Programa de Farmacología Molecular & Clínica, ICBM,
Facultad de Medicina, Universidad de Chie
Santiago, Julio 20, 2010
15:45-16:45h
17:00-18:00h

Antipsicóticos I & II

Mario Herrera-Marschitz, MD Sci PhD
Profesor Titular

Med IV-2010
Curso Integrado MPRINT

Clasificación & Definición (WHO)

Antipsicóticos: drogas que mejoran los síntomas de psicosis.

Sinónimos: tranquilizantes mayores; neurolépticos; anti-esquizofrénicos.

Prototípos: clorpromazina, haloperidol, tioridazina, risperidona, clozapina, olanzapina, aripriprazole.

Mecanismos de acción: antagonismo (agonísmo) dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico (y otros neurotransmisores y neuromoduladores)

Psicosis I

Alteración psiquiátrica aguda/crónica caracterizada por **agitación** y/o **trastorno del pensamiento**

- Psicosis orgánicas
- Psicosis por drogas
- Psicosis esquizofrénicas
- Estados paranoides
- Psicosis funcionales
- Psicosis propias de la infancia
- Psicosis afectivas

Psicosis II

Psicosis esquizofrénicas

- Tipo simple
- Tipo hebefrénico
- Tipo catatónico
- Tipo paranoide
- Episodio esquizofrénico agudo
- Esquizofrenia latente
- Tipo esquizo-afectivo
- Otras condiciones

Psicosis III
Esquizofrenia

- Según Lewis & Lieberman (2000) afecta al 1% de la población. Es una de las enfermedades psiquiátricas de mayor relevancia por su costo individual y social.
- Tiene un debut precoz. Afecta inicialmente a una población joven, pero es habitualmente crónica y altamente incapacitante (alta tasa de suicidio).
- Posee un fuerte componente hereditario y se le ha asociado a diversas alteraciones bioquímicas, funcionales y morfológicas.
- Se han identificado alteraciones del desarrollo como factores co-adyuvantes y/o precipitantes, incluyendo alteraciones metabólicas pre-, peri- o post- natales.

Psicosis IV
Esquizofrenia

Síntomas positivos (responden a neurolépticos típicos) (e.g. haloperidol):

(i) delirios;
(ii) alucinaciones;
(iii) desorden del pensamiento;
(iv) conducta anormal (estereotipias/agresividad/hostilidad/desconfianza/ suicidio).

Síntomas negativos (responden neurolépticos atípicos) (e.g. clozapine):

(i) retirada o aislamiento social;
(ii) aplanamiento emocional.

Disfunción cognitiva (independiente de los síntomas psicóticos) (*role of working memory and executive functions*) (***DLPFC***)

Teoría neuroquímica de la esquizofrenia I

Dopamina:

(i) Anfetamina, inhibidores de la re-captación y/o del metabolismo, y agonistas dopaminérgicos producen alteraciones indistinguibles de episodios psicóticos agudos.

(ii) Antagonistas dopaminérgicos directos e indirectos son efectivos para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia

(iii) Existe una estrecha correlación entre la potencia anti-psicótica y la capacidad de fármacos para bloquear receptores D_2.

(iv) Alteración dopaminérgica afectaría los sistemas mesolímbicos y mesocorticales

Teoría neuroquímica de la esquizofrenia II

Glutamato:

(i) Antagonistas del NMDA (phencyclidina PCP "Angel Azul"), ketamina, dizocilpine) producen alucinaciones y desorden del pensamiento

(ii) En cerebro humano se ha observado una disminución de niveles glutamatérgicos y densidad de receptores NMDA

(iii) Neuronas glutamatérgicas constituyen el principal *input* de los ganglios basales

(iv) ***NMDA regula positivamente la fosforilización de TH***.

Teoría neuroquímica de la esquizofrenia III

5-HT:

(i) LSD, un agonista parcial del receptor 5-HT_{2A} produce síntomas (alucinaciones) semejantes a los observado en esquizofrenia.

(ii) Los antipsicóticos más efectivos bloquean los receptores D_2 y 5-HT_{2A}

(iii) ***Terminales 5-HT en mesencéfalo y telencéfalo modulan la liberación de DA***.

European Neuropsychopharmacology (2007) 17, S101–S107

ELSEVIER

www.elsevier.com/locate/euroneuro

Risk factors for schizophrenia — All roads lead to dopamine

Marta Di Forti *, Julia M. Lappin, Robin M. Murray

DAergic theory of schizophrenia

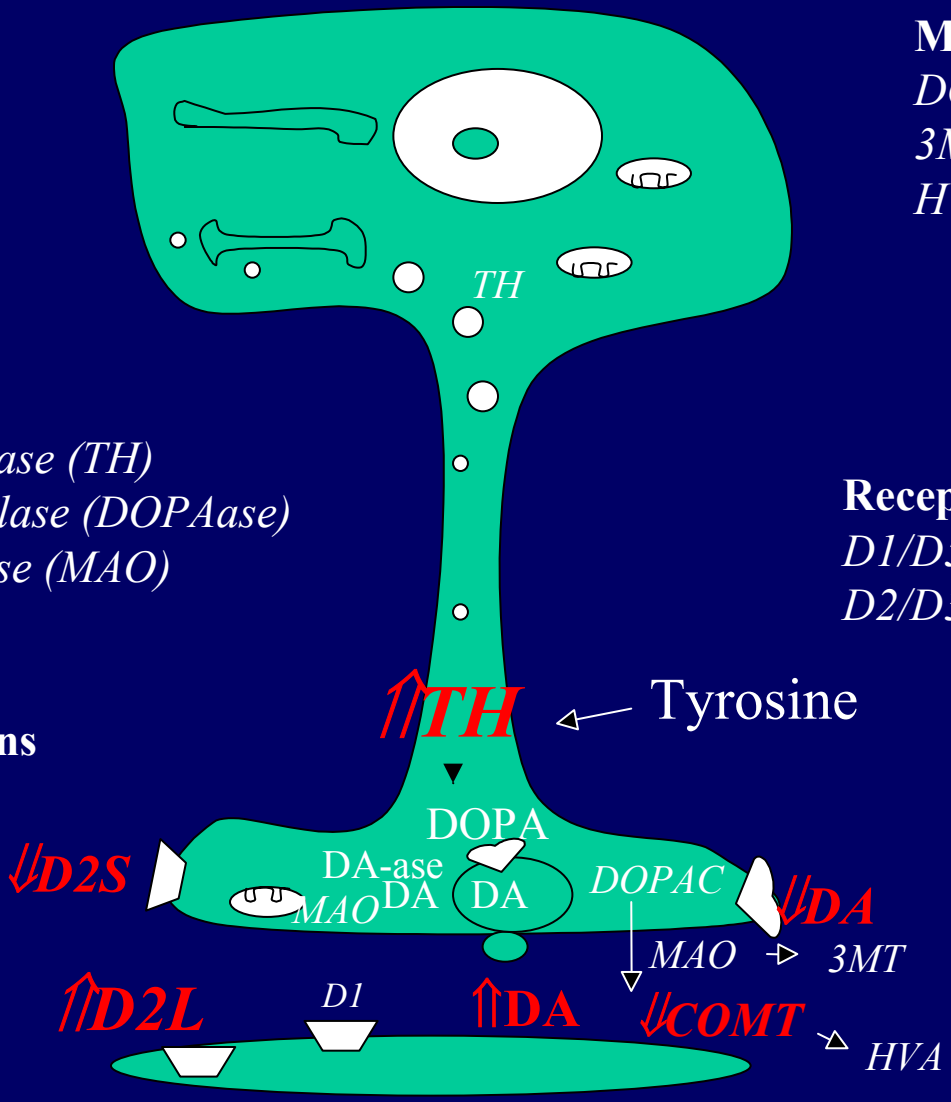
Substrates:
Tyrosine
L-DOPA

Enzymes
Tyrosine hydroxylase (TH)
DOPA Decarboxylase (DOPAase)
Monoamine oxidase (MAO)
COMT

Transport Proteins
DAT
VMAT-2

Metabolites:
DOPAC
3MT
HVA

Receptors:
D1/D5= ↑cAMP
D2/D3/D4=↓ cAMP



Dopamine

Antipsicóticos

Inhibit DA transmission

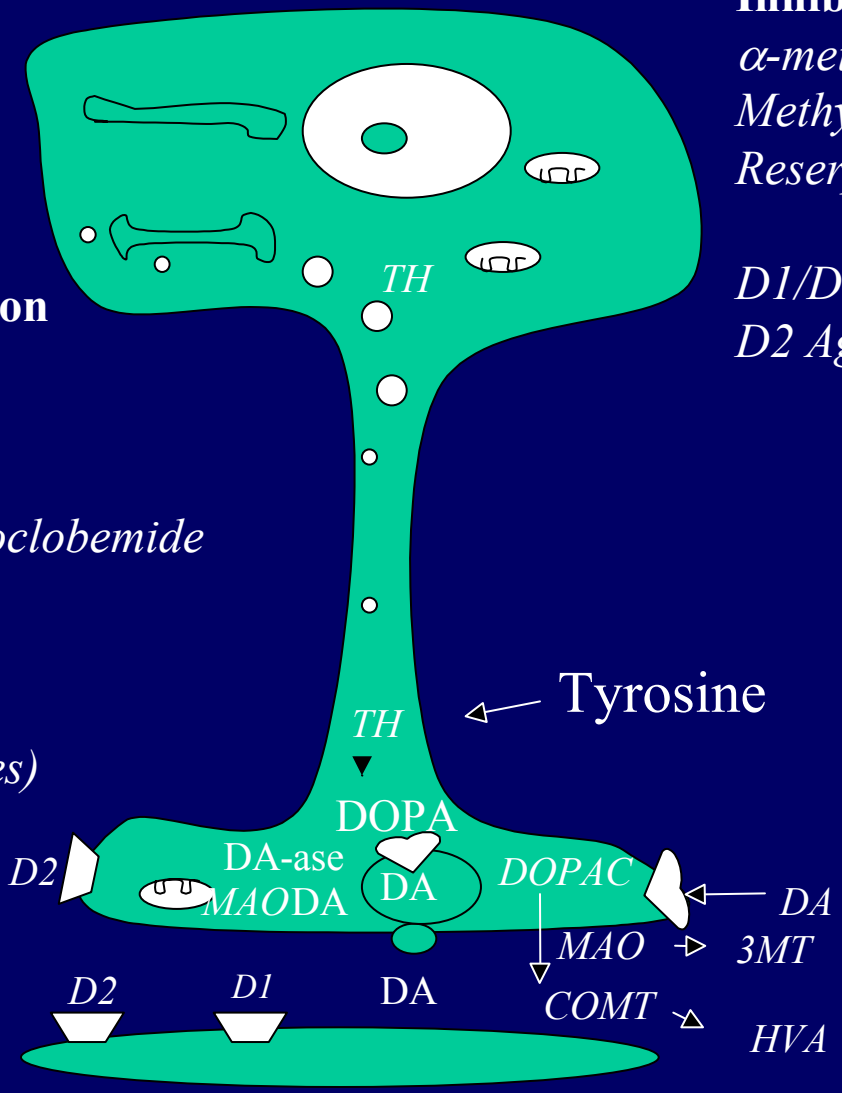
α-methyl-p-tyrosine
Methyl-DOPA
Reserpine

D1/D2 Antagonists
D2 Agonists (low doses)

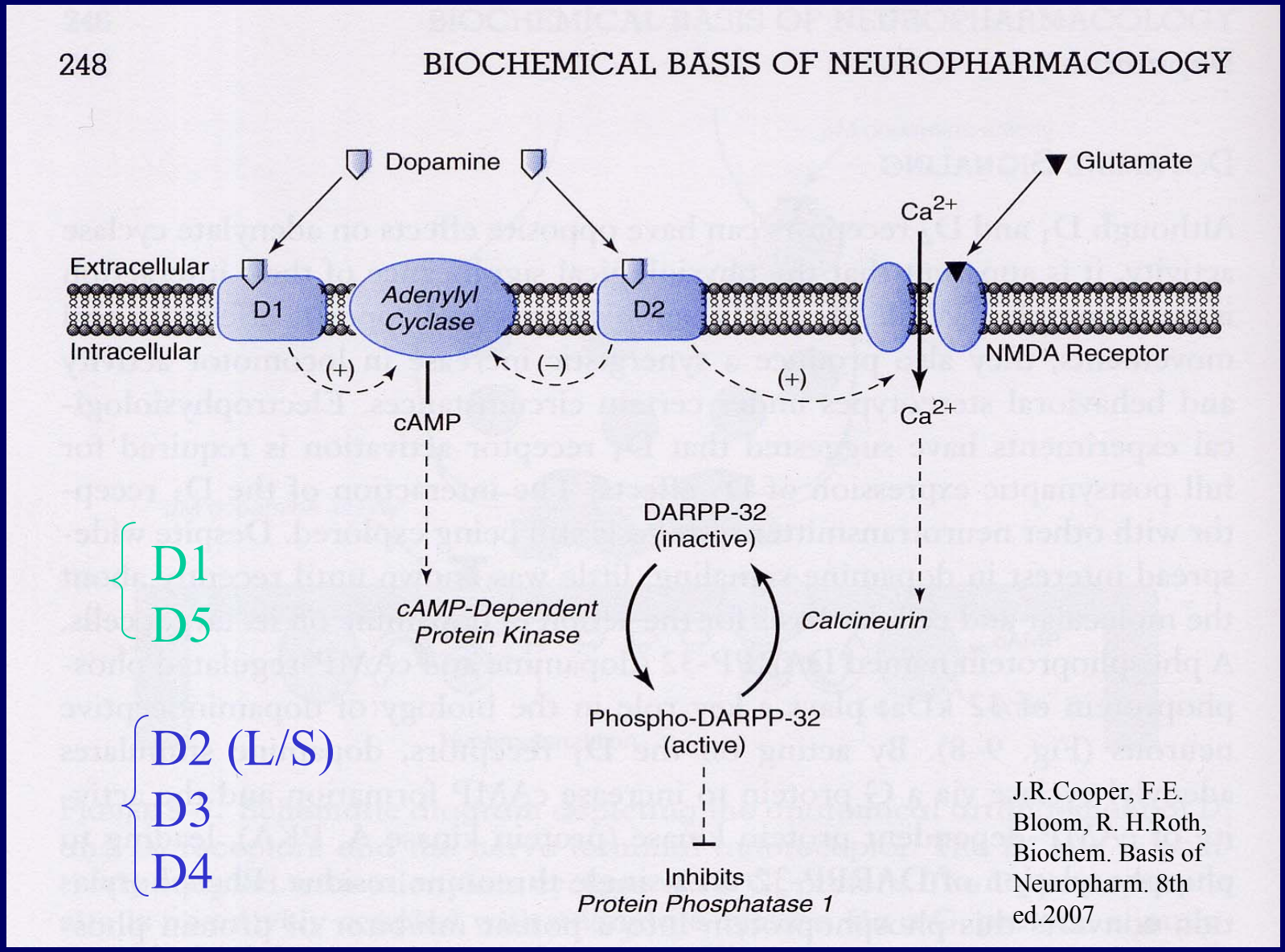
Propsicóticos

Enhance DA transmission

L-DOPA
Cocaine, nomifensine
Amphetamines
Pargyline, clorgyline, moclobemide
Selegiline
Tropolone, Entacapone
D1/D2 agonists
D2 antagonists (low doses)



Teoria dopaminergica: paradoja de los receptores dopaminérgicos



J.R.Cooper, F.E. Bloom, R. H.Roth, Biochem. Basis of Neuropharm. 8th ed.2007

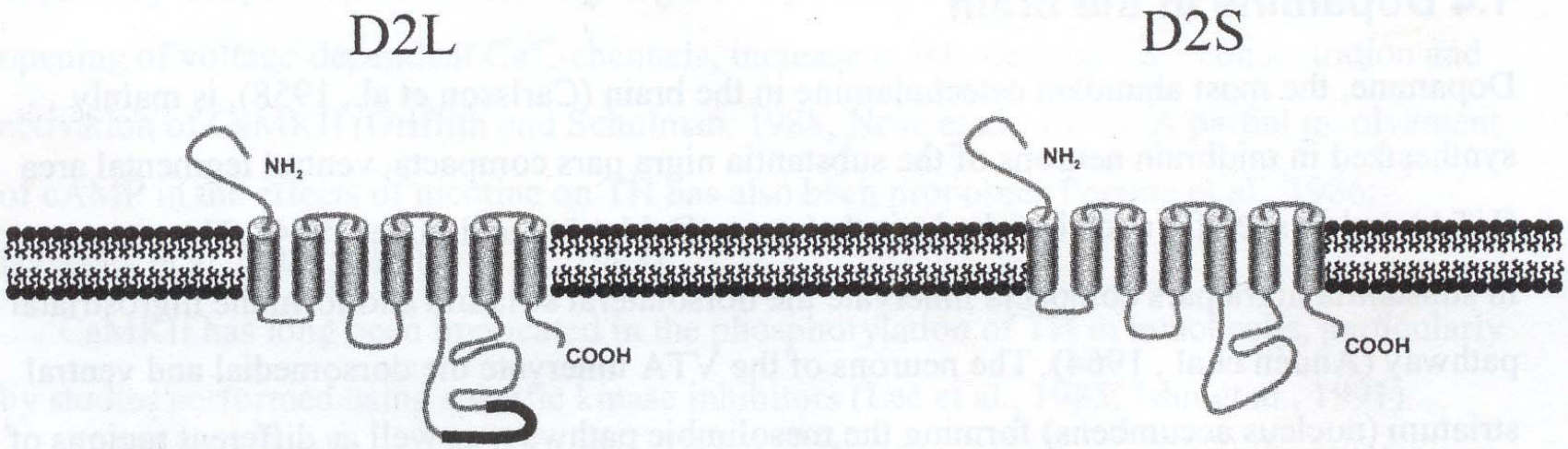


Fig. 3. *Scematic representation of D2 receptor D2L (long) and D2S (short) isoforms. The isoforms are generated by alternative splicing of the same gene and differ by an insertion of 29 amino acids in the 3rd intracellular loop of the D2L receptor (thick line). D2L and D2S receptors interact with distinct G_i proteins, which inhibit AC.*

N Lindgren, Tesis Karolinska Institutet, Stockholm, 2003.

N Lindgren, Tesis Karolinska Institutet, Stockholm, 2003.

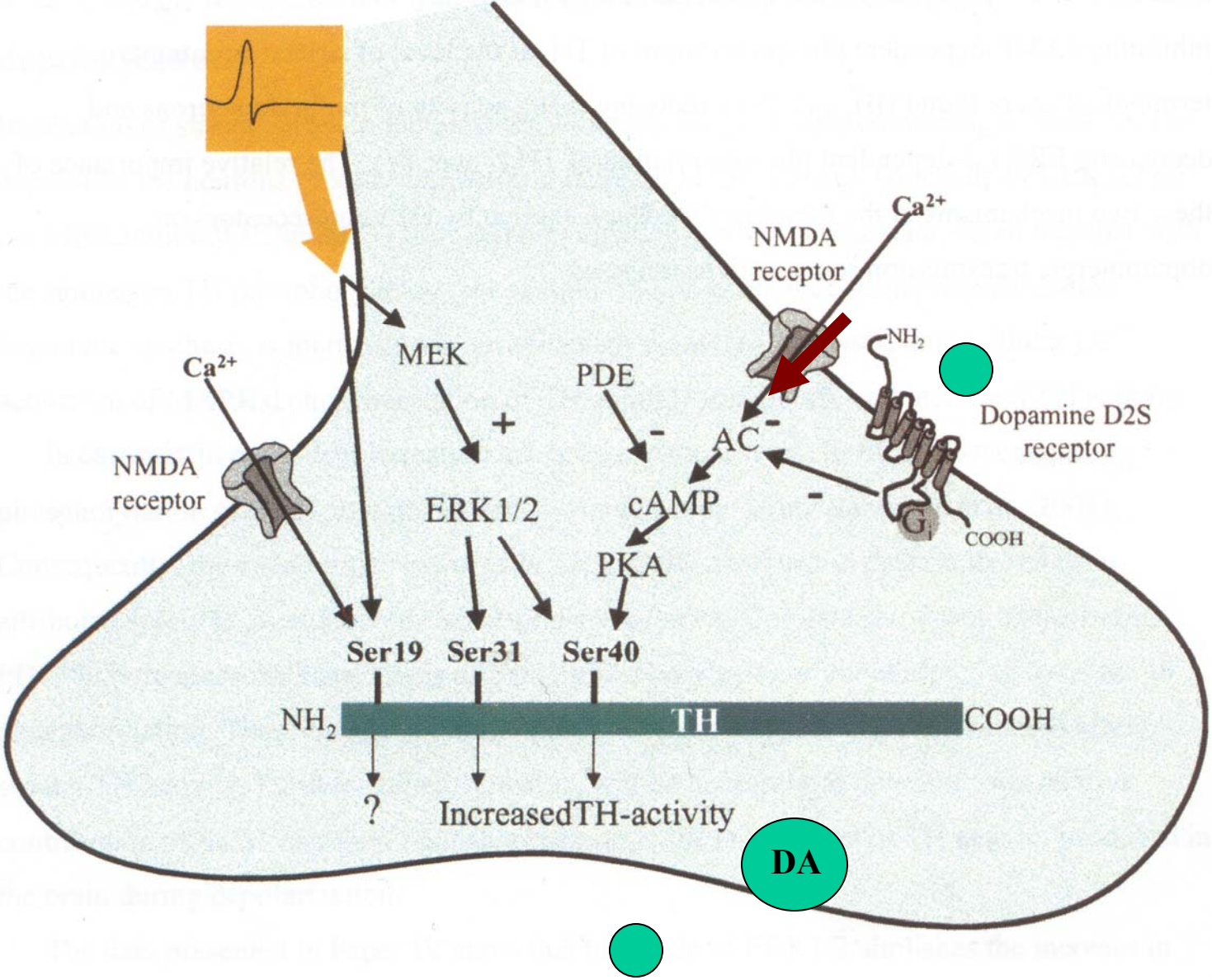


Fig. 7. *Schematic representation of the mechanisms involved in the regulation of TH in nigrostriatal nerve terminals based on the results obtained in this thesis. See text for details.*

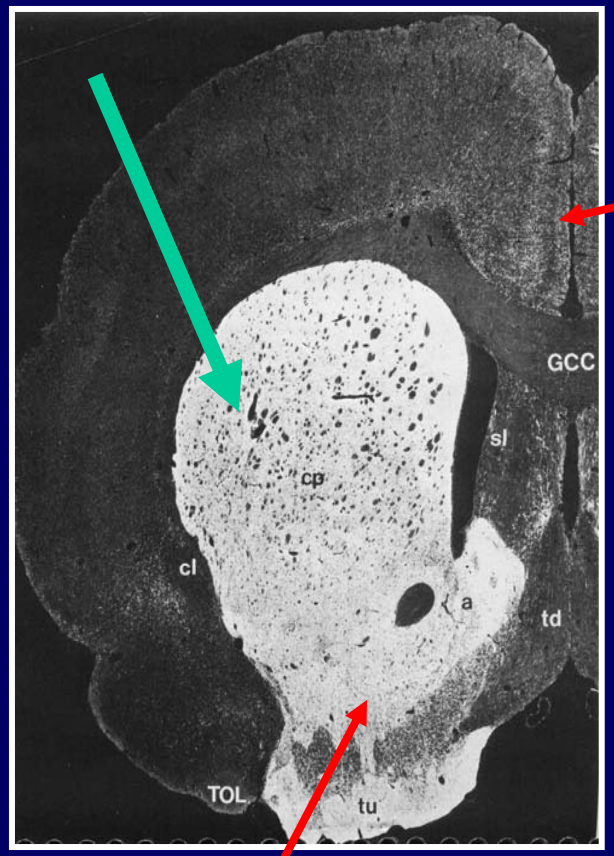
Principales sistemas dopaminérgicos

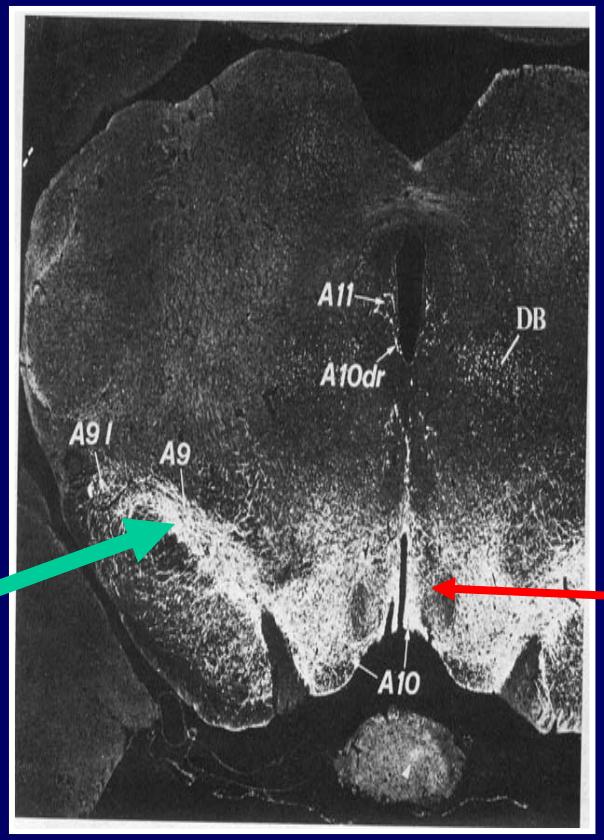
Nigro-striatal (síntomas extrapiramidales) (Parkinson, parkinsonismo, dyskinesias)

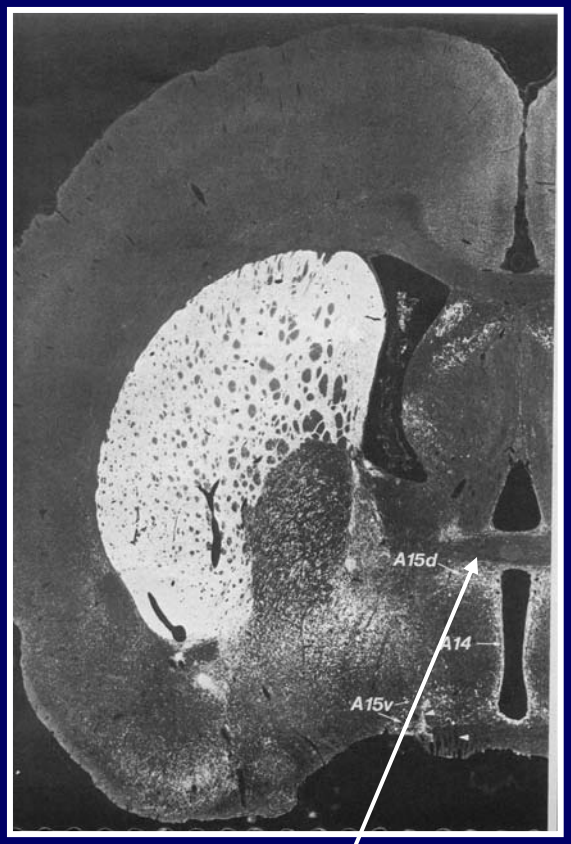
Meso-límbico (psicosis [esquizofrenia], droga adicción, trastornos conductuales, síndrome de déficit de atención e hiperactividad)

Meso-cortical (psicosis, trastornos conductuales)

Tuburoinfundibularis (alteraciones endocrinas) (Prolactinemia)







Tuburoinfundibularis

Nigrostriatal

Mesolimbic/
mesocortical

M
e

Hökfelt T. et al., 1984.

Björklund&Dunnett, 2007

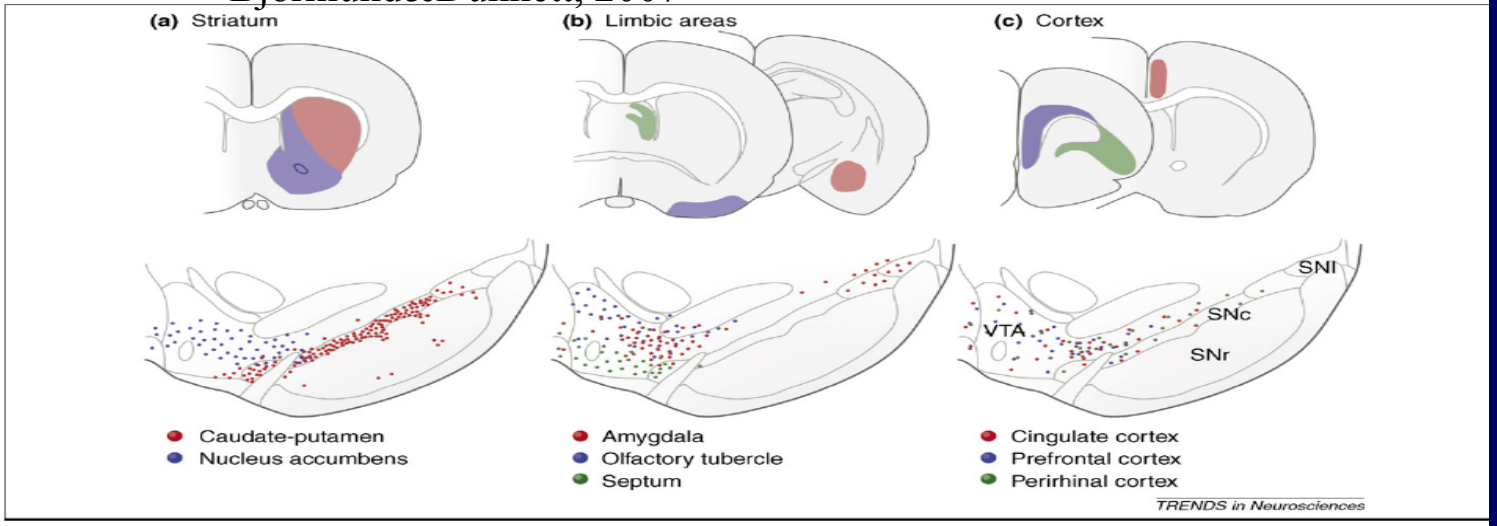


Figure 3. Cells of origin of the mesostriatal, mesolimbic and mesocortical pathways in the rat. The DA neurons projecting to **(a)** striatal, **(b)** limbic and **(c)** cortical areas a partly intermixed: The cells located in the ventral tier of the SNc [red dots in **(a)**] innervate, probably exclusively, the sensorimotor part of the caudate-putamen [red area the inset in **(a)**], whereas the cells of the dorsal tier comprise neurons that project widely to both limbic and cortical forebrain regions, as illustrated in **(b)** and (respectively. Abbreviations: SNc, substantia nigra pars compacta; SNl, substantia nigra pars lateralis; SNr, substantia nigra pars reticulata; VTA, ventral tegmental ar Adapted from Fallon and Loughlin in Ref. [46].

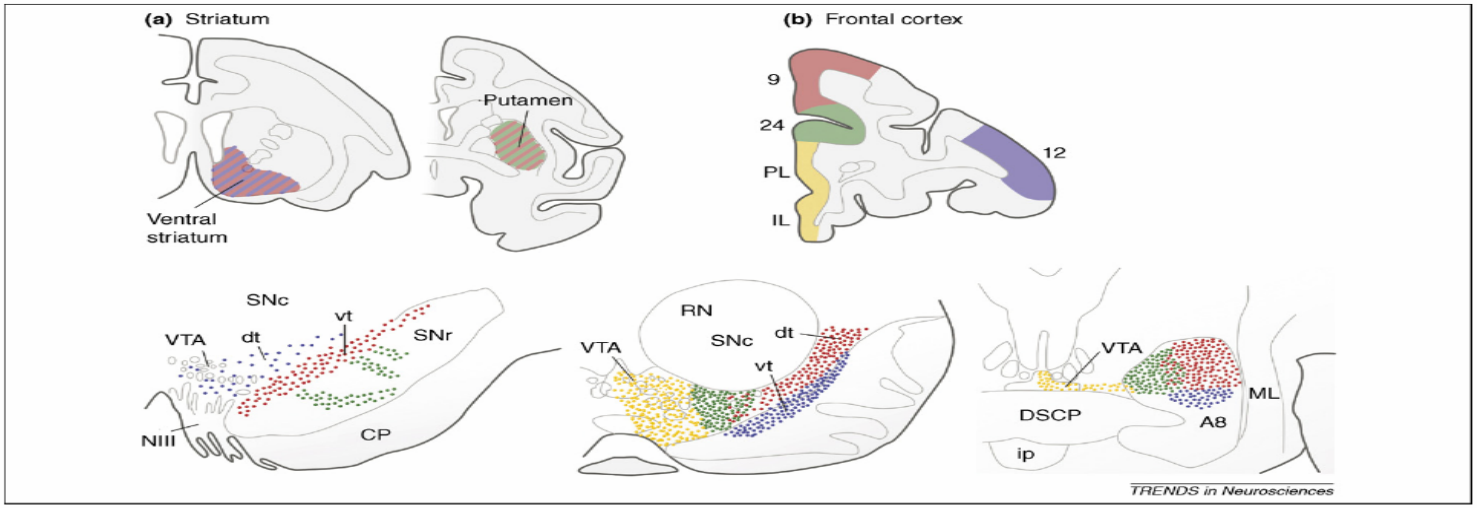


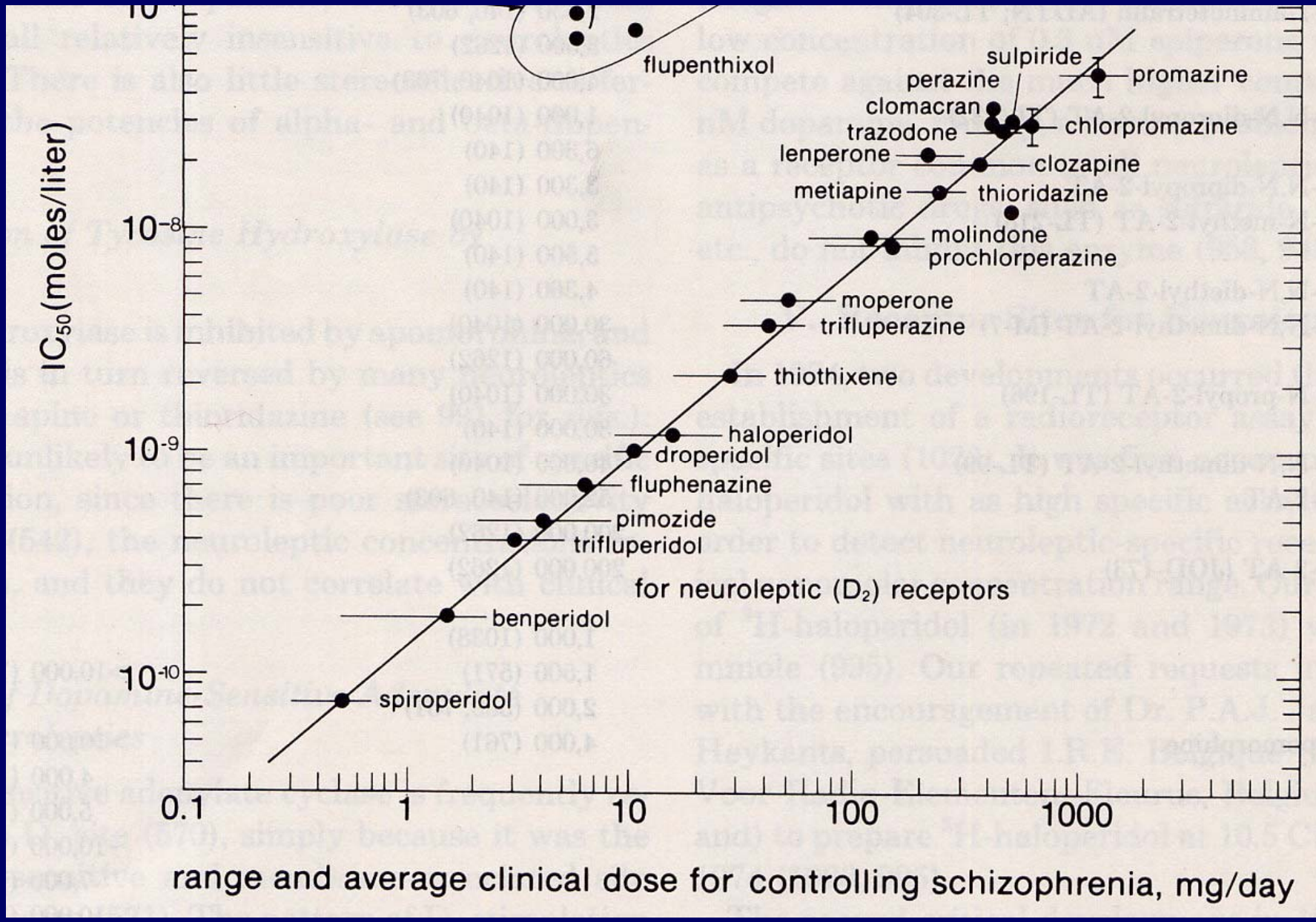
Figure 4. Distribution of midbrain DA neurons projecting to striatal, limbic and cortical areas in the primate. The intermingling of the cells of origin of the mesostriatal, mesolimbic and mesocortical pathways in primates is even more pronounced than that in the rat (compare with Figure 3). The extensive cortical projection, in particular, is derived from all parts of the mesencephalic DA neuron complex, forming a continuous sheet of cells distributed in the dorsal aspect of the A8, A9 and A10 cell groups, and the increase in number of nigral DA neurons projecting to the cortex is particularly striking. Data compiled from Lewis and Sessack [41] for **(a)** and Williams and Goldman-Rakic [42] for **(b)**. Abbreviations: CP, cerebral peduncle; DSCP, decussation of the superior cerebellar peduncle; dt, dorsal tier; IL, infralimbic area of the frontal cortex; ip, interpeduncular nucleus; ML, medial lemniscus; NIII, occulomotor nerve exit; PL, prelinbic area of the frontal cortex; RN, red nucleus; vt, ventral tier.

PNAS Vol.98;12:6917-6922, 2001

Effect of COMT Val$^{108/158}$ Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia

Michael F. Egan*†, Terry E. Goldberg*, Bhaskar S. Kolachana*, Joseph H. Callicott*, Chiara M. Mazzanti‡, Richard E. Straub§, David Goldman‡, and Daniel R. Weinberger*

*Clinical Brain Disorders Branch, Building 10, Center Drive, National Institute of Mental Health, Bethesda, MD 20892; ‡Laboratory of Neurogenetics, 12501 Washington Avenue, Park 5, 451 National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism, Rockville, MD 20852; and §Department of Psychiatry, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23298

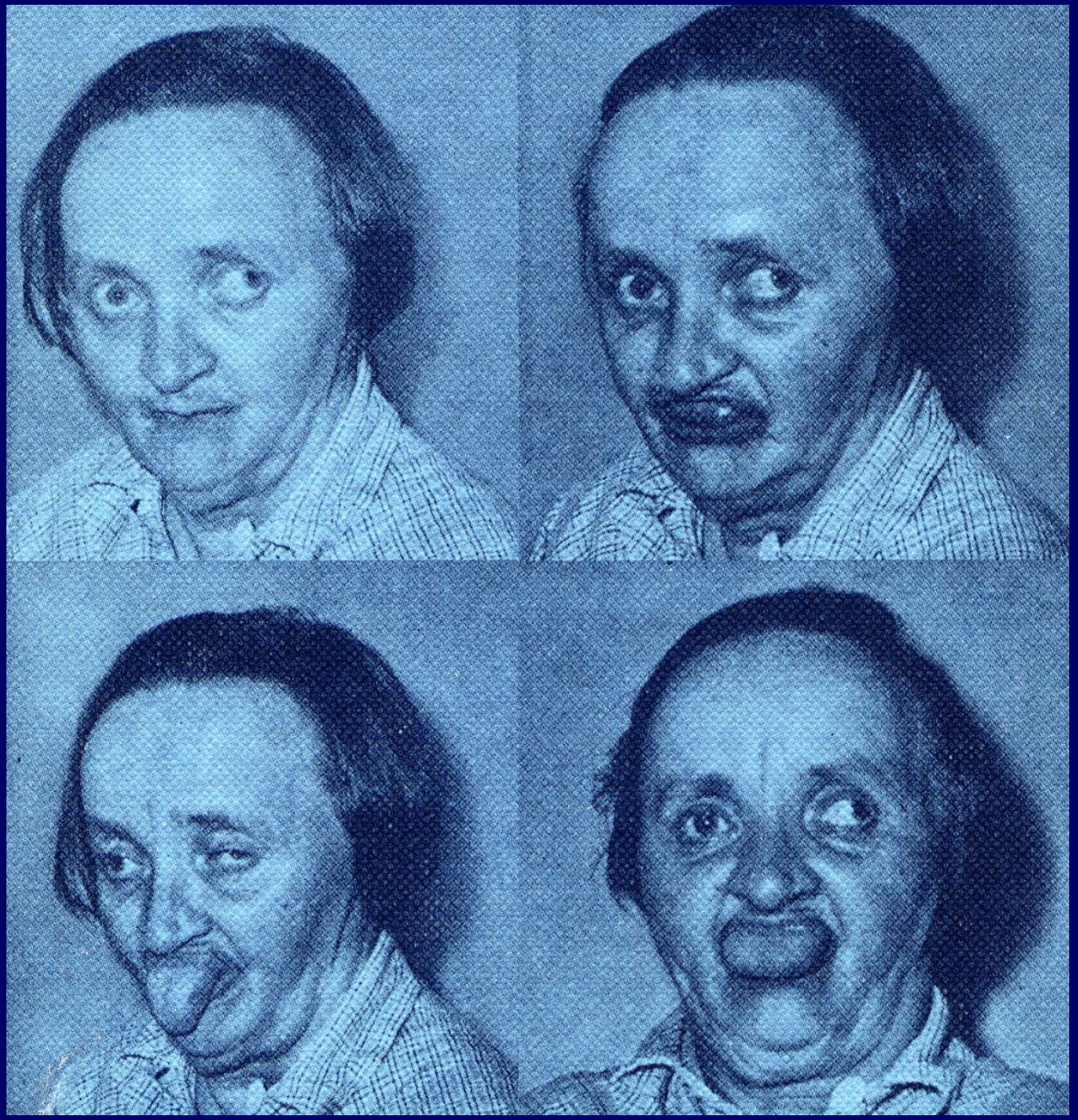

flupenthixol
sulpiride
perazine
promazine
clomacran
trazodone
chlorpromazine
lenperone
clozapine
metiapine
thioridazine
molindone
prochlorperazine
moperone
trifluperazine
thiothixene
haloperidol
droperidol
fluphenazine
pimozide
trifluperidol
benperidol
spiroperidol
for neuroleptic (D2) receptors
IC50(moles/liter)
10-8
10-9
10-10
0.1
1
10
100
1000
range and average clinical dose for controlling schizophrenia, mg/day

Efectos no deseados y reacciones adversas I

1. ***Poca efectividad con síntomas negativos*** (aplanamiento emocional; retirada social)
2. ***Efectos neuroendocrinos***:
   - (i) liberación de prolactina;
   - (ii) reduce secreción de FSH y LH (amenorrea; disminución andrógenos y testosterona, líbido);
   - (iii) inhibición de GH;
   - (iv) incremento de apetito;
   - (v) otros, asociados al perfil no-dopaminérgico del fármaco.
3. ***Sedación y bloqueo vegetativo:***
4. ***Síntomas extrapiramidales:***
   - (i) parkinsonismo;
   - (ii) distonías agudas;
   - *(iii) dyskinesia tardiva*
   - (iv) sindrome neuroléptico maligno.

Neurological side effects of neuroleptic drugs

REACTION	FEATURES	TIME OF MAXIMAL RISK	PROPOSED MECHANISM	TREATMENT
Acute dystonia	Spasm of muscles of tongue, face, neck, back; may mimic seizures; *not* hysteria	1 to 5 days	Unknown	Antiparkinsonian agents are diagnostic and curative*
Akathisia	Motor restlessness; *not* anxiety or "agitation"	5 to 60 days	Unknown	Reduce dose or change drug; antiparkinsonian agents†, benzodiazepines or propranolol‡ may help
Parkinsonism	Bradykinesia, rigidity, variable tremor, mask facies, shuffling gait	5 to 30 days; can recur even after a single dose	Antagonism of dopamine	Antiparkinsonian agents helpful†
Neuroleptic malignant syndrome	Catatonia, stupor, fever, unstable blood pressure, myoglobinemia; can be fatal	Weeks; can persist for days after stopping neuroleptic	Antagonism of dopamine may contribute	Stop neuroleptic immediately: dantrolene or bromocriptine§ may help: antiparkinsonian agents not effective
Perioral tremor ("rabbit syndrome")	Perioral tremor (may be a late variant of parkinsonism)	After months or years of treatment	Unknown	Antiparkinsonian agents often help†
Tardive dyskinesia	Oral-facial dyskinesia; widespread choreoathetosis or dystonia	After months or years of treatment (worse on withdrawal)	Excess function of dopamine hypothesized	Prevention crucial; treatment unsatisfactory



Efectos no deseados y reacciones adversas I I

5. ***Alteraciones cardiovasculares***: (i) hipotensión postural; (ii) alteraciones electrocardiográficas (alargamiento del intervalo QT) (reversibles con K^+?)
6. ***Agranulocitosis; leucopenia***.
7. ***Reacciones alérgicas, dérmicas y pigmentarias***
8. ***Ictericia*** *(Jaundice)*
9. ***Interacciones con otras drogas***

ESQUIZOFRENIA

Logros del Tratamiento Farmacológico y su Desarrollo Histórico

Dr. Alvaro Lista Varela

Estructura química de los principales neurolépticos

Fenotiazinas

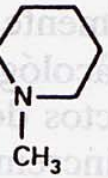
Núcleo fenotiazínico

Alifático: R = $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$

Clorpromazina: $R_2 = Cl$

Piperidínico: $R_1 = -CH_2CH_2$

Tioridazina: $R_2 = SCH_3$



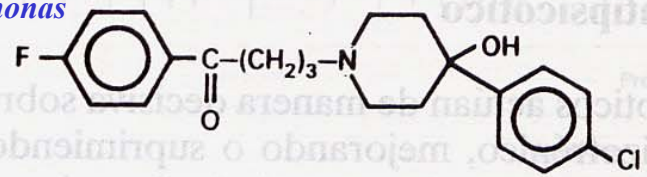
Piperazínico: $R_1 = -CH_2CH_2CH_2-N$ $N-CH_3$

Trifluoperazina: $R_2 = CF_3$

Tioxantenos

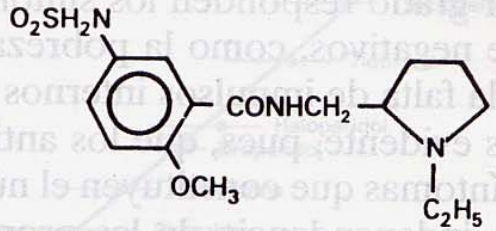
Cis(α)-flupentixol

Butirofenonas



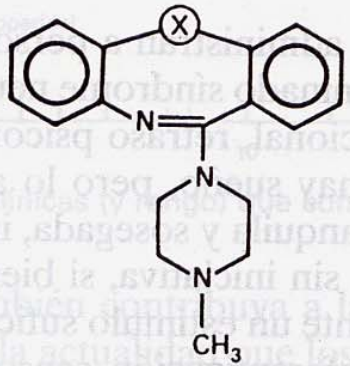
Haloperidol

Benzamidas



Sulpirida

Dibenzodiazepinas



X = N: Clozapina

X = O: Loxapina

X = S: Clotiapina

Núcleo dibenzoxazepina

Clasificación de neurolépticos I

1. ***Fenotiazinas***
   - Derivados alifáticos (clorpromazina, trifluopromazina)
   - Derivados piperidínicos (tioridazina, metopimazina)
   - Derivados piperazínicos (flufenazina, butaperazina)
2. ***Tioxantenos*** (flupentixol, clopentixol)
3. ***Dibenzodiazepina*** (clozapina)
4. ***Butirofenonas*** (haloperidol)
5. ***Difenilbutilpiperidinas*** (pimozida, penfluridol)
6. ***Indoles*** (molindona)
7. ***Benzamidas*** (sulpirida, tiaprida, remoxiprida)
8. ***Dibenzocicloheptanos*** ((+)-butaclamol)
9. ***Alcaloides de rauwolfia*** (reserpina, tetrabenazina)

Perfil farmacológico de los neurolépticos

	Potencia antipsicótica	Sedación	Acción antiemética	Efectos extrapiramidales	Hipotensión
Fenotiazinas alifáticas					
Clorpromazina	+	+++	++	++	+++
Fenotiazinas piperidínicas					
Tioridazina	+	+++	0	+	++
Metopimazina	0		+++	+	
Fenotiazinas piperazínicas					
Flufenazina	+++	++	+++	+++	+
Perfenazina	+++	+	+++	+++	+
Trifluoperazina	+++	+	+++	+++	+
Tioxantenos					
Tiotixeno	+++	+		+++	+
Butirofenonas					
Haloperidol	+++	+	+++	+++	+
Difenilbutilpiperidinas					
Pimozida	+++	+	+++	+++	+
Dibenzoxazepinas					
Loxapina	+++	+	+	++	+
Dibenzodiazepinas					
Clozapina	+	++		0	+++
Indólicos					
Molindona	+++	+		+++	+
Benzamidas					
Sulpirida	+	+	++	+	+
Remoxiprida	++	+			+/−
Metoclopramida	0	+	+++	+	0
Cleboprida	0	+	+++	+	0

Table 1. Relative neurotransmitter receptor affinities for antipsychotic agents in humans.

Drug	D_1	D_2	D_3	D_4	$5HT_{1A}$	$5HT_{2A}$	$5HT_{2A}$ 2C	α_1	α_2	H_1	M_1
Amisulpride	–	++++	++	–	–	–	–	–	–	–	–
Aripiprazole	–	++++*	++	+	++*	+++	+	+	+	+	–
Clozapine	+	+	+	++	–	+++	++	+++	+	+++	++++
Olanzapine	++	++	+	++	–	+++	++	++	+	+++	+++
Quetiapine	–	+	–	–	–	+++	–	+++	–	++	++
Risperidone	+	+++	++	–	–	++++	++	+++	++	–	–
Ziprasidone	+	+++	++	++	+++	++++	++++	++	–	–	–
Zotepine	+	++	++	+	++	+++	++	++	++	++	+
Haloperidol	+	++++	+++	+++	–	+	–	+++	–	–	–

–: Minimal to none; +: Low; ++: Moderate; +++: High; ++++: Very high; *Partial agonism.

Adapted from [4].

Neurolépticos típicos versus atípicos

Clasificación basada en eficacia y efectos colaterales .

Neurolépticos Típicos I

1. **Clorpromazine ((Hibernal; Largactil): *gynaecomastia,* hipotermia; icterisia obstructiva; hipersensibilidad dérmica; síntomas anticolinérgicos.**
2. **Thioridazine (Mallorol): como clorpromazina pero no produce *icterisia.***
3. **Haloperidol (Haldol): poco efectos anticolinérgicos.**
4. **Flupenthixol (Fluanxol): *gynaecomastia*; inquietud (*restlessness*).**

Neurolépticos atípicos II

1. Sulpiride (Sulpilan®): *gynaecomastia.*
2. Clozapine (Leponex®): Riesgo de agranulocitosis; *seizures,* sedación; síntomas anticolinérgicos; ganancia de peso [Olanzepina (Zyprexa®)].
3. Risperidone (Risperdal): ganancia de peso; trastornos extrapiramidales en dosis altas; hipotensión.
4. Sertindole (): arritmias ventriculares; ganancia de peso; congestión nasal.
5. Quetiapine (Seroquel®): taquicardia; agitación; sequedad de boca;
ganancia de peso.

Table 37.1 Characteristics of antipsychotic drugs

Drug	Receptor affinity						Main Side-		
	D_1	D_2	α-adr	H_1	mACh	5-HT_2	EPS	Sed	Hypo.
Classical									
Chlorpromazine	++	+++	+++	++	++	++	++	++	++
Thioridazine	+	++	+++	+	++	++	+	++	++
Haloperidol	+	+++	++	–	±	+	+++	—	++
Flupenthixol	++	+++	++	++	–	+++	++	+	+
Atypical									
Sulpiride	—	+++	—	—	—	—	+	+	—
Clozapine	++	++	++	++	++	+++	—	++	+
Risperidone	—	++	++	++	++	+++	+	++	+
Sertindole	—	++	++	—	—	+++	+	+	++
Quetiapine	—	+	+++	—	+	+	+	++	++

Editorial

For reprint orders, please contact reprints@expert-reviews.com

Optimizing treatment of schizophrenia to minimize relapse

Expert Rev. Neurother. 10(2), 147–150 (2010)

Ludovic Samalin
Service de Psychiatrie, Centre Hospitalier Universitaire, Clermont-Ferrand, France
Tel.: +33 473 752 125
Fax: +33 473 752 126
lsamalin@chu-clermontferrand.fr

"...the combination of antipsychotic medication with a specifically adapted intervention program significantly reduces relapse and increases adherence to medication."

One of the most important predictors of relapse in schizophrenia is medication status. Continuous prophylactic antipsychotic treatment reduces the risk

be the most important factor related to relapse [4]. The most commonly identified patient-related factors influencing compliance are poor insight, cognitive impair-

"Continuous prophylactic antipsychotic treatment reduces the risk of relapse by approximately 70%."

"...compliance to antipsychotic medication was strongly associated with subjective wellbeing..."

The most commonly identified patient-related factors influencing compliance are poor insight, cognitive impairment and comorbidity. Treatment-related issues that may affect compliance are primarily related to the efficacy and tolerability of antipsychotics.

A review of atypical antipsychotic drugs versus conventional medication in schizophrenia

Barrat Luft† & David Taylor

Expert Opin. Pharmacother. (2006) 7(13):1739-1748

REVIEW ARTICLE

CNS Drugs 2007; 21 (11): 911-936
1172-7047/07/0011-0911/$44.95/0

© 2007 Adis Data Information BV. All rights reserved.

Adverse Effects of Atypical Antipsychotics

Differential Risk and Clinical Implications

Peter M. Haddad[1,2] and *Sonu G. Sharma*[1]

Metabolic Effects of Treatment With Atypical Antipsychotics

John M. Kane, M.D.; Eugene J. Barrett, M.D., Ph.D.; Daniel E. Casey, M.D.; Christoph U. Correll, M.D.; Alan J. Gelenberg, M.D.; Samuel Klein, M.D.; and John W. Newcomer, M.D.

J Clin Psychiatry 65:11, November 2004

COPYRIGHT PHYSICIANS PRESS

Efectos adversos de fármacos con acción antipsicótica

- Neurológicos
- Mentales (toxic. comportamental)
- Endócrinos
  - Hiperprolactinemia
  - Resist. Insulina
- Metabólicos (obesidad, DTII)
- Dislipémicos (TG, LDL)
- Cardiovasculares

Sind plurimetabólico

4. Conclusion

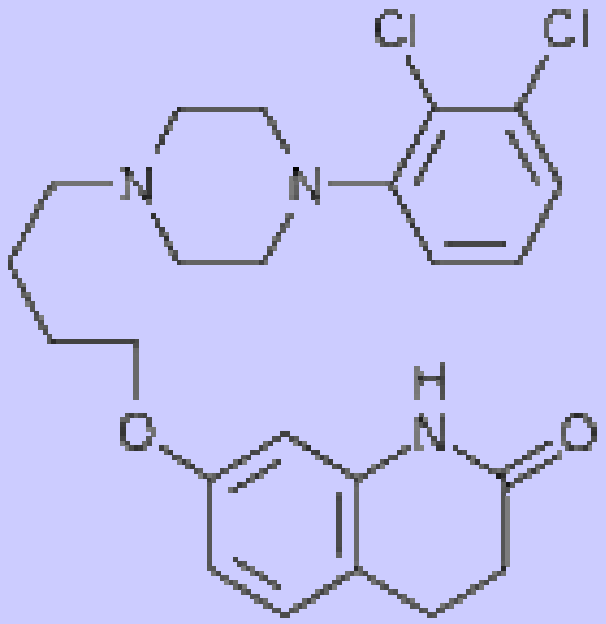
Atypical antipsychotics probably provide efficacy and tolerability advantages over conventional antipsychotics. Overall, these advantages are small, but measurable, and are sufficiently clinically relevant to support the first-time use of atypicals, with the notable exception of clozapine, which remains the drug of choice for refractory schizophrenia.

Table 2. Antipsychotics and risk of weight gain, diabetes mellitus and dyslipidaemia.

Drug	Weight gain	Diabetes mellitus	Dyslipidaemia
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapine	++	D	D
Amisulpride	++	D	D
Ziprasidone	–	–	–
Aripiprazole	–	–	–
Haloperidol	+	–	–

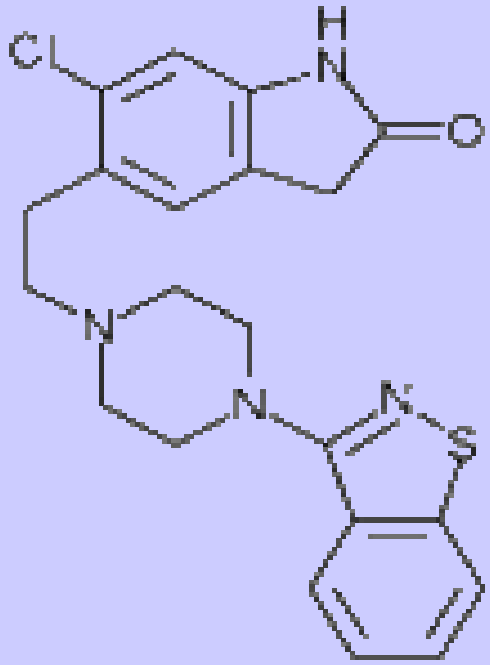
–: Very low/no effect; +: Low; ++: Moderate; +++: High; D: Discrepant.

Adapted from [66].



Aripiprazole (Bristol-Myers Squib)

7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl) piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-one



Ziprasidone (Zeldox)

5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)-1-piperazinyl]ethyl]-

6-chloro-1,3-dihydro-2H-indol-2-one

Figure 2. Percent of Subjects Reported to Gain ≥ 7% of Baseline Weight During Short-Term Studies[a]

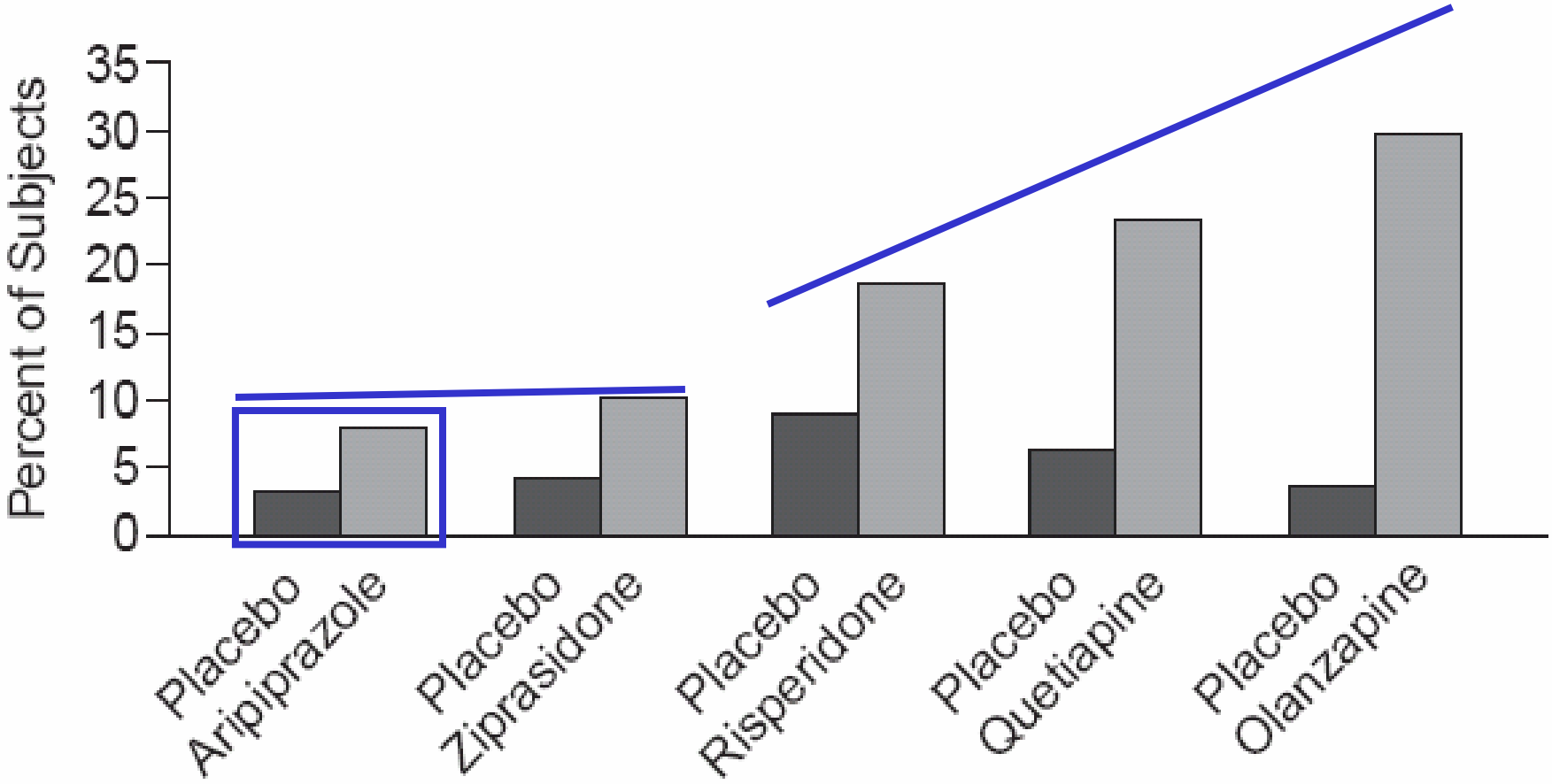


Table 2—*SGA's and metabolic abnormalities*

Drug	Weight gain	Risk for diabetes	Worsening lipid profile
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	D	D
Quetiapine	++	D	D
Aripiprazole	+/−	−	−
Ziprasidone	+/−	−	−

+ = increase effect; − = no effect; D = discrepant results.

Perfil terapéutico y farmacológico de Neurolépticos prototípicos

Current schizophrenia drugs: efficacy and side effects

Michael Krebs, Karolina Leopold, Axel Hinzpeter & Martin Schaefer†

Expert Opin. Pharmacother. (2006) 7(8):1005-1016

Antipsicóticos típicos	**Mecanismo de acción**	**Efectos**
Clorpromazina Rango terapeutico: ng/ml Dosis inicial: (po) (10-50mg; 2-6 x dia); (im) Dosis de mantencion	D1: + D2: +++ α1: +++ H1: ++ mACh: ++ 5-HT2: ++	Potencia antipsicótica: + Síntomas extrapiramidales: ++ Hipotensión: +++ Sedación: +++ Síntomas colinérgicos: + Síntomas negativos: +
Tioridazina (100-600mg/dia)	D1: + D2: +++ α1: +++ H1: + mACh: +++ 5-HT2: ++	Potencia antipsicotica: + Sintomas extrapiramidales: + Hipotension: ++ Sedacion: +++ Sintomas colinergicos: +++ Sintomas negativos: +
Flufenazina (5-64mg/dia)	D1: + D2: +++ α1: + H1: ++ mACh: ++ 5-HT2: ++	Potencia antipsicotica: +++ Sintomas extrapiramidales: +++ Hipotension: + Sedacion: +++ Sintomas colinergicos: ++ Sintomas negativos:+

Típicos	**Mecanismo de acción**	**Efectos**
Flupentixol (2-6mg/dia); Clopentixol	D1: ++ D2: +++ α1: ++ H1: ++ mACh: - 5-HT2: +++	Potencia antipsicótica: + Síntomas extrapiramidales: ++ Hipotensión: +++ Sedación: +++ Síntomas colinérgicos: + Síntomas negativos: +
Haloperidol (0.5-5 mg/dia)	D1: + D2: +++ α1: + H1: - mACh: - 5-HT2: +	Potencia antipsicóticos: +++ Sintomas extrapiramidales: +++ Hipotension: + Sedacion: - Sintomas colinergicos: - Sintomas negativos: -
Pimozida (9-20mg/dia)	D1: + D2: +++ α1: + H1: - mACh: - 5-HT2: +	Potencia antipsicóticos: +++ Sintomas extrapiramidales: +++ Hipotension: + Sedacion: - Sintomas colinergicos: - Sintomas negativos: -

Atípicos	**Mecanismo de acción**	**Efectos**
Sulpirida (400-2.000mg/dia)	D1: - D2: +++ α1: - H1: - mACh: - 5-HT2: -	Potencia antipsicótica: + Síntomas extrapiramidales: + Hipotensión:? Sedación: ? Síntomas colinérgicos: Síntomas negativos: +
Clozapina (15-300mg/dia), olanzepina	D1: ++ D2: ++ α1: ++ H1: ++ mACh: ++- 5-HT2: +++	Potencia antipsicotica: ++ Sintomas extrapiramidales: - Hipotension: ++ Sedacion: ++ Sintomas colinergicos: ++ Sintomas negativos: +++
Risperidona (1-6mg/dia) (uso pediatrico); sertindole	D1: - D2: ++ α1: ++ H1: ++ (no sertindole) mACh: ++ (no sertindole) 5-HT2: +++	Potencia antipsicotica: ++ Sintomas extrapiramidales: + Hipotension: + Sedacion:++ Sintomas colinergicos: ++ Sintomas negativos: +

Atípicos	**Mecanismo de acción**	**Efectos**
Aripiprazole (tabletas: 1-30mg; solución: 1-7.5mg/ml; i.m.)	D_1: - $D_{2,3}$: ++ (agonismo parcial) D_4: + α_1: + H_1: + mACh: (+) 5-HT_{2A}: +++ 5-HT_7: + 5-HT_{1A}: ++ (agonismo parcial) SERT: +	Potencia antipsicotica: ++ Sintomas extrapiramidales: + Hipotension: + Sedacion: + Sintomas colinergicos: - Sintomas negativos: ++
Ziprasidone (tabletas: 10-20 mg; solución: 20mg/ml; i.m.)	D_1: - D_2: ++ α_1: + H_1: (+) mACh: - 5-HT_2: +++ 5-HT_1: ++ SERT: + NET: +	Potencia antipsicotica: ++ Sintomas extrapiramidales: + Hipotension: + Sedacion: + Sintomas colinergicos: - Sintomas negativos: ++

Clorpromazina

Adultos:

P.O. 10 a 50mg 2 a 6/día (max. 1 g/día), ajustar gradualmente (eficacia/tolerancia). Menor dosis para Pr. geriátricos.

Vía IM: 25mg a 50mg, repetir según necesidades o tolerancia.

Vía IV: 25mg a 50mg (1mg/ml; administrados a una velocidad de 1mg por minuto). Dosis máxima: hasta 1 gramo al día.

Dosis pediátricas:

Niños de 6 meses en adelante (vía IM, IV, p.o. solución o jarabe): 0.55mg/kg o 15mg/m2 cuatro veces al día (c/6-8 h; niños de 6 meses a 5 años, max. 40mg al día. Niños de 5 a 12 años, max. 75mg).

Clorpromazina: precauciones, advertencias

- Tolerancia cruzada con otras fenotiazinas.
- Recién nacidos de madres tratadas al final del embarazo: prolactinemia, ictericia, hipo/hiper-reflexia. Durante lactancia, somnolencia del lactante.
- Pacientes geriátricos, metabolismo disminuido. Hipotensión ortostática. Aumento de efectos antimuscarínicos y sedantes. Mayor frecuencia de efectos extrapiramidales (diskinesia tardía, parkinsonismo).
- Efecto antimuscarínico, disminución de flujo salival (trastornos periodontales, caries, candidiasis oral).
- Leucopenia; trombocitopenia (mayor incidencia de infección microbiana; cicatrización retardada; hemorragia gingival).

Clorpromazina: indicaciones

- Tratamiento de los trastornos psicóticos; eficaz en la esquizofrenia y en la fase maníaca de la enfermedad maniacodepresiva.
- Tratamiento náuseas y vómitos severos.
- Terapéutica alternativa a los fármacos de primera línea por ansiedad no psicótica (no más de 12 semanas).
- Niños con problemas de comportamiento severos (hiperexcitabilidad).
- Tratamiento coadyuvante del tétanos y porfiria aguda intermitente.

Reacciones adversas

- Visión borrosa, hipersensibilidad a la luz solar, constipación, sequedad de boca, congestión nasal, dificultad de micción (ACh).
- Movimientos involuntarios, distonías, parkinsonismo; diskinesia tardía, náuseas, vómitos, trastornos del ciclo menstrual, galactorrea (DA).
- Hipotensión, mareos, somnolencia (NA). Rash cutáneo (H).

Clorpromazina: Interacciones

- Antihistamínicos y antimuscarínicos intensifican los efectos de las fenotiazinas; sobre todo confusión, alucinaciones y pesadillas.
- Anfetaminas.
- Puede bajar el umbral para las crisis convulsivas, siendo necesario ajustar las dosis de los anticonvulsivos.
- Uso simultáneo con anti-tiroídeos puede aumentar el riesgo de agranulocitosis.
- Inhibicion de efecto de L-DOPA
- Interacción farmacocinética con antagonistas β-adrenérgicos.

Clorpromazina: contraindicaciones

- Depresión severa del SNC, estados comatosos, enfermedad cardiovascular severa.
- Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes condiciones: (i) alcoholismo; (ii) angina pectoris; (iii) discrasias sanguíneas; (iv) glaucoma, (v) disfunción hepática; (vi) Parkinson; (vii) úlcera péptica; (viii) retención urinaria; (ix) síndrome de Reye; (x) trastornos convulsivos; (xi) vómitos (enmascarar signos de sobredosis de otras medicaciones).

Tioridazina: dosificación

Terapéutica ansiolítica: adultos: 10 a 75mg/día. Niños: 0,5 a 2mg/kg/día.

Terapéutica neuroléptica:

adultos: pacientes psicóticos internados 100 a 600mg/día.

pacientes psicóticos ambulatorios 50 a 300mg/día; depresión y pacientes geriátricos: 25 a 200mg/día.

Trastornos mentales graves no psicóticos 25 a 150mg/día. Dosis máxima diaria: 800mg.

Niños: 1 a 4mg/kg/día.

Haloperidol: dosificación

Dosis adultos: 0.5mg a 5mg (2-3/día) (max. 100mg/día).
Dosis pediátricas: (3 a 12 años): trastornos psicóticos: 0.05mg/kg/día en dos o tres tomas, con incrementos de 0.5mg a intervalos de 5 a 7 días. , hasta una dosis diaria total de 0.15mg/kg/día.
Tratamiento de comportamiento no psicótico y síndrome de Gilles de la Tourette: 0.05mg/kg/día en 2 o 3 tomas.
Dosis geriátricas: 0.5 a 2mg dos o tres veces al día.
Inyectable: adultos: 2mg a 5mg por vía IM; repetir la dosificación si fuere necesario a intervalos de una hora o 4 a 8 horas si los síntomas se controlan (max. 100mg/día).
Decanoato: 10 a 15 veces la dosis oral diaria previa de haloperidol hasta una dosis inicial máxima de 100mg a intervalos mensuales.

Haloperidol: indicaciones

- Trastornos psicóticos agudos y crónicos, incluyendo esquizofrenia, estados maníacos y psicosis inducida por fármacos (psicosis esteroídea). Pacientes agresivos y agitados.
- Tratamiento de problemas severos de comportamiento.

Reacciones adversas

- Los niños y pacientes geriátricos son más propensos a efectos extrapiramidales e hipotensión ortostática.
- Requieren atención: disartria, inestabilidad, rigidez, temblor, disfagia, movimientos de torsión.
- Menos frecuente: movimientos de masticación, cansancio, debilidad, mareos, rash cutáneo, sudoración.
- ***Signos de sobredosis***: dificultad respiratoria, mareos, somnolencia, estado comatoso, temblor muscular, espasmos, rigidez o movimientos incontrolados o severos.

Haloperidol: contraindicaciones

Depresión del SNC (inducida por fármacos u otro factor). Parkinson. Se evalua la relación riesgo-beneficio en (i) alcoholismo; (ii) alergias; (iii) epilepsia; (iv) disfunción hepática o renal; (v) hipertiroidismo o tirotoxicosis; (vi) glaucoma; (vii) retención urinaria.

Precauciones y advertencias

- Fotosensibilidad.
- No se recomienda su utilización en niños menores de 3 años.
- Pr. geriátricos son más propensos a la diskinesia tardía y parkinsonismo.
- Efectos leucopénicos y trombocitopénicos pueden producir aumento en la incidencia de infección microbiana, retraso en la cicatrización y encías sangrantes.

Haloperidol: interacciones

- Alcohol; L-DOPA; anfetaminas, anticoagulantes.
- Intensifica efectos de la atropina y compuestos relacionados.
- Disminuye los efectos hipotensores de la guanetidina.
- Uso simultáneo con metildopa puede producir efectos mentales no deseados (desorientación).

Clozapina: dosificación

Tratamiento progresivo: Primer día, 12.5mg (1-2/ día). Segundo día, 25mg (1-2/día). Si el tratamiento es bien tolerado, se puede ir aumentando en forma progresiva la dosis diaria en 15 a 50mg hasta llegar a 300mg/día en un período de 15 a 20 días. En la mayoría de los pacientes se logra eficacia clínica con dosis de 300 a 450mg, repartidos en varias tomas; aunque en algunos sujetos se requieren hasta 600mg/día. ***Dosis máxima: 900mg/día***.

Dosis de mantenimiento: El tratamiento debe mantenerse durante 6 meses como mínimo y si la dosis no supera los 200mg se puede administrar en una dosis única nocturna. Rebote de los síntomas si se suspende bruscamente el tratamiento (intolerancia, falta de respuesta, leucopenia, agranulocitosis).

Risperidona: dosificación

Iniciar el tratamiento en forma gradual. Primer día, 1mg 2 X día). Segundo día, 2mg (2 X día). Tercer día, 3mg (2 X día).

La actividad antipsicótica máxima se observa en el rango entre 4mg y 6mg/día. Dosis mayores a 6mg no aumenta beneficios clínicos, pero sí los riesgos de reacciones adversas.

Pr. con enfermedad hepática o renal, o ancianos se recomienda una dosis inicial de 0.5mg dos/día, con incrementos de 0.5mg dos/día en los días siguientes, hasta alcanzar la dosis óptima.

No deben administrarse simultáneamente mas de un antipsicótico.

Ziprasidona

Antagonista de los receptores D_2, $5HT_{2A,C}$, $5HT_{1D}$. Inhibe la recaptación neuronal de la NA y 5-HT

Buena biodisponibilidad administrada (i.m., p.o.). $t_{½}$, 6h, 99% se encuentra unida a proteínas plasmáticas. Metabolismo hepático; sólo una pequeña cantidad de la droga se excreta intacta (orina, <1%; heces, <4%).

Estudios *in vitro* indican que el CYP3A4 es el citocromo preponderante que cataliza el metabolismo oxidativo de la ziprasidona con alguna contribución potencial del CYP1A2. S-metil-dihidro-ziprasidona se genera en dos etapas catalizadas por aldehído oxidasa y tiol metiltransferasa.

Indicaciones

Agitación aguda en pacientes psicóticos.

Ziprasidona: dosificación

Dosis: vía i.m., 10 a 20mg/día (max. 40mg/día). La dosis de 10mg puede ser administrada cada 2 horas, la dosis de 20mg puede ser administrada cada 4 horas. Duración máxima del tratamiento: 3 días consecutivos. Dosis: p.o., 40mg (2 X día). (max. 160mg/día). Administración con alimentos aumenta su biodisponibilidad.

Reacciones adversas

Las principales reacciones adversas incluyen mareos, náuseas, somnolencia, dolor en el sitio de inyección, acatisia, vómitos, insomnio, cefalea, taquicardia e hipotensión postural. Menos frecuentemente se observa astenia, síndrome extrapiramidal, hipotensión, prolongación del intervalo QT, convulsiones.

Ziprasidona: precauciones y advertencias

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la administracion i.m. en menores de 18 años de edad. Se recomienda no administrarla por vía i.m. a pacientes mayores de 65 años y aquellos con insuficiencia o falla renal. No es necesario ajustar dosis cuando la vía es la oral, sin embargo, en caso de pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se deben considerar dosis menores, independientemente de la vía de administración utilizada.

Interrupción inmediata ante signos de síndrome neuroléptico maligno. Trastornos electrolíticos que aumentan el riesgo de arritmias malignas (hipopotasemia, hipomagnesemia) deben ser corregidos antes de comenzar el tratamiento.

Precaución Pr. con antecedentes de convulsiones.

No se recomienda la administración durante el embarazo a menos que el beneficio esperado para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto. No se aconseja administrar ziprasidona durante la lactancia.

Ziprasidona: interacciones

Ziprasidona causa una prolongación leve a moderada del intervalo QT.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la droga, prolongación del intervalo QT, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca y arritmias tratadas con antiarrítmicos clase I y III.

Sobredosificación

En caso de sobredosis, los síntomas observados incluyen sedación leve, dificultad al hablar e hipertensión transitoria. No existe antídoto. Se recomienda aplicar tratamiento sintomático y realizar monitoreo cardiovascular y electrocardiográfico para detectar posibles arritmias.

Aripiprazol

Alta afinidad por los receptores $D_{2,3}$, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, y "moderada" afinidad por los receptores D_4, 5-HT_{2C} , 5-HT_7, α_1, H_1, así como también por el sitio de recaptación de 5-HT. Se ha propuesto que su actividad se debe a la combinación de su efecto ***agonista parcial*** de los receptores D_2 y 5-HT_{1A}, y ***antagonista*** del subtipo de receptor 5-HT_{2A}.

El metabolito dehidro-aripiprazol posee actividad moderada. La vida media de eliminación de aripiprazol y su metabolito deshidrogenado es de 75 y 94 horas, respectivamente.

Buena absorción p.o.; max. concentración plasmática, 3 a 5h de su administración (87% biodisponibilidad; 99% unión a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina). Principales vías de biotransformación hepática incluyen la deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación (deshidrogenación e hidroxilación vía CYP3A4 y CYP2D6; N-dealquilación vía CYP3A4).

Eliminación vía heces y orina. La farmacocinética es similar en ancianos (>65 años) y adultos jóvenes (18-65 años). No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Aripiprazol: indicaciones.

Tratamiento de esquizofrenia.

Dosificación

Adultos: p.o., 15mg por día.

Reacciones adversas

Somnolencia, síntomas de gripe, edema periférico, dolor en el pecho, rigidez y dolor en el cuello, hipertensión, taquicardia, hipotensión, bradicardia, anorexia, náuseas, vómitos, anemia, pérdida de peso, aumento de la creatininfosfokinasa, calambres musculares, depresión, nerviosismo, aumento de la salivación, hostilidad, pensamiento suicida, manía, confusión, anormalidad de la marcha, rigidez mandibular.

Aripiprazol: precauciones y advertencias

Precaución en mayores de 65 años (susceptibilidad a somnolencia asociada a antipsicóticos).

Riesgos de hipotensión ortostática (α_1). Administrar con precaución en Pr. con patología cardiovascular, cerebrovascular o hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con medicaciones antihipertensivas).

Precaución en pacientes con historia de convulsiones o bajo umbral convulsivo (Alzheimer).

Puede producir alteraciones sobre el pensamiento y las habilidades motoras (operadores máquinas y automóviles).

Aripiprazol puede alterar control de temperatura corporal. Precaución con PR. expuestos a condiciones que contribuyen a elevar la temperatura corporal (ejercicio extenuante, exposición al calor extremo, administración de medicación concomitante con actividad anticolinérgica, o condiciones que favorezcan la deshidratación).

Administrar con precaución a Pr. con riesgo de neumonía aspirativa, por la falta de motilidad del esófago.

Aripiprazol

No se han realizado estudios adecuados en mujeres embarazadas. Se desconoce si el aripiprazol o sus metabolitos son excretados en leche humana.

Suspender el tratamiento ante signos de síndrome neuroléptico maligno.

Riesgos de diskinesia tardia?

Aripiprazol: interacciones

Precaución en combinación con otras sustancias de acción central y alcohol. Debido a su actividad antagonista α_1, aripiprazol puede aumentar efectos de sustancias antihipertensivas.

Metabolizado por múltiples vías, incluyendo las enzimas CYP2D6 y CYP3A4. Sustancias inhibidoras de CYP2D6 (quinidina) y CYP3A4 (ketoconazol) retardan su eliminación.

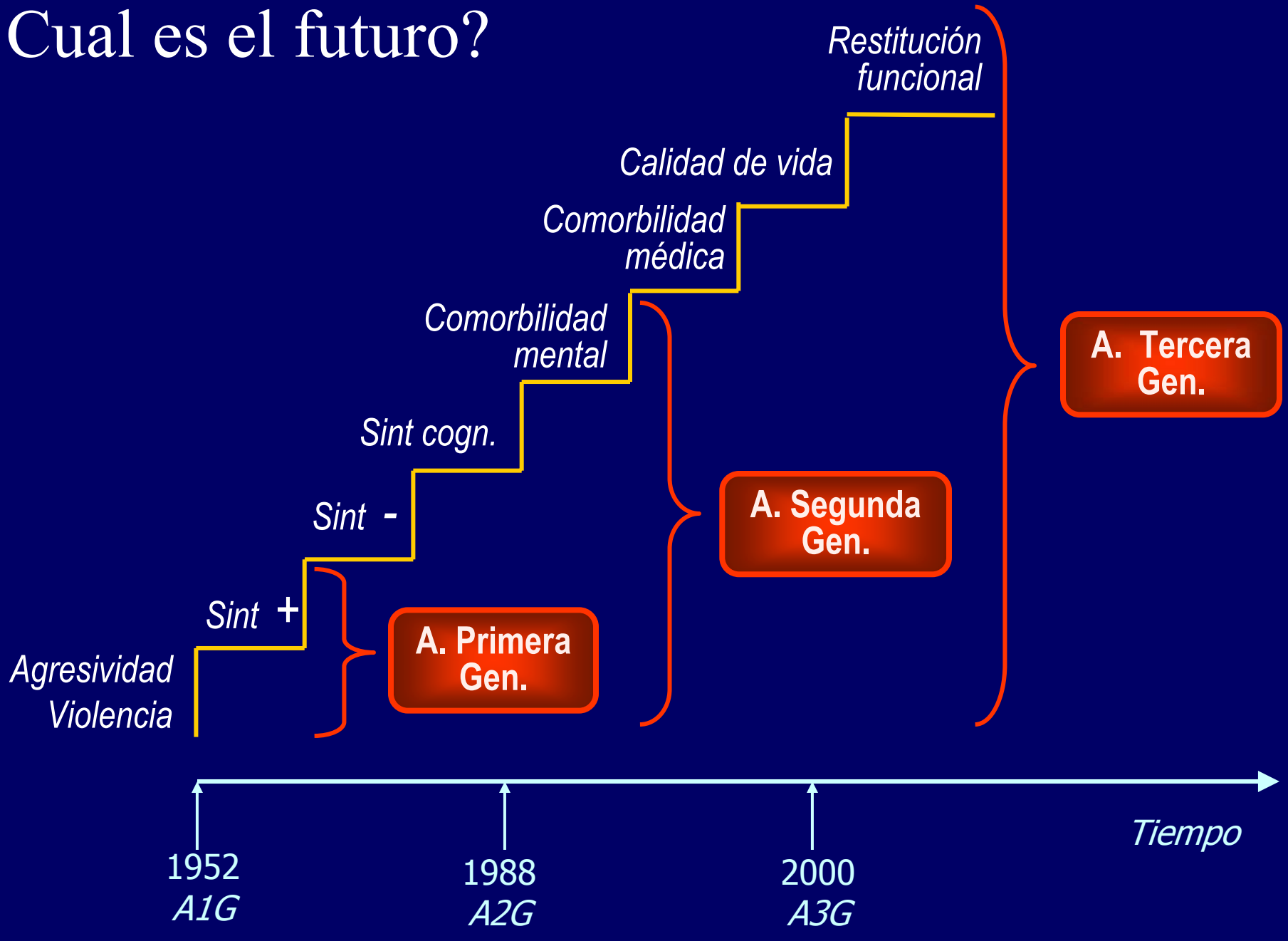
Contraindicaciones

Pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Menores de 18 años.

Sobredosificación

No existe antídoto específico. En caso de sobredosis, se recomienda tratamiento de soporte y sintomático. La administración precoz de carbón activado puede ser útil en parte para prevenir la absorción. La hemodiálisis es poco útil.

Cual es el futuro?



Otras aplicaciones terapéuticas de neurolépticos

(1) *Psicosis tóxicas y sindrome post-alcohol.*
(2) *Demencias y estados de agitación.*
(3) *Manías y algunas formas depresivas.*
(4) *Sindromes extrapiramidales* (Huntington Chorea; diskinesias; Tourette`s sindrome).
(5) *Neuroleptoanestesia* (droperidol).
(6) *Dolores crónicos* (levomepromazina, en general asociada a un antidepresivo tricíclico, e.g. clorimipramina, amitriptalina).
(7) *Náuseas y emesis.*
(8) *Tos e hipos.*

Pregunta permanente de Clase Antipsicóticos

Por que no acentuar los aspectos farmacocinéticos de los neurolépticos?

Respuesta

(i) Neurolépticos, substancias muy probadas farmacológicamente (e.g. Clorpromazina, probada masivamente desde 1952), de baja toxicidad y no adictivas.

(ii) Existen formulaciones que permiten administración parenteral o p.o., con buena biodisponibilidad. Además, existen versiones DEPO, para compensar la baja "compliance" de los pacientes psicóticos.

(iii) Esquizofrenia, enfermedad crónica.

(iv) No sufren de metabolismo de primer paso, y la producción de metabolitos activos es irrelevante.

(v) Efectos colaterales son inherentes a su acción farmacológica, no a aspectos farmacocinéticos.

Pause
/End