de la inyección y la posible percepción de estigma en el paciente¹⁰.

Según las Guías de referencia se considera la posibilidad de tratar con APS ILD en la esquizofrenia (teniendo en cuenta los recursos organizativos del sistema sanitario) **cuando existe una valoración favorable beneficio/riesgo, en los siguientes casos**¹⁷:

- En pacientes que prefieran este tratamiento después de un episodio agudo.
- Pacientes estables que recibían una dosis fija diaria vía oral para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en los que se ha identificado dificultad para el cumplimiento terapéutico, para evitar la falta de adherencia a la medicación antipsicótica (intencionada o no), por ser una prioridad en el abordaje terapéutico.

Respecto al uso cada vez más frecuente de las formulaciones ILD en asociación a antipsicóticos orales (politerapia antipsicótica), debe señalarse la falta de evidencia que sustente su utilidad (excluyendo el periodo de cobertura antipsicótica, las tres primeras semanas tras la administración de algunas presentaciones (consultar fichas técnicas).

La asociación de ILD con antipsicóticos orales estaría justificadas en las primeras semanas del inicio de los ILD, para asegurar la cobertura antipsicótica. La evidencia en cuanto a la combinación de clozapina con otros antipsicóticos en la esquizofrenia resistente es limitada, ya que no se dispone de estudios de calidad¹⁸.

Las asociaciones no justificadas se asocian a un incremento de efectos adversos, de disfunción cognitiva y mortalidad y a un mayor grado de incumplimiento y de riesgo interacciones¹⁶.

Presentaciones disponibles de antipsicóticos ILD

Actualmente los APS ILD disponibles en España son: flufenazina decanoato, olanzapina pamoato, paliperidona palmitato, pipotiazina palmitato, risperidona de liberación prolongada y zuclopentixol decanoato.

No se dispone de evidencia que permita recomendar la utilización de un determinado antipsicótico ILD frente a otro en cuanto a su eficacia clínica ni en las tasas de discontinuación¹⁹.

Flufenacina (decanoato de flufenazina) (Modecate®): de administración mensual. Los problemas de suministro obligan a solicitar el medicamento como medicación extranjera, lo que complica de manera importante su prescripción.

Zuclopentixol decanoato (Clopixol®): de administración quincenal o mensual.

Risperidona ILD (Risperdal Consta®): se administra cada 15 días. Tras la primera inyección IM, se ha de garantizar una cobertura antipsicótica suficiente con la presentación oral durante las tres primeras semanas (dosis de conversión de presentación oral a ILD. [Tabla 2.A]). El efecto de este ajuste de dosis no se debería evaluar antes de que trascurren 3 semanas después de la primera inyección con la nueva dosis más alta.

Paliperidona ILD (paliperidona palmitato): paliperidona es el metabolito activo de risperidona. Actualmente tiene disponible dos presentaciones, ILD de administración mensual (Xeplion®) (para pacientes que han mostrado buena respuesta previa con risperidona o paliperidona oral)²⁰ y de administración trimestral (Trevicta®), para pacientes estabilizados con la presentación mensual.

En un estudio a corto plazo la paliperidona de administración mensual resultó no inferior a la risperidona ILD en la reducción de los síntomas de la esquizofrenia. Pero en otros dos estudios (uno a largo y otro a corto plazo), no pudo demostrar la no inferioridad frente a la risperidona²¹.

El tratamiento recibido previamente con paliperidona oral o risperidona oral puede ser interrumpido en el momento de iniciar el tratamiento con ILD, si bien algunos pacientes se pueden beneficiar

de una retirada gradual²². El paso a los trimestrales sólo se debe realizar en pacientes estabilizados con el inyectable mensual.

El ajuste de la dosis de mantenimiento se puede hacer mensual o trimestral dependiendo de la presentación indicada. Al realizar ajustes de la dosis, se deben tener en cuenta las características de liberación prolongada, dado que el pleno efecto de las dosis de mantenimiento puede no resultar evidente durante varios meses.

Olanzapina ILD (pamoato de olanzapina) (Zypadhera®) de uso hospitalario: se administra cada 2-4 semanas. El uso de esta presentación únicamente podría considerarse en aquellos pacientes que presenten poca o nula adherencia al tratamiento oral, en los que previamente se haya descartado el tratamiento con otros antipsicóticos orales y tipo depot, por falta de eficacia de éstos, con-

traindicaciones u otros motivos clínicos de relevancia, y que entiendan y acepten los riesgos del tratamiento, entre ellos el riesgo del "Síndrome de delirium/sedación post-inyección"²³.

Aripiprazol IPD: Los datos sobre eficacia provienen de un ensayo de no inferioridad frente a la administración oral en pacientes previamente estabilizados con aripiprazol oral, sin mostrar ventajas frente a ésta pero con un perfil de seguridad inferior, con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (acatisia y parkinsonismo), leucopenia y efectos relacionados con el lugar de inyección^{16,24,25}. Es fundamental tener en cuenta las recomendaciones de las principales guías terapéuticas^{26,27,28,29}, ya que de manera general, aripiprazol oral no se considera tratamiento de primera elección en la esquizofrenia.

Tabla 2. Dosis y pautas de antipsicóticos de primera generación en la esquizofrenia^{3,26,27,30}

Esquizofrenia																				
	Recomendaciones de dosis según fichas técnicas	Recomendaciones de dosis según guías farmacoterapéuticas																		
<p>Levomepromazina (Sinogan®) Sol. Inyect. 25 mg/ml Sol. gotas orales 40 mg/ml. Comprimidos 25 y 100 mg</p>	<p>Dosis inicial: VO: 25 a 50 mg en 2 a 4 tomas cada 24 h. Aumentar lentamente los días siguientes hasta la dosis óptima Dosis de mantenimiento: 75 mg/día Ajuste dosis en IR e IH</p>																			
<p>Clorpromazina (Largacti®) Sol. Inyect. 5 mg/ml Sol. gotas orales 40 mg/ml. Comprimidos 25 y 100 mg</p>	<p>Dosis inicial IM: se administrarán 25 a 50 mg de clorpromazina (1-2 ampollas de 5 ml), varias veces al día, sin sobrepasar los 150 mg/día VO: 25-50 mg/día. Aumentar progresivamente hasta dosis óptima Dosis de mantenimiento: 75-150 mg/día repartidos en tres tomas. Dosis máxima 300 mg/día. Ajuste dosis en IR e IH</p>	<p>En fase aguda 300-1000 mg/día En fase de mantenimiento 300-600 mg/día</p>																		
<p>Perfenazina (Decentan®) Comprimidos 8 mg</p>	<p>Dosis usual 4 mg/8 h Dosis máxima 8 mg/8 h Ajuste dosis en IR e IH</p>	<p>En fase aguda 12-64 mg/día En fase de mantenimiento 12-40 mg/día</p>																		
<p>Haloperidol Sol. inyectable 5 mg/ml Sol. oral gotas 2 mg/ml Comprimidos 10 mg</p> <p>*Tabla 2. A de conversión de haloperidol de mg a sol oral gotas</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Haloperidol mg</th> <th>Halopetidol Nº de gotas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,1</td> <td>1 gota</td> </tr> <tr> <td>0,2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>0,3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>0,4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>0,5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Haloperidol mg	Halopetidol Nº de gotas	0,1	1 gota	0,2	2	0,3	3	0,4	4	0,5	5	1	10	2	20	5	-	<p>Dosis inicial: 2 a 10 mg/día vo, dividida en una o dos tomas día. Ajustar dosis cada 1-3-7 días. Dosis máxima 15 mg/día Ajuste dosis en IR e IH</p>	<p>En fase aguda 6-20 mg/día En fase de mantenimiento 6-12 mg/día</p>
Haloperidol mg	Halopetidol Nº de gotas																			
0,1	1 gota																			
0,2	2																			
0,3	3																			
0,4	4																			
0,5	5																			
1	10																			
2	20																			
5	-																			
<p>Flufenazina (Modecate®) Sol inyectable 25 mg/ml</p>	<p>Dosis inicial: 12,5 a 25 mg (0,5 a 1 ml) Durante la terapia de mantenimiento la respuesta a una dosis única dura 6 semanas en algunos pacientes. La dosis no debe exceder los 100 mg. Si es necesario administrar dosis superiores a 50 mg, la dosis siguiente hacerlo con precaución, progresivamente, con incrementos de 12,5 mg. Precaución en IR e IH</p>	<p>En fase aguda 6-20 mg/día En fase de mantenimiento 6-12 mg/día</p>																		

Tabla 3. Dosis y pautas, de los antipsicóticos de segunda generación en la esquizofrenia^{3,26,27,30}

Esquizofrenia												
	Recomendaciones de dosis según fichas técnicas	Recomendaciones de dosis según guías farmacoterapéuticas										
<p>Risperidona (Arketin®, Diaforin®, Calmapride®, Risperdal®, EFG®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comp: 0,5; 1; 2; 3; 4; 6 mg - Comp. flas: 0,5; 1; 2 mg - Sol. oral: 1 mg/ml 	<p>Dosis inicial: 2 mg/día. La dosis puede aumentarse hasta 4 mg el 2º día (ancianos dosis inicial: 0,5 mg dos veces al día).</p> <p>Dosis mantenimiento: 4-6 mg diarios, dividido en 1-2 tomas.</p> <p>Dosis máxima: 10 mg día.</p>	En fase aguda 2-8 mg/día										
<p>- Sol. inyección lib. Prolongada: 25; 37,5; 50 mg (Risperdal Consta®)</p> <p>Tabla 3. A. Conversión de risperidona VO diaria a IM quincenal</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Dosis mg VO diaria</th> <th style="width: 50%;">Dosis mg IM cada 15 días</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤4</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>>4</td> <td>≥37,5</td> </tr> </tbody> </table>	Dosis mg VO diaria	Dosis mg IM cada 15 días	≤4	25	>4	≥37,5	<p>En tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia, pacientes que ya recibían una dosis fija de risperidona oral durante dos o más semanas.</p> <p>Dosis: 1 vial cada 15 días IM.</p> <p>Tras la primera inyección IM, garantizar una cobertura suficiente con risperidona oral (o antipsicótico utilizado previamente) durante las tres primeras semanas.</p> <p>Los incrementos de dosis no se deben hacer con una frecuencia inferior a 4 semanas.</p>					
Dosis mg VO diaria	Dosis mg IM cada 15 días											
≤4	25											
>4	≥37,5											
<p>Paliperidona (Invega®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comp. lib. prolongada: 3; 6; 9 mg 	<p>Dosis: 3 a 12 mg una vez al día VO</p> <p>En IR (acl. creatinina ≥ 50 a < 80 ml/min) dosis inicial de 3 mg una vez al día. Administrar siempre en ayunas o con el desayuno sin partir ni masticar.</p>	En fase aguda 3-15 mg/día										
<p>Palmitato de paliperidona</p> <ul style="list-style-type: none"> - Susp. Iny. lib. Prolongada: 50; 75; 100; 150 mg (Xeplion®) 	<p>Dosis de inicio: 150 mg en el día 1 de tratamiento y 100 mg una semana después (día 8), vía IM. La tercera dosis se debe administrar un mes después de la segunda dosis de inicio.</p> <p>Dosis de mantenimiento mensual 1 vial mensual IM de 75 mg (algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis inferiores o superiores dentro del rango recomendado de 25 a 150 mg en función de la tolerabilidad y/o eficacia individual del paciente).</p>											
<p>-Susp. inyect lib. prolongada: 175; 263; 350; 525 mg (Trevicta®)</p> <p>Tabla 3. B. Conversión de palmitato de paliperidona mensual a trimestral</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Dosis de última inyec. de palmitato de paliperidona mensual</th> <th style="width: 50%;">Dosis de palmitato de paliperidona trimestral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50</td> <td>175</td> </tr> <tr> <td>75</td> <td>263</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>350</td> </tr> <tr> <td>150</td> <td>525</td> </tr> </tbody> </table>	Dosis de última inyec. de palmitato de paliperidona mensual	Dosis de palmitato de paliperidona trimestral	50	175	75	263	100	350	150	525	<p>En el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos clínicamente estables durante 4 meses o más con formulación inyectable mensual de palmitato de paliperidona</p> <p>Dosis: 1 vial trimestral IM (según tablas de conversión 3.B)</p> <p>No recomendado IR moderada o grave (acl. creat < 50 ml/min).</p>	
Dosis de última inyec. de palmitato de paliperidona mensual	Dosis de palmitato de paliperidona trimestral											
50	175											
75	263											
100	350											
150	525											
<p>Aripripazol (Adexil®, Apaloz®, EFG®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comp: 5; 10; 15; 30 mg - Comp. bucodispersables: 10; 15; 30 mg - Sol. oral: 1 mg/ml - Sol. inyección: 7,5 mg/ml 	<p>Dosis 10-15 mg una vez al día (no se ha demostrado un aumento de eficacia con dosis mayores a 15 mg/d)</p> <p>Dosis máxima 30 mg /día</p>	En fase aguda 10-30 mg/día										
<p>- Polvo para sol. inyec lib. prolongada: 300; 400 mg (Ablify®)</p>	<p>Dosis: 1 vial mensual IM (cambiar de presentación requiere consultar FT y tabla de equivalencias).</p>											
<p>Quetiapina (Ilufren®, Psicotric®, Qudix®, Queiamylan®, EFG, Seroquel®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comp: 25, 50, 100, 200, 300 mg - Comp lib. Prol.:50, 150, 200, 300, 400 mg 	<p>Dosis: 150-750 mg diarios VO</p> <p>Liberación rápida: dividido en dos tomas</p> <p>Liberación prolong: una toma diaria</p>	En fase aguda 300-750 mg/día										
<p>Olanzapina (EFG, Arenbil®, Zapris®, Zolafren®, Zyprexa®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comp 	<p>Dosis: 5-20 mg una vez al día VO</p>	En fase aguda 10-20 mg/día										
<p>- Polvo y disolvente para inyección de lib. Prolongada (uso hospitalario) (Zypadhera®) 210, 300, 405 mg</p>	<p>Dosis: Un vial quincenal o mensual IM (cambiar de presentación requiere consultar FT y tabla de equivalencias)</p>											
<p>Clozapina (Leponex®, Nemea®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comp: 25, 50, 100, 200 mg. 	<p>Dosis: 12,5-300 mg diarios VO repartidos en 2-3 tomas</p>	En fase aguda 300-800 mg/día										
<p>Ziprasidona (Zeldox®)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polvo para sol. Inyect: 20 mg/ml • Cápsulas 20, 40, 60, 80 mg 	<p>Dosis: 40-160 mg diarios dividido en 2 tomas</p>	En fase aguda 80-160 mg/día										
<p>Amisulprida</p>		En fase aguda 400-800 mg/día										

SEGURIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de estos fármacos son uno de los factores de riesgo de la mala adherencia terapéutica.

En términos generales, los APS típicos tienen mayor riesgo de efectos secundarios extrapiramidales, y los APS atípicos efectos metabólicos (Tablas 4.1 y 4.2. Efectos secundarios de los APS típicos y atípicos).

- **Sedación**, de mayor intensidad entre los APS típicos levomepromazina y clorpromazina, y entre los atípicos clozapina.

- **Efectos extrapiramidales**. Alrededor del 60% de los pacientes tratados con APS típicos manifiestan algún tipo de efecto adverso extrapiramidal clínicamente significativo que pueden ser:

- De tipo agudo que aparecen al principio del tratamiento y suelen ser dosis dependientes, con síntomas como bradicinesia, rigidez y temblor (pseudoparkinsonismo), distonía (contracción espástica de grupos musculares aislados), y acatisia (inquietud y preocupación mental, la cual puede ser intensa).

- De tipo crónico, después de meses o años de tratamiento, con manifestaciones como la discinesia tardía (movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, cara y maxilares).

Los efectos extrapiramidales son más frecuentes en los APS típicos de alta potencia antipsicótica (haloperidol y flufenazina) y menos frecuentes en los de moderada o baja potencia (clorpromazina y levomepromazina respectivamente). Entre los atípicos, son más frecuentes con risperidona y paliperidona.

- **Sd. neuroléptico maligno**, de inicio repentino, más frecuente en la primera semana de tratamiento o tras haber aumentado la dosis. Se caracteriza por rigidez, hipertermia e inestabilidad autónoma, incluidas la hipertensión, taquicardia y elevación de la concentración sérica de la creatin-quinasa. Se relaciona con los APS típicos de alta potencia³².

- **Efectos anticolinérgicos**, como sequedad de boca, somnolencia, estreñimiento, hipersalivación y retención urinaria. En general son de intensidad leve, pero son especialmente relevantes en pacientes con hipertrofia prostática.

El sd. anticolinérgico grave (confusión, delirium, somnolencia y alucinaciones) se observa en pocos casos, y es más frecuente con clozapina, en pacientes ancianos o debilitados, y por la administración conjunta de algunos fármacos, como los anticolinérgicos.

- **Aumento de peso**, principalmente con olanzapina y clozapina entre los APS atípicos, y entre los típicos, clorpromazina³³.

- **Aumento de la glucemia, y en ocasiones síndrome metabólico** (obesidad, hiperglucemia e hipertrigliceridemia). Estos factores pueden conducir a enfermedades como diabetes o cardiopatía isquémica.

Olanzapina y clozapina son los APS que más se relacionan con la hiperglucemia³⁴.

- **Efectos cardiovasculares: hipotensión ortostática, taquicardia y prolongación del intervalo QT**, que supone un incremento del riesgo de arritmias cardíacas y muerte súbita de origen cardíaco. La incidencia de alargamiento del intervalo QT es aproximadamente del 3%³⁵. Pueden producirlo tanto los APS típicos como atípicos (más con ziprasidona, después quetiapina y sertindol) y se ha relacionado con las dosis³⁶.

- **Aumento de la prolactina**, sobre todo haloperidol, risperidona y paliperidona.

- **Efectos hematológicos**: más relacionados con la clozapina, con riesgo de aparición de neutropenia y agranulocitosis (aproximadamente del 3% y del 1% respectivamente^{37,38,39}).

- **Incremento de la mortalidad**: estudios recientes asocian a los pacientes con demencia en tratamiento con APS típicos y atípicos, con un incremento del riesgo absoluto de mortalidad en comparación con los tratados con placebo (alrededor del 3%), cifras más altas que las estimadas previamente (1%)⁴⁰, observándose un efecto dosis-respuesta, con un riesgo absoluto de mortalidad de un 3,5% mayor en el subgrupo de dosis altas⁴¹.

La mayor parte de los casos se relacionaron con episodios cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (neumonía). Tanto los tratamientos a corto como, como a largo plazo⁴².

El exceso de riesgo de mortalidad parece ser mayor para los APS típicos que para los atípicos, siendo entre estos últimos el riesgo es más alto con olanzapina y risperidona, y más bajo con quetiapina.

- **Incremento del riesgo de accidente cerebrovascular**. En ensayos controlados con placebo realizados con pacientes de edad avanzada con demencia, se observó una incidencia significativamente mayor de ACV (aproximadamente aumentó 3 veces más), como ictus (incluida la muerte) y ataques isquémicos transitorios. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo y no se puede excluir en otras poblaciones de pacientes.

La Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) tras detectar y notificar el incremento de riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia^{43,44} ha limitado el uso de antipsicóticos atípicos (amisulprida, aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona y ziprasidona) en pacientes mayores de 75 años, mediante el visado de inspección.

- **Otros efectos adversos**³²: fotosensibilidad (especialmente clorpromazina), efectos alérgicos dermatológicos, convulsiones, elevación de las enzimas hepáticas, ictericia colestásica, retinopatías pigmentarias (clorpromazina), opacidades corneales, efectos sobre la función sexual, y dismotilidad esofágica y aspiración (asociadas a aripiprazol y quetiapina), tromboembolismo venoso, etc.

Tabla 4.1. Efectos adversos de los antipsicóticos de primera generación o típicos^{44,45}

Medicamento	Sedación	Efectos extrapiramidales	Efectos anticolinérgicos	Hipotensión ortostática	Aumento de peso/ glucemia	Aumento prolactina	Prolongación del QT
Flufenazina	+	+++	+	-/+	+	+++	ND
Haloperidol	+ /+++	+++	+	+	+ /+++	+++	+
Perfenazina	++	++	+ /+++	-/+	++	++	ND
Clorpromazina*	+++	+ /+++	+++	+++	+++	++	+
Levomepromazina*	+++	+	+++	+++			
Zuclopentixol	+++	+++	+	+			
Pimozida	+	+ /+++	+	+	+	++	++

Tabla 4.2. Efectos adversos de los antipsicóticos de segunda generación o atípicos^{44,45}

Medicamento	Sedación	Efectos extrapiramidales	Efectos anticolinérgicos	Hipotensión ortostática	Aumento de peso/ glucemia	Aumento prolactina	Prolongación del QT
Amisulprida	-	+	-		+	+++	+
Ziprasidona	-/++	+	-/+	++	-/+	-/+	++
Clozapina	+++	-/+	+++	++/+++	++++	-/+	+
Olanzapina	++/+++	-/+	+/+++	+	++++	+	+
Quetiapina	++/+++	-/+	+/++	++	+++	-/+	+/++
Asenapina	+/++	+/++	-	+	++/+++	+/++	+
Aripipazol	-/+	+/++	-/+	-/+	+	-	-/+
Risperidona	+/++	++/+++	-/+	++	+++	+++	+
Paliperidona	+	++/+++	+	++	+++	+++	+

Interacciones medicamentosas³

Aumentan la concentración plasmática de los APS algunos ISRS (fluoxetina, paroxetina), betabloqueantes, antibióticos y antifúngicos (ciprofloxacino, eritromicina, fluconazole, itraconazol).

Disminuyen su concentración: algunos anticonvulsivantes (fenobarbital, carbamazepina, fenitoína).

Pueden aumentar el efecto sedante de los APS otros fármacos depresores del sistema nervioso central, como benzodiazepinas, antidepresivos, antihistamínicos y el alcohol.

Puede aumentar el riesgo de aumento del intervalo QT la toma concomitante de APS con algunos antiarrítmicos, macrólidos, antidepresivos tricíclicos, citalopram, escitalopram, etc.

ANTIPSIÓTICOS EN LA ESQUIZOFRENIA

Inicialmente los APS atípicos se consideraron de elección para el primer episodio de esquizofrenia; sin embargo, revisiones realizadas sobre estudios comparativos entre los APS típicos y atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia no confirman esta afirmación. Alguno de los más relevantes son:

El Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE)^{47,48} en donde la variable principal de evaluación del tratamiento fue la calidad de vida de los pacientes. Los resultados indicaron la ausencia de diferencias con significación estadística entre los pacientes tratados con APS típicos o atípicos, al aplicar la Quality of Life Scale, y al considerar los índices de interrupción y la mejoría sintomática (exceptuando clozapina que resultó más efectiva en casos resistentes y olanzapina que presentó la tasa más baja de discontinuación, aunque una carga general más elevada en relación con los efectos adversos).

El estudio Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUTLASS 1)⁴⁹, en el que los resultados no mostraron ventaja de los APS atípicos en términos de calidad de vida (variable principal) o mejoría de síntomas en un año (variable secundaria, entre otras) y se encontraron diferencias en tasas de efectos adversos extrapiramidales evaluados de manera objetiva.

El estudio Eufere⁵⁰ cuyo objetivo fue evaluar su efectividad comparativa en términos de discontinuación de tratamiento por cualquier causa (considerado un compendio de la eficacia y seguridad o tolerabilidad del medicamento). Se observó que en pacientes con un primer episodio psicótico, la discontinuación fue significativamente mayor en

los pacientes que recibieron una dosis baja de haloperidol que en los asignados a tratamiento con APS atípicos, siendo la olanzapina el fármaco con menor tasa de discontinuación. Sin embargo, la reducción de los síntomas fue virtualmente la misma en todos los grupos. Por lo tanto, no se puede concluir que los APS atípicos sean más eficaces que el haloperidol.

Estos y otros estudios en la misma línea han contribuido a que las recomendaciones actuales en la selección de un APS en la esquizofrenia no señalen explícitamente a un grupo de APS en particular, sino a que se realice en base a criterios clínicos y del paciente.

Principales recomendaciones generales sobre la utilización de APS en la esquizofrenia

Consideraciones generales antes de iniciar un tratamiento con APS^{17,51}.

- **Se recomienda la monoterapia frente a la politerapia**, dada su mayor sencillez de manejo, evaluación más sencilla de la respuesta, menos efectos adversos y menor riesgo de interacciones⁵².
- **La selección del antipsicótico**, dada la similitud de los efectos terapéuticos de los dos grupos de APS, debería realizarse teniendo en cuenta:
 - **Los antecedentes personales del paciente y su situación clínica** (problemas cardiovasculares, renales...).
 - **El síntoma principal que se plantee minimizar.**
 - **La probabilidad y/o el riesgo individual ante los efectos adversos** (especialmente extrapiramidales y metabólicos), tras informar al paciente sobre los beneficios y efectos adversos del fármaco, teniendo en cuenta sus preferencias¹⁷ y sobre la interferencia del tratamiento APS con el consumo de alcohol, tabaco, drogas ilegales y otros medicamentos.
- **La introducción del tratamiento debe ser gradual**, utilizando la menor dosis establecida para minimizar la aparición de efectos adversos. (Tablas 2 y 3. Dosis y pautas de los APS). Los incrementos de dosis se deben realizar según las recomendaciones establecidas (consultar fichas técnicas), y según respuesta terapéutica y tolerabilidad.

Las **Guías clínicas basadas en la evidencia científica** para cuya interpretación un grupo de expertos han alcanzado un consenso, como la British Association for Psychopharmacology (BAP)³⁰, La National Institute for Health and Care Excellence²⁶ y Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT)²⁷ además recomiendan:

- **En el primer episodio** (junto con la intervención psicológica), **la selección del tratamiento con APS** (típicos o atípicos) se debe realizar en base a los antecedentes personales del paciente, situación clínica, síntoma principal que se plantee minimizar, probabilidad y/o el riesgo individual ante los efectos adversos (especialmente extrapiramidales y metabólicos), y teniendo en cuenta las preferencias del paciente tras ser informado.

Algunas guías excluyen de primera opción a clozapina y olanzapina por sus efectos secundarios²⁷.

Todas coinciden en recomendar comenzar tratar con dosis bajas, hasta llegar progresivamente a las dosis recomendadas.

- **En pacientes con una exacerbación aguda o recurrencia de un episodio psicótico:** la selección del APS típico o atípico vía oral, también se debe realizar en base a los criterios mencionados y **tener en cuenta la respuesta clínica y los efectos secundarios de la medicación administrada en episodios previos** (pero no incluyen clozapina), a las dosis recomendadas (Tablas 2 y 3).

Se recomienda esperar 4 semanas antes de cambiar de estrategia terapéutica.

En caso de no respuesta o respuesta inadecuada al tratamiento, se han de comprobar las dosis utilizadas, la adherencia al tratamiento prescrito y la presencia de otros factores que puedan influir en la respuesta al tratamiento, como el consumo de tabaco (que acelera el metabolismo de los APS), el abuso de sustancias o la presencia de otras situaciones clínicas.

No se deben utilizar de rutina estrategias de mantenimiento de dosis intermitentes¹⁷. Solo de forma excepcional se puede considerar en pacientes no dispuestos a aceptar un régimen de mantenimiento continuo o cuando existe especial sensibilidad a los efectos secundarios.

En la prevención de recaídas: la recomendación de todas las guías es continuar con el tratamiento APS que había resultado efectivo en episodios anteriores.

- **En caso de resistencia al tratamiento,** tras considerar problemas relacionados como de falta de adherencia previa, consumo de drogas, sustancias, medicamentos y/o la presencia de otras enfermedades, se recomienda **cambiar de APS** (según NICE, si no se ha empleado, ha de ser un atípico), y si no hay respuesta al cambio de medicación después de cuatro semanas, utilizar clozapina.

Clozapina es el único APS que ha demostrado ser superior a los demás en la esquizofrenia resistente al tratamiento⁵³. Sin embargo, no constituye un tratamiento de primera línea, entre otras cuestiones, por el riesgo asociado de agranulocitosis que precisa un estricto control hematológico. Por tanto La clozapina es el tratamiento estándar para los pacientes resistentes que no responden a otros APS.

Si no hay respuesta a clozapina a la NICE recomienda asociarla a otro APS y valorar respuesta a las 8-10 semanas. Otras recomendaciones van dirigidas a que a los seis meses, debería considerarse abandonarla y tratar con otros antipsicóticos con menos efectos adversos⁵⁴.

Utilizar asociaciones de antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia es una práctica relativamente frecuente, pero no recomendada de forma genérica, excepto en casos concretos:

- **La discontinuación de un APS en sustitución por otro.**

- **Al inicio de determinados tratamientos con APS ILD,** con el fin de ofrecer cobertura en las primeras fases de tratamiento.

- **En esquizofrenia resistente a tratamiento a clozapina en monoterapia** las recomendaciones son dispares: mientras que algunas lo recomiendan¹⁶, otras no⁵⁵.

En cuanto a la **duración del tratamiento antipsicótico**, en un primer episodio de psicosis debería mantenerse durante un mínimo de dos años después de la primera recuperación de los síntomas. Las dosis deben estar siempre dentro del intervalo de tratamiento recomendado³².

Si el paciente no ha alcanzado una recuperación estable de la psicosis, se recomienda considerar la prolongación del tratamiento más allá de tres años¹⁷.

Monitorización de los pacientes en tratamiento con APS

Se debe realizar la monitorización periódica de la respuesta clínica a los APS y de los potenciales efectos adversos (especialmente las primeras semanas de tratamiento), sobre.

- **La excesiva sedación y/o empeoramiento cognitivo.**

- **Los trastornos del movimiento de origen extrapiramidal** (bradicinesia, temblor, rigidez, acatisia...) y de los **efectos anticolinérgicos.**

- **Las alteraciones metabólicas:**

- Control de peso, de IMC y perímetro abdominal al inicio del tratamiento, y mensualmente durante los primeros seis meses, a partir de entonces, cada tres meses.

- Perfil glucémico (glucemia basal HbA1c) y perfil lipídico, al inicio del tratamiento y después control anual (con olanzapina cada 6 meses). Evaluación de la dieta y del nivel de actividad física.

- **La alteración de otros factores de riesgo cardiovasculares, arritmias o alteraciones electrocardiográficas:** antes del tratamiento determinar el riesgo cardiovascular, y después de comenzar el tratamiento con APS controles a las 12 semanas y luego con periodicidad anual realizar controles de:

- La tensión arterial.

- Registros EKG (especial atención a la presencia de arritmias y prolongación del intervalo QT). En caso de prolongación del intervalo QT reducir la dosis del APS o suspender el tratamiento si el QT excede los 500 mm.

También se recomienda un control de electrolitos plasmáticos, y corregir los casos de hipopotasemia e hipomagnesemia, ya que aumentan el riesgo de arritmias ventriculares.

- **Los niveles plasmáticos de prolactina.**

- **Las alteraciones hematológicas, especialmente en los pacientes en tratamiento con clozapina:** aparición de neutropenia y agranulocitosis. Son necesarios los controles de la serie blanca especialmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento, periodo de mayor riesgo⁵⁶, y mensuales a partir de entonces. Se recomienda retirar el tratamiento si se detectan alteraciones. Realizar un estudio analítico si aparecen signos o síntomas como fiebre alta, dolor de garganta, úlceras en la boca u otro signo de infección.

- **Adherencia terapéutica.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Informe Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de antipsicóticos en España (1992-2006).
2. Base de datos Farmacarias.
3. AEMPS. CIMA. Fichas técnicas. <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
4. Florez J, Mediavilla A, Armijo J. Farmacología Humana 6a edición 2014. Elsevier Masson.
5. Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatment for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2005;10:79-104.
6. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC (2010) Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 67(3): 255-62
7. Lauriello J, Austin R, Campbell A.L. Pharmacotherapy for schizophrenia: Long-acting injectable antipsychotic drugs. *UpToDate* 2017
8. Velligan DJ, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP; Expert Consensus Panel on Adherence Problems in Serious and Persistent Mental Illness. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 4:1-46; quiz 47-8.
9. Biagi E, Capuzzi E, Colmegna F, Mascarini A, Brambilla G, Ornaghi A, Santambrogio J, Clerici M. Long-Acting Injectable Antipsychotics in Schizophrenia: Literature Review and Practical Perspective, with a Focus on Aripiprazole Once-Monthly. *Adv Ther*. 2017 May;34(5):1036-1048. doi: 10.1007/s12325-017-0507-x.
10. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014 Oct;4(5):198-219. doi: 10.1177/2045125314540297.
11. Tiihonen J, Mittendorf-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enksson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, Taipale H. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):686-693. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1322. PubMed PMID: 28593216.
12. David A, Adams CE, Eisenbruch M, Quraishi S, Rathbone J. Depot fluphenazine decanoate and enanthate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;
13. Adams CE, Fenton MK, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2001;179:290.
14. Haddad PM, Taylor M, Niaz OS. First-generation antipsychotic long-acting injections v. oral antipsychotics in schizophrenia: systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Psychiatry Suppl*. 2009;52:S20.
15. Bai YM, Ting Chen T, Chen JY, Chang WH, Wu B, Hung CH, Kuo Lin W. Equivalent switching dose from oral risperidone to risperidone long-acting injection: a 48-week randomized, prospective, single-blind pharmacokinetic study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(8):1218.
16. Agencia Española de los medicamentos. Informe de Posicionamiento Terapéutico de aripiprazol IM depot (Abilify Maintena®) 2015
17. NICE Clinical guideline. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management 2014 <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178>
18. Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 23;3:CD006324. doi: 10.1002/14651858.CD006324.pub3.
19. Olsson M, Marcus SC, Ascher-Svanum H. Treatment of schizophrenia with long-acting fluphenazine, haloperidol, or risperidone. *Schizophr Bull*. 2007;33(6):1379-87.
20. Ref All Wales Medicines Strategy Group. Clinical Expert Summary. Paliperidone palmitate (Xeplion®) prolonged release suspension for injection. April 2012.
21. Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de Xeplion. European Medicines Agency, 2013 http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002105/WC500103318.pdf
22. AEMPS CIMA ficha técnica Palmitato Paliperidona Xeplion®
23. Seguridad, efectividad, coste y coste-efectividad de olanzapina inyectable de liberación prolongada (Zypadhera®) en el tratamiento de la esquizofrenia. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud 2011. <http://www3.gob.es/sanidad/scs/contentoGenerico.jspx?document=5b3eabd7-9b1f-11e0-b00c-e55e53ccc42c&idCarpetas=993a9b1d-7aed-11e4-a62a-758e414b4260>
24. Fleischacker WW et al. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry*. 2014;205(2):135-44. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
25. EMA. EPAR de Abilify Maintena: aripiprazole. Procedure No. EMEA/H/C/002755/0000. <http://www.ema.europa.eu/>
26. National Institute for Health and Clinical Excellence (2009). Schizophrenia: Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care (update). National Clinical Practice Guideline N-82. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg82>
27. Kreyenbuhl J, Buchanan R, Dickerson FB, Dixon LB. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2009. *Schizophr Bull* 2010;36:94-103
28. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of schizophrenia. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 131). [March 2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
29. Khanna P, Suro T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh HG, Leucht S, Xia J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD006569.
30. Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25:567-620.
31. Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res*. 1991;4(2):109-20.
32. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fórum de Salut Mental, coordinación. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Guíasalud 2009.
33. Villegas I, López Román F, Martínez González A, Villegas J. Obesidad y síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. *Psic Biol*. 2005;12(2):39-45.
34. Lambert TJ, Chapman LH. Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement. *Med J Aust*. 2004;181(10):544-8.
35. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(6):633-47.
36. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009;360(3):225-35.
37. Atkin K et al. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving Clozapine in the UK and Ireland. *British Journal of Psychiatry* 1996; 169: 483-488.
38. Alvir JM et al. Clozapine, induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *New Engl J Med* 1993; 329: 162.
39. Ponsa A et al. Clozapina y agranulocitosis en España: ¿tenemos una población más segura? Seguimiento hematológico a 5 años de una cohorte de pacientes tratados con clozapina. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2012; 5: 37-42.
40. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294:1934.
41. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:438.
42. Press D., Alexander M., Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *UpToDate* 2017.
43. AEMPS. Nota Informativa 2004. Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia.
44. AEMPS. Nota informativa. 2004. "Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso".
45. UpToDate Antipsicóticos. Literature review current through: Oct 2017. https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH%2F82533&topicKey=PSYCH%2F14773&source=see_link
46. Muench J, Hamer AM. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *Am Fam Physician*. 2010 Mar 1;81(5): 617-22
47. Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Byerly MJ, Glick ID, Canive JM, McGee MF, Simpson GM, Stevens MC, Lieberman JA. The National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) project: schizophrenia trial design and protocol development. *Schizophr Bull*. 2003; 29 (1): 15-31.
48. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22; 353 (12): 1209-23.
49. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized Controlled Trial of the Effect on Quality of Life of Second- vs First-Generation Antipsychotic Drugs in Schizophrenia. Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 1079-1087.
50. Kahn RS, Fleischacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Galderisi S, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Grobbee DE. EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008 Mar 29; 371(9618):1085-97.
51. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2017 Jun;21(2):82-90. doi: 10.1080/13651501.2017.1291839.
52. Burton SC. Strategies for improving adherence to second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia by increasing ease of use. *J Psychiatr Pract* 2005; 11: 369-378
53. Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21; (1): CD000059.
54. Siskind D, McCartney L, Goldschlager R, Kisely S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* (2016) 209, 385-392. doi: 10.1192/bjp.bp.115.177261
55. Combination Atypical Antipsychotics in Adolescents or Adults with Schizophrenia: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016
56. AEMPS. Notas de seguridad 2017. Clozapina: modificación del programa de seguimiento de los pacientes.

Autores: Erika Montes Gómez, Francisco Javier Acosta Artilles, Mercedes Plasencia Núñez, M^a Elidia Guerra Rodríguez, Fidelina de la Nuez Viera, Ángela Martín Morales, María Altabas Betancort.

Comité Editorial:

- Presidente** Alberto Talavera Déniz (Jefe de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
- Vocales** Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación). Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica). María Altabas Betancort (Médico de Familia). Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica). Elena López Muñoz (Farmacéutica). Ángela Martín Morales (Farmacéutica). M^a Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica).
- Coordinadora** Erika Montes Gómez (Medico de Familia).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD.
ISSN: 1889-0938. **Depósito Legal:** GC 1102-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>

