

## SUMARIO

- Nuevos antipsicóticos.
- Uso terapéutico del interferon beta en el Insalud.
- Nuevos principios activos: Revisión 2000 (1ª parte).
- Informaciones de interés: Nuevas indicaciones autorizadas en 2000

del Sistema Nacional de Salud

Vol. 25-Nº 1- 2001

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacologia/infmedic>

# Nuevos antipsicóticos

*Ortiz Lobo A\**  
*De la Mata Ruiz I\**

## RESUMEN

■ La aparición de la clozapina inaugura un nuevo tipo de antipsicóticos llamados atípicos, en contraposición a los clásicos o típicos, que se caracteriza por antagonizar distintos sistemas de neurotransmisión (no sólo el dopaminérgico) y producir menos síntomas extrapiramidales (SEP). Su aparición en el mercado ha estado llena de expectativas y con ellos se pretendía alcanzar la eficacia clínica de la clozapina sin el efecto adverso de la agranulocitosis. La revisión de los estudios publicados sobre estos nuevos antipsicóticos demuestra una eficacia comparable al haloperidol (no a la clozapina) y la menor aparición de SEP con un perfil de efectos adversos diferente. Es imprescindible la realización de estudios a largo plazo, de prevención de recaídas, en pacientes con síntomas negativos, sobre calidad de vida, funcionamiento psicosocial, satisfacción de cuidadores, efectos secundarios a largo plazo y farmacoeconómicos porque actualmente no hay suficientes datos que avalen la hipótesis de que los antipsicóticos atípicos tengan una mejor relación coste-efectividad que los clásicos ni que se traduzca en una mejor calidad de vida.

**PALABRAS CLAVE:** Nuevos antipsicóticos. Antipsicótico atípico.

**Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 1-8.**

## INTRODUCCION

La introducción del primer antipsicótico, la clorpromazina, a principios de los años 50 revolucionó el tratamiento de la esquizofrenia. Desde entonces, los principales retos en la investigación sobre los neurolepticos han sido definir su mecanismo de acción, aumentar la eficacia en los pacientes con esquizofrenia resistente (alrededor de un tercio de los pacientes no responden a los neurolepticos clásicos) y en los llamados síntomas negativos de la enfermedad (embotamiento afectivo, apatía, anhedonia, aislamiento, déficit de atención y alogia), así como incrementar el índice terapéutico respecto a los síntomas

## ABSTRACT

■ Clozapine is the first of the new kind of antipsychotic called atypical, conversely classic or typical. These new drugs, are characterized to be antagonists of several neurotransmission systems (not only dopaminergic system), with less extrapyramidal symptoms (EPS). There were a lot of expectations with these drugs: the clinical efficacy of clozapine without agranulocytosis. The review of the published studies on these new antipsychotics shows a comparable efficacy with haloperidol (not with clozapine) and less EPS, with a different side effect profile. Long-term trials about these topics: relapse prevention, negative symptoms, quality of life, psychosocial functioning, patient care-givers satisfaction, long-term side-effects and pharmacoeconomics, are needed. Nowadays, there are no available data to support nor better cost-effectivity neither better quality of life using these drugs instead of classical antipsychotics.

**KEY WORDS:** New antipsychotics. Atypical antipsychotic.

extrapiramidales (SEP). Se acepta que el bloqueo postsináptico de los receptores de dopamina D<sub>2</sub> se correlaciona a nivel mesolímbico con la acción antipsicótica de los neurolepticos y a nivel nigroestriado con la producción de SEP (1). Sin embargo, el segundo hito en la investigación psicofarmacológica de la esquizofrenia, el descubrimiento de la clozapina, va a ampliar esta concepción. Este compuesto se sintetizó en 1959 con la idea inicial de tratarse de un antidepresivo, aunque su acción antipsicótica se hizo evidente pronto. Lo relevante de la clozapina es que este fármaco es más eficaz que los neurolepticos clásicos en su acción antipsicótica, no produce SEP y por otra parte, su mecanismo de acción es completamente distinto. Es el único que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a otros neurolepticos y el que mejor

(\*) Psiquiatras del Servicio de Salud Mental de Salamanca. Área 2. Madrid.

respuesta ha tenido en el tratamiento de los síntomas negativos o deficitarios de la esquizofrenia. La clozapina no antagoniza los receptores D<sub>2</sub> postsinápticos como los neurolepticos típicos, sino que actúa sobre todos los receptores dopaminérgicos D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> (especialmente D<sub>4</sub>), serotoninérgicos 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub> (especialmente 5-HT<sub>2</sub>), noradrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , histamínicos y colinérgicos (2).

La aparición de la clozapina inaugura un nuevo tipo de neurolepticos llamados «atípicos» en contraposición con los clásicos o «típicos». El concepto de atípico es controvertido ya que está formado por un heterogéneo grupo de antipsicóticos, con mecanismos de acción distintos. Estos nuevos antipsicóticos han buscado obtener la eficacia de la clozapina en el tratamiento de las psicosis, de la esquizofrenia resistente y de los síntomas negativos pero sin provocar la agranulocitosis (alrededor del 1% de los pacientes) que sitúa a este fármaco, necesariamente, en segunda línea de elección terapéutica

**TABLA I**  
**CARACTERÍSTICAS IDEALES DE LOS**  
**ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS.**

<p><b>1. NEUROQUÍMICAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonización de varios sistemas de neurotransmisión.</li> <li>• Menor afinidad por los receptores dopaminérgicos del estriado que los mesolímbicos</li> <li>• No incrementar los niveles de prolactina.</li> </ul>
<p><b>2. CLÍNICAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia clínica tanto en síntomas positivos como negativos.</li> <li>• Eficacia en pacientes refractarios a la acción antagonista dopaminérgica.</li> <li>• Menor incidencia de SEP.</li> </ul>

(3). En general para que un fármaco pueda considerarse atípico debería reunir una serie de características neuroquímicas y clínicas (Tabla I).

La aparición de estos nuevos antipsicóticos ha generado una avalancha de ensayos clínicos y publicaciones para respaldar su eficacia y tolerabilidad que, muchas veces, conllevan unas dificultades metodológicas y unos sesgos que hay que tener en cuenta a la hora de revisar la literatura científica. Aunque esto ocurre de forma general en toda la investigación farmacológica, se deben mencionar algunos especialmente relevantes en el caso de los nuevos antipsicóticos (4-9) (Tabla II).

Por otro lado, se ha publicado muy poco sobre el uso de estos nuevos antipsicóticos en otras enfermedades que no sea la esquizofrenia como el tratamiento de trastornos psicóticos y conductuales en cuadros demenciales, estados confusionales agudos de origen orgánico y otras psicosis del adulto e infantiles, lo que limita la extrapolación de resultados a estas entidades.

No conviene olvidar además que en el tratamiento de la esquizofrenia como de las otras psicosis, el abordaje psicofarmacológico es una parte del mismo y que, en ningún caso puede desplazar a las intervenciones psicológicas y psicosociales, sino complementarlas.

### DESCRIPCIÓN Y USO CLÍNICO DE LOS NUEVOS ANTIPSIKÓTICOS

En España se han comercializado la risperidona (Risperdal<sup>®</sup>), la olanzapina (Ziprexa<sup>®</sup>) y más recientemente la quetiapina (Seroquel<sup>®</sup>); el sertindol (Serdolect<sup>®</sup>) que fue retirado con posterioridad por efectos secundarios y la remoxiprida que también tuvo que suspender su comercialización por efectos

**TABLA II**  
**SESGOS Y DIFICULTADES METODOLÓGICAS EN LA INVESTIGACIÓN**  
**DE LOS NUEVOS ANTIPSIKÓTICOS**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Financiación de los ensayos por las compañías farmacéuticas <ul style="list-style-type: none"> <li>- No publicación de resultados negativos o «sin interés»</li> <li>- Fragmentación en multitud de artículos de un solo ensayo clínico multicéntrico («salami slicing»)</li> </ul> </li> <li>• Criterios de selección de pacientes que impiden la aplicabilidad y generalización de resultados a la práctica clínica (exclusión de esquizofrenias residuales, resistentes...)</li> <li>• Predominio de los estudios a corto plazo (6-12 semanas)</li> <li>• Estudios comparativos con haloperidol a dosis equivalentes cuestionables y en menor medida con otros neurolepticos clásicos</li> <li>• Protocolos rigurosos que generan un alto número de abandonos</li> <li>• Análisis de los resultados en los abandonos mediante la «última medida arrastrada» en vez de en base a intención de tratar</li> <li>• Las escalas clínicas para medir eficacia clínica no son escalas de intervalo</li> <li>• Imposibilidad de traducir mejoría en las puntuaciones en cambio real en el funcionamiento social del paciente</li> <li>• Carencia de estudios adecuados que valoren la satisfacción de los pacientes y los cuidadores el funcionamiento psicosocial, la calidad de vida o farmacoeconómicos.</li> </ul>
--

adversos cuando estaba en fase de presentación del producto. Actualmente, se están lanzando al mercado internacional la ziprasidona (Zeldox<sup>®</sup>) y la amisulprida (Solian<sup>®</sup>). Fuera de España está comercializada la zotepina, molécula de origen japonés que posiblemente acabará introduciéndose también en nuestro país.

#### • RISPERIDONA

La risperidona es el prototipo de una nueva clase de psicofármacos: los derivados benzisoxazólicos. Es un antagonista de múltiples receptores, con una alta afinidad por los serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>, dopaminérgicos D<sub>2</sub> y también por noradrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  e histamínicos H<sub>1</sub> sin actividad anticolinérgica. Se postula que la coexistencia del antagonismo 5-HT<sub>2</sub> y D<sub>2</sub> es la base de su efecto terapéutico.

La risperidona se absorbe rápidamente después de una administración oral, alcanzando su pico plasmático a las dos horas y su perfil farmacocinético es lineal. Se metaboliza en el hígado mediante hidroxilación y N-desalquilación, dando lugar a un metabolito intermedio, la 9-hidroxisperidona, con propiedades farmacológicas similares al compuesto original. La semivida de eliminación es de 2-4 horas para la risperidona y de 27 para la 9-hidroxisperidona. La semivida del fármaco aumenta en ancianos y pacientes con insuficiencia renal, por lo que hay que ajustar la dosis en ambos grupos de pacientes. En caso de insuficiencia hepática aumenta la fracción libre del fármaco hasta en un 35% por lo que también se recomienda reducir la dosis (1,10).

La dosis habitual de risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia es de alrededor de 6mg/día que puede darse en una única toma, preferentemente nocturna aunque, como con todos los neurolépticos, conviene alcanzarla progresivamente durante los primeros días. La dosis máxima recomendada es de 16mg/día.

La cuestión de si la risperidona es más eficaz que los neurolépticos clásicos no está resuelta. Parece que tiene algunas ventajas sobre el haloperidol en cuanto al alivio limitado de algunos síntomas y el perfil de efectos secundarios. Puede ser más aceptable para los pacientes con esquizofrenia tal vez debido a la escasa sedación que produce, a pesar de su tendencia a incrementar el peso. Hay pocos datos sobre las implicaciones clínicas del uso de risperidona pero, sorprendentemente, no los hay en relación a la utilización de servicios, hospitalización o funcionamiento en la comunidad. Los potenciales beneficios clínicos y de reducción de efectos secundarios de la risperidona tienen que sopesarse con el mayor coste de este fármaco. Si la risperidona es más efectiva que otros neurolépticos

clásicos más baratos como la clorpromazina o la tioridazina, es algo que todavía tiene que ser probado (5).

#### • OLANZAPINA

La olanzapina es un derivado tienobenzodiazepínico que tiene unas propiedades estructurales y farmacológicas parecidas a la clozapina con una actividad mixta sobre múltiples receptores (11). In vitro tiene una actividad no selectiva sobre todos los receptores de dopamina, preferentemente sobre D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>. También tiene una importante afinidad por los receptores de serotonina 5HT<sub>2a</sub> y 5HT<sub>2c</sub> y 5HT<sub>6</sub>, y en menor medida el 5HT<sub>3</sub>. La alta afinidad por los receptores H<sub>1</sub> de la histamina determina más el perfil de los efectos secundarios que los terapéuticos, como la sedación y probablemente el incremento de peso. Por último su afinidad por los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  es alta, aunque menor que la clozapina, lo que podría implicar menos problemas cardiovasculares.

La olanzapina se absorbe bien tras la administración oral, independientemente de la ingesta de comida, alcanzando el pico plasmático a las 5-8 horas de manera proporcional a la dosis. Su metabolismo es fundamentalmente hepático generándose varios metabolitos sin actividad aparente, y aunque esta mediado en parte por enzimas del citocromo P<sub>450</sub> se ha mostrado poco proclive a las interacciones con otros fármacos. La semivida de eliminación oscila entre 27 y 38.6 horas, aunque los ancianos y las mujeres presentan un aclaramiento corporal total menor y una semivida mayor. La insuficiencia renal o las alteraciones hepáticas leves o moderadas no afectan de forma significativa a su farmacocinética (11).

La olanzapina a dosis entre 5 y 20 mg/día ha demostrado una eficacia por lo menos igual a la del haloperidol y superior a la del placebo en varios ensayos amplios en pacientes con esquizofrenia (11-13). Cuando se analizan los datos de los principales ensayos clínicos con metodología más rigurosa, parece que los pacientes que tomaron olanzapina abandonaban menos los estudios que aquellos que tomaban antipsicóticos típicos, aunque el número de abandonos era muy alto en ambos grupos. Esto implica que cualquier recomendación deba hacerse con cautela (6). Así mismo de este análisis parece concluirse que hay pocas diferencias entre olanzapina y otros antipsicóticos típicos u atípicos en relación al pronóstico, aunque si en un perfil de efectos secundarios diferente, con muy baja incidencia de SEP, pero considerable aumento de peso (6).

Aunque la actividad antipsicótica de la olanzapina está demostrada, todavía esta por determinar su eficacia en la esquizofrenia resistente (a diferencia de

la clozapina) y su posición relativa respecto a otros antipsicóticos atípicos, en los que hay datos no demasiado concluyentes (14). Así mismo la relevancia clínica de los efectos sobre los síntomas negativos que se deducen de la mejoría de las escalas de síntomas negativos es difícil de interpretar y los análisis más rigurosos de los datos no logran evidenciar una clara superioridad de la olanzapina (6). Tampoco se pueden hacer recomendaciones claras para la agitación, agresividad y hostilidad, aunque parece menos sedante que la clorpromazina y el haloperidol. A pesar de la dificultad en interpretar los datos de los estudios la olanzapina produce un significativo aumento de peso.

Como en el caso de la risperidona se necesitan más estudios a largo plazo sobre tolerancia, utilización de servicios, calidad de vida, funcionamiento social, empleo, suicidio etc., antes de sacar conclusiones sobre su lugar en la práctica clínica.

#### • QUETIAPINA

La quetiapina es un derivado dibenzotiazepínico introducido en Estados Unidos y más recientemente en nuestro país, que está estructuralmente relacionado con la clozapina y la olanzapina (15, 16). Como estos se caracterizan por una actividad no selectiva sobre múltiples receptores ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $5HT_{1a}$ ,  $5HT_{2a}$ ,  $H_1$ ,  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ ) con una mayor afinidad relativa por receptores  $5HT_2$  que por los  $D_2$ , lo que explicaría su menor tendencia a producir SEP.

La quetiapina tiene una biodisponibilidad limitada de un 9%. Su absorción se incrementa con las comidas, alcanzando el pico plasmático rápidamente entre 1 hora y 1.8 horas tras su administración, lo que puede producir más fácilmente hipotensión ortostática si se usan dosis altas de una vez. La semivida es de 3-6 horas, por lo que debe administrarse 2 ó 3 veces al día. Se metaboliza en el hígado generando hasta 20 metabolitos de los que solo 2 tienen cierta actividad. El citocromo  $P_{450}$  (CYP) isoenzima 3A4 es responsable de gran parte de su metabolismo, por lo que potencialmente interacciona con fármacos que utilizan esta vía metabólica como la carbamazepina, fluvoxamina, eritromicina, ketoconazol, etc. El aclaramiento de la quetiapina se reduce en un 40% en ancianos y un 30% en hepatópatas, teniéndose que ajustar la dosis.

Las dosis medias diarias de quetiapina se sitúan alrededor de 300-400 mg, con una dosis máxima de 750 mg/día. Se debe empezar con dosis de 25 mg una o dos veces al día, con incrementos posteriores de 25 a 50 mg dos o tres veces al día hasta la dosis corriente que debe administrarse en dos o tres tomas. En los ensayos clínicos la quetiapina parece ser efectiva en el

tratamiento de los síntomas positivos con una incidencia de SEP comparable al placebo, aunque los mejores resultados los consiguió en los pacientes menos graves y su eficacia sobre los síntomas negativos fue menos consistente y no superior a los clásicos (7,16,17). Los ensayos clínicos doble-ciego y aleatorizados que se han realizado son todos de corta duración (3 a 8 semanas) y con una alta tasa de abandonos (48-61%), lo que junto con la poca experiencia clínica no permite sacar conclusiones sobre su importancia clínica (7). Dado que es un fármaco caro antes de poder recomendar su uso de forma general son necesarios más datos de ensayos clínicos con muestras de pacientes más grandes.

#### • ZIPRASIDONA

La ziprasidona es otro derivado benzisoxazólico que tiene una baja afinidad por el receptor dopaminérgico,  $D_2$  y una afinidad mucho mayor por el receptor serotoninérgico  $5-HT_2$ . La ratio serotonina/dopamina es la más alta de los antipsicóticos atípicos. Tiene baja afinidad por los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  e histamínico  $H_1$  y puede bloquear la recaptación de noradrenalina. Este último efecto explica el uso potencial de la ziprasidona como ansiolítico/antidepresivo a bajas dosis.

La semivida de eliminación es de 4 horas tras su administración oral y de 2,9 horas después de su administración intravenosa. La biodisponibilidad en su uso por vía oral es del 59%. La dosis habitual de la ziprasidona en el tratamiento de la esquizofrenia es de alrededor de 100 mg/día administrado en dosis divididas.

Los datos obtenidos hasta ahora sugieren que la ziprasidona es más efectiva que el placebo y tan efectiva y aceptable como el haloperidol para la esquizofrenia. Produce menos SEP que el haloperidol pero tiene mayor tendencia a causar náuseas y vómitos. La forma inyectable puede causar más dolor en el lugar de la inyección que el haloperidol. Los datos sobre su utilidad clínica son limitados y debería de disponerse de más si se va a recomendar para el tratamiento de subgrupos de pacientes con esquizofrenia como los que tengan más síntomas negativos. El efecto adverso de las náuseas y vómitos hay que tenerlo en cuenta y puede afectar al cumplimiento del tratamiento en el «mundo real», fuera de los ensayos clínicos. No hay estudios que informen de los efectos de la ziprasidona comparada con otros neurolépticos atípicos, así que no se pueden hacer recomendaciones sobre las ventajas y desventajas de este fármaco respecto a otros nuevos antipsicóticos (8).

#### • AMISULPRIDA

La amisulprida es una benzamida sustituida con acción antagonista de la dopamina con gran selectividad por



los receptores D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>. A dosis bajas (50-300 mg/día) parece facilitar la transmisión dopaminérgica a través de los autorreceptores presinápticos, mientras que a dosis altas (600-1200 mg/día) muestra una actividad bloqueadora dopaminérgica como los neurolepticos clásicos. A dosis altas tiene un efecto antipsicótico similar a los neurolepticos clásicos y no ofrece ventajas en cuanto a su eficacia. Sí que puede considerarse su uso en pacientes que presentan SEP intolerables o incontrolables durante el tratamiento con antipsicóticos clásicos (18). A dosis bajas parece que la amisulprida produce una reducción de los síntomas «negativos» o deficitarios de la esquizofrenia (19,20). Su papel en este campo no está aclarado porque la naturaleza de los síntomas negativos es heterogénea, a veces son secundarios a tratamientos neurolepticos previos y el cambio a amisulprida tras un período de lavado insuficiente, puede hacer pensar que es este nuevo fármaco el que mejora el estado clínico del paciente. Por otro lado, en los estudios al respecto hay gran número de pacientes que abandonan los ensayos, lo que resta credibilidad a los hallazgos. En ausencia de un tratamiento estándar reconocido para los pacientes con síntomas negativos primarios de esquizofrenia, debe considerarse a la amisulprida como un fármaco potencialmente útil en este sentido.

En pacientes con insuficiencia renal la excreción de amisulprida es reducida, sin embargo, los parámetros plasmáticos no variaron significativamente entre un grupo de mayores sanos comparado con jóvenes sanos. La amisulprida se administra dos veces al día aunque la prolongada semivida de eliminación y su tolerancia digestiva, permitirían la administración en dosis única aunque esta no ha sido estudiada (18).

#### • ZOTEPINA

La zotepina es una molécula que se desarrolló en Japón a principios de los años ochenta y que recientemente se ha introducido en Alemania. La introducción en el mercado se ha visto retrasada porque los derechos de manufacturación han cambiado de dueños hasta cinco veces en los últimos 15 años. Se trata de una dibenzotiepina que bloquea los receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>, histaminérgicos y noradrenérgicos, compartiendo características de los atípicos. Es interesante que es un potente inhibidor de la recaptación de noradrenalina, a diferencia de los otros antipsicóticos (9).

Las dosis recomendadas de zotepina oscilan entre 75 a 450 mg. Los ensayos clínicos doble ciego y aleatorizados son de corta duración (4-12 semanas) aunque con una frecuencia de abandonos de alrededor de un 30% (9,21). Estos cortos ensayos sugieren que

la zotepina es un antipsicótico al menos tan efectivo como el haloperidol para los síntomas positivos y que podría ser más eficaz que este para los negativos, aunque no se han encontrado claras diferencias con el resto de los atípicos (9). Parece producir menos SEP que los antipsicóticos clásicos. De nuevo son necesarios ensayos clínicos aleatorizados, a largo plazo, bien planificados, dirigidos y publicados que confirmen estos hallazgos y que evalúen la utilización de servicios, calidad de vida, etc., antes de poder hacer recomendaciones de uso general en el caso de que se comercialice el fármaco en España.

#### EFFECTOS ADVERSOS

Entre los neurolepticos clásicos, se distinguen dos grupos, aquellos más incisivos, como el haloperidol, caracterizados por ser más potentes, producir más SEP y menos efectos anticolinérgicos y aquellos como la clorpromazina o la tioridazina más sedantes, caracterizados por ser menos potentes, producir menos SEP y más efectos secundarios anticolinérgicos.

Los nuevos antipsicóticos se caracterizan por tener menor tendencia a causar SEP que los neurolepticos clásicos, siendo esta su principal ventaja clínica, que es mayor para algunos de los fármacos más que para otros (22). Sin embargo todos ellos presentan efectos secundarios y, de hecho, dos han tenido que ser retirados por efectos adversos. Se ha suspendido la comercialización del remoxiprida por la aparición de varios casos de aplasia medular y el sertindol tuvo que ser retirado por cardiotoxicidad reflejada en el ECG por alargamientos del QTc. El abanico de efectos secundarios de los nuevos antipsicóticos se solapa con muchos de los que producen los neurolepticos clásicos como la sedación, disforia, disfunción sexual, ganancia de peso, efectos endocrinos adversos, cardiovasculares, autonómicos y anticolinérgicos además de los SEP (23). Sin embargo la incidencia y la intensidad de los mismos varía de un fármaco a otro por lo que es imprescindible evaluarlos individualmente (Tabla III). Hay que tener en cuenta dos problemas añadidos: primero, que muchos de los ensayos sólo dan cuenta de los efectos secundarios cuando estos tienen una frecuencia mayor del 10%, lo que podría obviar la notificación de efectos secundarios poco comunes, pero importantes (hay que recordar que la clozapina llegó a retirarse por la aparición de agranulocitosis en un 1% de los pacientes), y segundo, que todavía la experiencia clínica es muy limitada, sobre todo con la quetiapina, ziprasidona y zotepina (9, 11).

TABLA III  
EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIPSIKÓTICOS

		Clásicos Incisivos	Clásicos Sedante	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina <sup>a</sup>	Ziprasidona <sup>a</sup>	Amisulprida	Zotepina <sup>a</sup>
SNC	<i>Parkinsonismo</i>	+++	+	0	0 a ++	0	0	0 a +	0 a ++	0 a ++ ?
	<i>Acatisia</i>	+++	+	0	0 a ++	0	0	0 a +	0 a ++	0
	<i>Discinesia tardía</i>	+++	+++	0	?	?	?	?	?	?
	<i>Convulsiones</i>	0	+	+++	0	0	0	0	0 a +	+
	<i>Sedación</i>	+	+++	+++	+	+	+	+	0 a +	+
Cardio-vasculares	<i>Hipotensión ortostática</i>	+	+++	0 a +++	+	+	+ a ++	+	0	+
	<i>Cambios ECG. Alargamiento QTc</i>	0 <sup>b</sup>	+	0	0 a +	0	0 a +	+	0	+
Otros	<i>Síndrome neuroléptico maligno</i>	+	+	+	+	?	?	?	?	?
	<i>Incremento transaminasas</i>	0	+	0 a +	0 a +	0 a +	0 a +	?	0	0 a +
	<i>Anticolinérgicos</i>	+	+++	+++	0	+	+ <sup>a</sup> ++	0	+	+
	<i>Agranulocitosis</i>	0	0	+++	0	0	?	0	0	0
	<i>Incremento de prolactina</i>	+++	+	0	0 a ++	0	0	0	0 a ++	0
	<i>Incremento de peso</i>	+	+	+++	+	+++	+	0	+	+
	<i>Náuseas y vómitos</i>	0	0	0	0	0	0	+++	0	?
<i>Cambios función tiroidea</i>	0	0	0	0	0	0 a +	0	+	?	

0= ninguno o sin diferencia significativa respecto al placebo; += suave; +++= moderado; ++++= marcado; ?= datos disponibles insuficientes

a= Experiencia limitada, hay que interpretar los resultados con cautela

b= Excepto pimozida

La risperidona y la amisulprida muestran una baja incidencia de SEP a dosis habituales, pero esta ventaja se pierde a dosis más altas, mientras que la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona y la zotepina presentan mucho menos SEP a cualquier dosis terapéutica. Aunque parece que hay una tendencia a producir menor incidencia de discinesia tardía, la corta experiencia con estos fármacos no permite sacar conclusiones definitivas. Sin embargo, estos nuevos antipsicóticos presentan efectos adversos idiosincráticos individuales cuya significación clínica todavía está por determinar. Así, la olanzapina produce reducción en el volumen de eyaculación y elevación transitoria de las transaminasas, la quetiapina induce cambios en las hormonas tiroideas, problemas oculares en animales (cataratas) y también elevación de las enzimas hepáticas, la ziprasidona causa náuseas y vómitos y con la zotepina se han detectado casos de alteraciones en el ECG que no han sido bien especificadas (22,23).

Mención especial merece el problema del aumento de peso. Todos los nuevos antipsicóticos (excepto probablemente la ziprasidona) producen un importante aumento de peso que puede ser a través de un mecanismo diferente al visto con los antipsicóticos clásicos (24). Este problema ha sido minimizado en la

presentación de los resultados de los ensayos y su importancia clínica (p.e. en el cumplimiento del tratamiento o en los problemas médicos secundarios al sobrepeso) no ha sido suficientemente valorada.

Hay que tener en cuenta que efectos secundarios diferentes no significa necesariamente que sean más soportables y sin estudios comparativos aleatorios a largo plazo que incluyan medidas de tolerancia subjetiva a los efectos adversos, es prematuro asumir que el diferente perfil de los efectos secundarios (principalmente si se comparan con haloperidol) los haga más tolerables e implique mayor cumplimiento del tratamiento y una mejora significativa en la calidad de vida para la mayoría de los pacientes (23,25).

### CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS

Uno de los problemas principales de los nuevos antipsicóticos es su elevado precio, que en algunos casos puede ser de hasta cien veces superior a los fármacos clásicos (Tabla IV). Aunque este tema es objeto de un importante debate y las compañías fabricantes insisten en la teórica reducción de los costes totales, tanto directos como indirectos, en el tratamiento de la esquizofrenia que se producirían con estos nuevos fármacos a pesar de su precio, no existen todavía estudios

**TABLA IV  
 COSTE DIRECTO DEL TRATAMIENTO CON  
 ANTIPSICÓTICOS A DOSIS ESTÁNDAR**

Fármaco	Dosis	Coste mensual (en pesetas)	Coste anual (en pesetas)
Haloperidol	5 mg/día	302	3.618
	10 mg/ día	603	7.236
Clorpromazina	300 mg/día	996	11.952
	600 mg/día	1.992	23.904
Risperidona	3 mg/día	13.785	165.420
	6 mg/día	27.570	330.840
Olanzapina	10 mg/día	29.497	353.964
	20 mg/día	58.994	707.928

farmacoeconómicos adecuados que lo demuestren. Hasta la fecha, la mayoría de las evaluaciones económicas se han basado en estudios retrospectivos de la utilización de recursos médicos, obtenidos en muestras de población relativamente pequeñas, restringidas y poco representativas, en estudios prospectivos con pocos pacientes o en modelos de análisis de decisión clínica patrocinados por la propia industria y basados en sus propios datos (26). La hipótesis de la posible ventaja en el coste-efectividad de los nuevos antipsicóticos se basa en que al producir menos SEP serían mejor tolerados por los pacientes, habría mayor adherencia al tratamiento y se producirían menos recaídas y hospitalizaciones. Aparte de que esto aún no está demostrado y de minimizar la influencia de otros efectos secundarios como la ganancia de peso, el cumplimiento de las pautas terapéuticas depende de muchos factores como la personalidad del paciente, la relación con el médico, el tipo de enfermedad, el ambiente social, el tipo de sistema sanitario ... (21). Son imprescindibles estudios farmacoeconómicos bien diseñados y a largo plazo, en los que se tengan en cuenta además variables como el funcionamiento social, calidad de vida, satisfacción de los cuidadores, etc.

**CONCLUSIONES**

Los nuevos antipsicóticos son, al menos, tan eficaces como el haloperidol para el tratamiento de la esquizofrenia y probablemente, para otros tipos de psicosis, produciendo menor cantidad de SEP. Para pacientes que no pueden tolerar estos efectos adversos los nuevos antipsicóticos representan genuinas alternativas a los neurolépticos convencionales. Sin embargo producen otros efectos secundarios importantes como la ganancia de peso que hay que tener en cuenta.

Los nuevos antipsicóticos no han logrado demostrar ser tan eficaces como la clozapina ni han demostrado una eficacia superior a los neurolépticos clásicos en la esquizofrenia resistente.

Los antipsicóticos atípicos, como grupo, producen mejores resultados en las escalas de síntomas negativos en comparación con los clásicos en los ensayos clínicos, pero la falta de estudios en pacientes con sintomatología predominantemente negativa, la dificultad para diferenciar síntomas negativos primarios de secundarios y el desconocimiento sobre si la mejoría en las puntuaciones de las escalas utilizadas significa un cambio real en la vida del paciente, impide sacar conclusiones sobre el significado de esto para la práctica clínica diaria.

No hay suficientes datos que avalen la hipótesis de que los antipsicóticos atípicos tengan una mejor relación coste-efectividad que los clásicos ni que se traduzca en una mejor calidad de vida.

No existe suficiente experiencia en otras indicaciones diferentes a la esquizofrenia o psicosis afines como para extraer conclusiones, y ya que son medicaciones caras su indicación debe hacerse valorando el caso individual y la tolerancia a otros antipsicóticos de eficacia demostrada.

Es imprescindible la realización de estudios a largo plazo (más de dos años), de prevención de recaídas, en pacientes con síntomas negativos, farmacoeconómicos, sobre calidad de vida, funcionamiento psicosocial, satisfacción de cuidadores y efectos secundarios a largo plazo. Y sobre todo son necesarios estudios multicéntricos, independientes de la industria farmacéutica, financiados públicamente como se viene reclamando por muchos profesionales y la sociedad.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Mata I, Ortiz A. Actualizaciones farmacológicas: Risperidona. *Psiquiatría Pública* 1996; 8:58-62.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4, 1998. Oxford: Update Software.
- Tuunainen A, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication versus clozapine for schizophrenia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 3, 1998. Oxford: Update Software.
- Gilbody SM, Song F. Publication bias and the integrity of psychiatry research. *Psychol Med* 2000; 30:253-258.
- Kennedy E, Song F, Hunter R et al. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia

- (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 3, 1998. Oxford: Update Software.
6. Duggan L, Fenton M, Dardennes RM, El-Dosoky A, Indran S. Olanzapine for schizophrenia (Cochrane Review). The Cochrane Library 1999, Issue 4, Oxford: Update Software.
  7. Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimakaew K. Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
  8. Bagnall AM, Lewis RA, Leitner ML, Kleijnen J. Ziperasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review), En: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
  9. Fenton M, Morris S, De-Silva P, Bagnall AM, Cooper SJ, Gammelin G, Leitner M. Zotepine for schizophrenia (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
  10. Grant S, Fitton A. Risperidone. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the treatment of schizophrenia. *Drugs* 1994;48:253-273.
  11. Fulton B, Goa KL. Olanzapine. *Drugs* 1997; 53(2): 281-298.
  12. Tollefson GD, Beasley CM, Tran PV et al. Olanzapine versus haloperidol in the treatment of schizophrenia and schizoaffective and schizophreniform disorders: results of an international collaborative trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 457-465.
  13. Beasley CM, Sanger T, Satterlee W et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996; 124: 159-167.
  14. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 407-418.
  15. Small JG, Hirsch Sr, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG et al. Quetiapine in patients with schizophrenia: a high and low dose double blind comparisons with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 549-557.
  16. Goren JL, Levin GM. Quetiapine, an atypical antipsychotic. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (6): 1183-1194.
  17. Peuskens J, Link CGC. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96:265-273.
  18. Coukell AJ, Spencer CM, Benfield P. Amisulpride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. *CNS Drugs* 1996; 6:237-257.
  19. Loo H, Poirier-Littre MF, Theron M et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 170:18-22.
  20. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Br J Psychiatry* 1995; 166:68-72.
  21. Fleischhacker WW, Hummer M. Drug treatment of schizophrenia in the 1990's: achievements and future possibilities in optimising outcomes. *Drugs* 1997; 53 (6):915-929.
  22. Casey DE. Side effect profiles of new antipsychotic agents. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(suppl 11): 40-45.
  23. Barnes TRE, McPhillips MA. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 34-43.
  24. Allison DB, Mentore JL, Heo M et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-1696.
  25. Owens DGC. Adverse effects of antipsychotic agents. Do newer agents offer advantages? *Drugs* 1996; 51: 895-930.
  26. Sacristán JA, Gómez JC, Salvador-Carulla L. Analisis coste-efectividad de olanzapina frente a haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia en España. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines* 1997; 25 (4): 225-234.