



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

Trabajo Fin de Grado

**Eficacia de los fármacos
neurolépticos de segunda
generación en el tratamiento de
la esquizofrenia**

Alumno/a: Peinado Santiago, Adrián

Tutor/a: Prof. D. Jesús A. Jara Arias

Dpto: Enfermería

Junio, 2015

Junio, 2015

UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias de la Salud

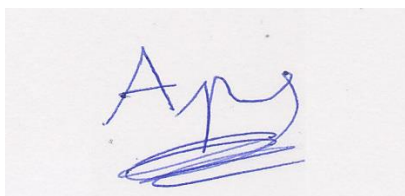
Grado en Enfermería

TRABAJO FIN DE GRADO

**EFICACIA DE LOS FÁRMACOS
NEUROLÉPTICOS
DE SEGUNDA GENERACIÓN
EN EL TRATAMIENTO DE LA
ESQUIZOFRENIA**

ADRIÁN PEINADO SANTIAGO

FIRMA:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Adrián', with a stylized flourish underneath.

DIRECTOR DEL TRABAJO:

Prof. D. Jesús A. Jara Arias

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. Definición de esquizofrenia.....	4
1.1.1. <i>Síntomas positivos</i>	5
1.1.2. <i>Síntomas negativos</i>	5
1.1.3. <i>Síntomas cognitivos</i>	5
1.2. Historia de la esquizofrenia y el tratamiento antipsicótico.....	6
2. OBJETIVOS.....	7
2.1. Objetivo General	7
2.2. Objetivos Específicos	7
3. METODOLOGÍA.....	7
4. DESARROLLO.....	9
4.1. ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS NEUROLÉPTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN.....	9
4.1.1. <i>Amisulprida</i>	10
4.1.2. <i>Aripiprazol</i>	11
4.1.3. <i>Clozapina</i>	12
4.1.4. <i>Olanzapina</i>	13
4.1.5. <i>Quetiapina</i>	14
4.1.6. <i>Risperidona</i>	15
4.1.7. <i>Sertindol</i>	15
4.1.8. <i>Ziprasidona</i>	16
4.1.9. <i>Zotepina</i>	17
4.2. POSIBLES CONTRAINDICACIONES Y RIESGOS.....	18

4.3. OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS DISPONIBLES.....	23
4.3.1. <i>Fármacos antipsicóticos típicos</i>.....	23
4.3.1.1 <i>Clorpromazina</i>	25
4.3.1.2 <i>Haloperidol</i>	25
4.3.1.3 <i>Loxapina</i>	26
4.3.1.4 <i>Molindona</i>	27
4.3.1.5 <i>Penfluridol</i>	27
4.3.1.6 <i>Periciazina</i>	27
4.3.1.7 <i>Levomepromazina</i>	28
4.3.1.8 <i>Fluofenazina</i>	28
4.3.1.9 <i>Perfenazina</i>	28
4.3.1.10 <i>Pimozida</i>	29
4.3.1.11 <i>Sulpirida</i>	29
4.3.2. <i>Alternativas no farmacológicas</i>.....	31
4.3.2.1 <i>Terapias psicoanalíticas</i>	31
4.3.2.2 <i>Terapias de la conducta</i>	31
4.3.2.3 <i>Terapias de familia</i>	31
4.3.2.4 <i>Terapias cognitivas</i>	31
4.3.2.5 <i>Otras terapias</i>	32
5. RESULTADOS.....	32
6. CUIDADOS DE ENFERMERÍA.....	36
7. CONCLUSIONES.....	37
8. BIBLIOGRAFÍA.....	39

RESUMEN

El tratamiento farmacológico de los pacientes con esquizofrenia ha ido evolucionando paulatinamente a lo largo de los años, con el descubrimiento de nuevos fármacos. En la década de 1990 se comenzó a sintetizar unos nuevos compuestos, los fármacos antipsicóticos de segunda generación. Este grupo de fármacos se ha hecho un hueco como terapia de elección en el tratamiento de esta enfermedad.

El propósito de este estudio es determinar, mediante revisión de la bibliografía existente, el estado del conocimiento actual sobre los fármacos antipsicóticos de segunda generación, con el objetivo de aproximarse a una valoración de su eficacia y de su validez como terapia farmacológica en el tratamiento de la esquizofrenia.

Palabras clave: Esquizofrenia, antipsicóticos, neurolépticos, segunda generación, atípicos

ABSTRACT

The pharmacological treatment of schizophrenia has gradually evolved throughout the years with discoveries of new drugs. In the 1990s new drugs were found. These new drugs, which we know as second generation (or atypical), have made their way into becoming a treatment of choice for schizophrenia.

With this bibliographic research, I intend to determine the current state of knowledge regarding second generation antipsychotic drugs, in order to evaluate its efficacy and validity as pharmacological treatment.

Keywords: Schizophrenia, neuroleptics, antipsychotics, second generation, atypical.

1. INTRODUCCIÓN:

Debido a los estilos de vida actuales, que generan en muchas personas estrés y ansiedad considerables, ha aumentado en los últimos años el número de personas que padecen problemas psiquiátricos.

1.1 Definición de esquizofrenia

La esquizofrenia es un diagnóstico psiquiátrico, utilizado para definir a un conjunto de personas con trastornos mentales; con síntomas varios, entre los que se incluyen: alucinaciones, delirio, anhedonia, pobreza afectiva, trastornos de pensamiento y lenguaje (taquipsiquia, taquilalia, discurso pobre o incoherente...). No todos los síntomas descritos están presentes en todos los pacientes que se diagnostican de esquizofrenia.^{1, 2}

La edad media de comienzo de la enfermedad es de 24 años para los hombres y de 27 para las mujeres, siendo la incidencia por sexos de un 0.84 por 10000 para los hombres y 0.79 por 10000 para las mujeres.

Afecta a aproximadamente un 1% de la población mundial, con menor prevalencia en los países subdesarrollados. La incidencia anual de esquizofrenia es de alrededor de 15 por 100.000, la prevalencia puntual de 4.5 por cada 1000 y el riesgo de desarrollar la enfermedad a lo largo de la vida es del 0.7%.³

En cuanto a la etiología, se viene barajando que en este trastorno influyan múltiples factores causales (hipótesis multifactoriales, principalmente: predisposición genética, factores perinatales, factores socio-ambientales, uso de drogas. Sin embargo, no hay evidencia suficiente en este campo como para establecer, a ciencia exacta, cuáles son los factores implicados y su peso relativo en la aparición de la esquizofrenia. La(s) causa(s) de la esquizofrenia aún dista(n) mucho de conocerse con total certeza.⁴

En relación al cuadro clínico de la esquizofrenia, la enfermedad se caracteriza por no tener signos o síntomas que sean patognomónicos de la misma (no hay ningún signo o síntoma que, estando presente, asegure que se trata de esquizofrenia), lo que dificulta el diagnóstico. En su lugar, la esquizofrenia presenta múltiples síntomas que pueden o no estar presentes en los pacientes, y que se clasifican comúnmente en tres grupos:⁵

1.1.1 Síntomas positivos: consisten en alucinaciones y delirios. Se denominan positivos porque son experiencias anormales, que se suman al conjunto de conductas de la persona; en contraposición a los síntomas negativos, que se consideran ausencia o déficit de conductas normales. Incluyen: alucinaciones, ideas delirantes, trastornos del pensamiento y de la autopercepción.

- *Alucinaciones:* el tipo más común suelen ser las voces. También ver objetos que no existen oler aromas o sentir que alguien los toca.

- *Delirios:* son creencias falsas. Pueden ser delirios paranoicos o también de persecución.

- *Trastornos del pensamiento:* puede darse como una dificultad para organizar sus pensamientos, hablando de una manera confusa o bien mediante el bloqueo del pensamiento con lo que dejan de hablar repentinamente.

- *Trastornos del movimiento:* pueden ser tanto movimientos agitados del cuerpo como quedarse prácticamente paralizados.

1.1.2 Síntomas negativos: como ya hemos mencionado, hacen referencia a ausencia o déficit de conductas normales, esto incluye, entre otros: apatía (falta de motivación o entusiasmo), abulia (falta de voluntad e iniciativa), anhedonia (incapacidad de experimentar placer).

1.1.3 Síntomas cognitivos: incluyen dificultad para comprender información, problemas para concentrarse y problema para utilizar información después de haberla aprendido.

Estos últimos síntomas pueden causar una gran angustia emocional a las personas que los padecen, dificultando el normal desarrollo de sus actividades.

Un objetivo prioritario de la atención en enfermería son las personas con esquizofrenia y otros trastornos mentales graves, por lo que es muy importante seguir investigando acerca de cómo combatir este trastorno y elaborar unos planes de cuidados para los pacientes que incluyan el uso de los fármacos que vayan descubriéndose gracias a la investigación.

1.2 Historia de la Esquizofrenia y el tratamiento antipsicótico.

A finales del siglo XVIII fue cuando se empezó a tratar a la gente mentalmente enferma, aunque hasta finales del siglo XIX no nació en Alemania la psiquiatría moderna.

Sigmund Freud, propuso la teoría de que las fuerzas en la mente inconsciente fuertemente influyen la personalidad y el comportamiento de un individuo, a principios del siglo XX.

Fue Bleuler quien, en 1911, introdujo el término esquizofrenia y la definió como la enfermedad de las cuatro A: autismo, ambivalencia, asociaciones laxas y afecto incongruente.⁶

El tratamiento farmacológico de los pacientes con esquizofrenia ha sufrido importantes avances en las últimas décadas.

Las formas de tratar la esquizofrenia varían según la fase y la severidad de la enfermedad.

El descubrimiento de los fármacos neurolepticos de primera generación (o típicos) en la década de 1950 supuso el mayor hito histórico en el tratamiento de esta enfermedad y otros trastornos psicóticos. En 1952, se descubrió la clorpromazina por un médico francés, Henri Laborit. Posteriormente, se descubrió la levomepromazina.

Los nuevos fármacos mejoraban en muchos aspectos (eficacia, perfil de seguridad, efectos secundarios...) a los ya existentes (como la reserpina); lo que dotó al sistema de una herramienta mejor para combatir este tipo de patologías, dando la posibilidad de tratamiento en régimen ambulatorio y reduciendo el internamiento y permanencia hospitalaria. Entre los principales fármacos de este grupo se encuentran: amisulprida, clorpromazina, flufenazina, haloperidol, levomepromazina, loxapina, perfenazina, periciazina, pimozida, pipotiazina, sulpirida, tiaprida, tioproperazina, trifluoperazina, zuclopentixol.^{7, 8}

En los últimos años, la salida al mercado de otro grupo de fármacos, conocidos como antipsicóticos atípicos (AAs) o de segunda generación (SGA), ha revolucionado el tratamiento de los pacientes con este tipo de trastornos. Estos nuevos fármacos (clozapina, aripiprazol, amisulprida, risperidona, ziprasidona, olanzapina, quetiapina, etc.) de segunda generación, trajeron consigo grandes expectativas: reducción de efectos

extrapiramidales y una eficacia mayor tratando los síntomas psicóticos: positivos, negativos y cognitivos.^{1, 7}

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Determinar el estado del conocimiento actual en relación a la eficacia de los fármacos neurolépticos atípicos o de segunda generación.

2.2 Objetivos específicos:

- Conocer la eficacia de los nuevos fármacos, basándose en revisiones bibliográficas.
- Conocer sus riesgos y efectos adversos, para poder sopesar el riesgo-beneficio de los mismos.
- Definir otras alternativas de tratamiento: fármacos antipsicóticos de primera generación junto con otras alternativas terapéuticas disponibles.

3. METODOLOGÍA

La búsqueda se realizó entre Noviembre de 2014 y Junio de 2015, con las siguientes palabras clave: “SCHIZOPHRENIA”, “NEUROLEPTICS”, “ANTIPSYCHOTICS”, “SECOND GENERATION”, “ATYPICAL”, “ESQUIZOFRENIA”, “NEUROLEPTICOS”, “ANTIPSICOTICOS”, “SEGUNDA GENERACIÓN” “ATÍPICOS”.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre Noviembre de 2014 y Junio de 2015, y se utilizaron las siguientes bases de datos: PUBMED, LILACS, COCHRANE, CUIDEN.

BASE DE DATOS	CADENA DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS REVISADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
PUBMED	SCHIZOPHRENIA AND (NEUROLEPTICS OR ANTIPSYCHOTICS) AND ((SECOND GENERATION) OR ATYPICAL)	121	121	9
COCHRANE PLUS	ESQUIZOFRENIA AND (NEUROLEPTICOS OR ANTIPSICOTICOS) AND (SEGUNDA GENERACION OR ATIPICOS)	23	23	11
CUIDEN PLUS	ESQUIZOFRENIA AND (NEUROLEPTICOS OR ANTIPSICOTICOS) AND (SEGUNDA GENERACION OR ATIPICOS)	2	2	1
LILACS	ESQUIZOFRENIA AND NEUROLEPTICOS	260	120	12
ENFISPO	ESQUIZOFRENIA	60	60	2

Criterios de inclusión:

- Revisiones bibliográficas.
- Textos que hagan referencia a estudios en humanos.
- Textos relacionados con el tema.
- Textos publicados en los últimos 10 años.
- Publicaciones a texto completo de acceso gratuito.
- Textos en español e inglés.

Criterios de exclusión:

- Textos que no se ajustan al tema.
- Textos publicados antes de los últimos 10 años.
- Textos de escasa calidad o evidencia científica.
- No disponible el texto completo.
- Textos en otro idioma distinto de español e inglés.

4. DESARROLLO

4.1 ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS NEUROLÉPTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

En los años 60, los investigadores barajaron la hipótesis de que, para ser clínicamente efectivos, los antipsicóticos debían tener un efecto cataléptico y antagonista de la apomorfina. Debido a la incapacidad de la clozapina de inducir catalepsia en animales de laboratorio, los investigadores la etiquetaron como ``atípica'' o ``defectuosa''. Sin embargo, estudios clínicos posteriores establecieron a la clozapina como medicación de elección para la esquizofrenia resistente al tratamiento, debido a su inigualable eficacia y reducido riesgo de EPS. Esto llevó al desarrollo del grupo de agentes conocido

colectivamente como antipsicóticos atípicos o de segunda generación, en contraste con los de primera generación o típicos. Al contrario que los fármacos de primera generación o típicos, que comparten el mecanismo de acción (bloqueo dopaminérgico); el nuevo grupo de fármacos presenta estructuras moleculares y clínicas muy heterogéneas. Como grupo, estos fármacos prometen una mayor eficacia, junto con reducción de síntomas negativos e incidencia menor de efectos extrapiramidales.⁹

En la presente revisión bibliográfica, se analiza la eficacia de los principales fármacos antipsicóticos de segunda generación (amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, perazina, periciazina, quetiapina, risperidona, sertindol, ziprasidona, zotepina), para poder valorar posteriormente la eficacia de este grupo en su conjunto.

Los antipsicóticos "atípicos" o "de segunda generación" incluyen fármacos como clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, amisulpirida y ziprasidona. Inicialmente, se decía que éstos eran diferentes de los antipsicóticos típicos ya que no provocaban trastornos del movimiento (catalepsia) en las ratas con dosis clínicamente eficaces. Otros factores característicos más clínicamente importantes incluyen sus supuestos efectos sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (aunque este hecho está lejos de ser cierto), sus perfiles de efectos adversos más limitados, particularmente en relación con los trastornos del movimiento, y la posibilidad de que estos fármacos puedan mejorar la función cognitiva. Sin embargo, estos fármacos atípicos están lejos de ser ideales y sin duda provocan efectos adversos problemáticos.¹⁰

4.1.1 Amisulprida

La amisulprida, una benzamida sustituida, tiene una alta afinidad selectiva para los receptores de dopamina (D3/D2) y su perfil farmacológico es interesante. Dicho perfil permitiría una modulación dependiente de la dosis de la actividad de dopamina. La amisulprida aumenta la transmisión dopaminérgica en dosis bajas por medio del bloqueo de receptores presinápticos, preferentemente en las estructuras límbicas, en contraposición con el cuerpo estriado.

No tiene ninguna afinidad para otros receptores o sistemas transportadores. Esta propiedad atípica podría teóricamente hacer diferente la amisulprida de otros fármacos antipsicóticos atípicos en su capacidad para el tratamiento de los síntomas positivos y negativos, y su perfil de efectos secundarios.

Para los pacientes con esquizofrenia es importante saber que la amisulprida puede tener la misma efectividad que la olanzapina o la risperidona y posiblemente algo mayor que la ziprasidona. En cuanto a la tolerabilidad parece causar menos aumento de peso que la olanzapina y la risperidona y menos aumento de glucosa que la olanzapina. No obstante, los pacientes con esquizofrenia también deben saber que las pruebas disponibles sean limitadas, y que los estudios no informaron otros efectos secundarios importantes de la amisulprida como el aumento de prolactina.²

4.1.2 Aripiprazol

El aripiprazol es un antipsicótico nuevo de segunda generación. Se dice que es el prototipo de una nueva tercera generación de antipsicóticos: los denominados estabilizadores del sistema dopamina-serotonina. Se afirma que produce sus efectos antipsicóticos al actuar como agonista parcial de la dopamina D2 y los receptores de serotonina 5 HT1a, y como antagonista de los receptores de serotonina 5-HT2. Se ha postulado que, a través de las acciones en el sitio del receptor anterior y la consecuente estabilización del sistema de dopamina y serotonina, un agonista parcial de D2 podría actuar como un antagonista en las vías donde una abundancia de dopamina produce psicosis; no obstante, estimularía a los receptores como un agonista en los sitios en que un tono dopaminérgico bajo produciría efectos secundarios (p.ej., áreas que median en el movimiento motor y la descarga de prolactina). Sin embargo, el aripiprazol también tiene una afinidad con otros receptores, incluidos D3, D4, 5-HT2c, 5-HT7, alfa-1 adrenérgico y los receptores de histamina H1. Esto puede explicar los efectos adversos asociados con este compuesto, como somnolencia, cefalea, malestar digestivo y mareos

El aripiprazol puede ser efectivo para el tratamiento de la esquizofrenia, pero no tiene tantas diferencias con los antipsicóticos típicos y atípicos en cuanto a respuesta al tratamiento, eficacia o tolerabilidad. En comparación con los antipsicóticos típicos, el aripiprazol puede tener mayor riesgo de insomnio, pero en comparación con los antipsicóticos atípicos, menor riesgo de prolactina elevada y de prolongación del intervalo QTc. Deben realizarse ensayos controlados aleatorios pragmáticos a corto, medio y largo plazo, claramente informados para determinar su posición en la práctica clínica diaria.

El aripiprazol no es claramente diferente de los antipsicóticos típicos u otros antipsicóticos atípicos en cuanto a los resultados globales o las calificaciones del estado mental. Parece producir un grado similar de efectos adversos, incluidos los problemas del movimiento, pero no parece ocasionar la excesiva producción de prolactina, que puede

provocar dolor mamario desagradable y secreción; un efecto adverso comúnmente observado con los fármacos más viejos y con algunos de los fármacos atípicos de nueva generación. El aripiprazol no puede ocasionar problemas de conductancia en el corazón. Sin embargo, puede ocasionar menos acatisia que los antipsicóticos típicos y menos necesidad de medicación antiparkinsoniana. Hay demasiado pocos datos en los cuales basar cualquier conclusión, pero parece que el aripiprazol es un antipsicótico nuevo pero poco interesante. Los resultados generales de esta actualización permanecen sin cambios en relación con aquellos que se encuentran en la revisión original.¹⁰

4.1.3 Clozapina

Con la clozapina se inicia una nueva generación de neurolépticos, clasificados como antipsicóticos atípicos, que aunque tienen menos efectos adversos que otros fármacos utilizados anteriormente también puede producir efectos adversos graves como: hipersalivación, sialorrea y trastornos sanguíneos.

Para valorar la eficacia del fármaco nos basamos en una revisión sistemática de Cochrane Plus que revisó 27 ensayos clínicos, que comparaban la clozapina con otros fármacos antipsicóticos atípicos.

La clozapina parece ser más eficaz que la zotepina para mejorar el estado mental de los pacientes, en cuanto a la olanzapina, quetiapina y ziprasidona, no se observaron diferencias.

La disminución de los leucocitos, que es uno de los efectos adversos más importantes de la clozapina, solo la olanzapina resulta ser más segura.

La clozapina también produce un aumento de peso importante que no ocurre con la risperidona, si bien, produce menos efectos secundarios extrapiramidales que la risperidona y zotepina.

También mejoró menos la funcionalidad social que la risperidona.

La clozapina produce más hipersalivación y sedación que la olanzapina, la quetiapina y la risperidona. También produce más crisis convulsivas que la olanzapina y la risperidona.

La clozapina se asoció con menos trastornos del movimiento que la risperidona y la zotepina; y menos aumento de la prolactina que la olanzapina, la risperidona y la zotepina.

Sin embargo, la interpretación de los resultados es problemática, debido a que el desgaste de estos estudios fue alto (30,1%). Una cantidad razonable de pruebas solo está disponible en comparación con olanzapina (12 ensayos) y risperidona (9 ensayos). No se dispone de ensayos clínicos que comparen la clozapina con fármacos antipsicóticos de segunda generación (amisulprida, aripiprazol y sertindol).¹¹

4.1.4 Olanzapina

Antecedentes

La olanzapina, una tienobenzodiazepina, es un antipsicótico atípico que muestra afinidad por los receptores: D1-D5, serotoninérgico (5HT₂, 3, 6), muscarínicos (subtipos 1-5), adrenérgicos (alfa 1-2) y histaminérgico (H₁)

Su estructura molecular es similar a la de la clozapina pero tiene una afinidad ligeramente diferente.

Para valorar la eficacia del fármaco nos basamos en una revisión sistemática de Cochrane Plus que revisó 50 estudios, que comparaban la clozapina con otros fármacos antipsicóticos atípicos.

La mayor parte de los estudios comparó la olanzapina con clozapina, risperidona y quetiapina.

La olanzapina podría ser ligeramente más eficaz que el aripiprazol, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Sin embargo, la olanzapina está asociada con un aumento de peso y problemas metabólicos; que es preocupante puesto que puede llevar a diabetes y problemas cardiovasculares. Las diferencias presentes respecto a otros efectos adversos están menos claras, pero la olanzapina puede estar asociada a algo más de desórdenes del movimiento que la quetiapina.

Sin embargo, la interpretación de los resultados es problemática, debido a que el desgaste de estos estudios fue alto (49.2%). En cuanto a los estudios, hay disponible comparación con risperidona (23 ensayos), clozapina (12 ensayos) y quetiapina (13 ensayos). Hubo pocos estudios que comparasen la olanzapina con ziprasidona, amisulprida y aripiprazol (6 estudios, 5 estudios y 2 estudios; respectivamente). No hay comparaciones disponibles con sertindol o zotepina.¹²

4.1.5 Quetiapina

La quetiapina es un antipsicótico de segunda generación (SGA) que se usa en el tratamiento de la esquizofrenia desde hace una década.¹³

Para analizar la eficacia de este fármaco, revisamos dos revisiones Cochrane: una que compara la quetiapina con otros antipsicóticos atípicos; y otra que la compara con otros antipsicóticos típicos.

En la primera, se revisaron 35 estudios, que comparaban la quetiapina con otros fármacos antipsicóticos atípicos. Se la comparó con olanzapina, ziprasidona, clozapina, risperidona, aripiprazol y paliperidona.

Como resultados, teniendo en cuenta las limitaciones del estudio (alto abandono prematuro de los estudios, sin estudios que comparen con amisulprida, sertindol y zotepina), se extrajeron las siguientes conclusiones:

- Los pacientes que toman quetiapina tienen un riesgo importante de abandonar el tratamiento a las pocas semanas (50,2%)
- La quetiapina puede ser ligeramente menos efectiva que la risperidona y la olanzapina para reducir los síntomas
- La quetiapina puede causar menos aumento de peso y menos efectos secundarios y problemas asociados (como problemas del corazón y diabetes) que la olanzapina y la paliperidona.
- La quetiapina puede ser más efectiva que la risperidona y la ziprasidona.¹³

En la segunda, se analizaron 43 estudios, que compararon la quetiapina con fármacos antipsicóticos típicos. Como resultados, las conclusiones fueron fundamentalmente las siguientes:

- La quetiapina y los fármacos antipsicóticos típicos tienen una eficacia similar en cuanto al tratamiento de los síntomas positivos y negativos.
- La quetiapina parece causar menos efectos secundarios como: trastornos de movimiento, aumento de peso, temblores, niveles de prolactina anormales, etc.

Sin embargo, como en anteriores estudios, los resultados de los ensayos son difíciles de interpretar debido al abandono temprano de los pacientes (en este caso de un 36,5% y un 36,9%; en el grupo de quetiapina y antipsicóticos típicos respectivamente).¹³

4.1.6 Risperidona

La risperidona es un fármaco perteneciente al grupo de los fármacos de segunda generación o atípicos. Tiene una alta afinidad por los receptores: 5-HT₂, D₂. La risperidona no tiene afinidad por los receptores colinérgicos. A pesar de ser un antagonista potencial D₂, causa menos efectos motores y síntomas catalépticos que los antipsicóticos típicos.

Para evaluar la eficacia del fármaco nos basamos en una revisión Cochrane Plus que compara la risperidona con otros fármacos antipsicóticos atípicos.

Las conclusiones a las que llega dicha revisión, teniendo en cuenta que la interpretación de los resultados es difícil debido al alto porcentaje de abandono prematuro de los estudios y el hecho de que el 60% de los estudios estaban patrocinados por la industria farmacéutica (lo que sugiere un posible conflicto de intereses) son:

- La risperidona puede ser algo más eficaz que quetiapina y ziprasidona, pero algo menos eficaz que olanzapina y clozapina.
- La risperidona se asoció con más efectos extrapiramidales adversos que otros fármacos de segunda generación (todos menos amisulprida y aripiprazol)
- La risperidona también aumentó los niveles de prolactina más que cualquier otro fármaco (excepto amisulprida y sertindol, que no se valoraron por falta de datos).
- El resto de diferencias en cuanto a los efectos adversos podrían incluir: la risperidona también podría producir más ganancia de peso y/o problemas metabólicos que la amisulprida, aripiprazol y ziprasidona; pero menos que la clozapina, olanzapina, quetiapina y sertindol. Puede que sea menos sedante que la clozapina y quetiapina, prolongue el intervalo QTc menos que el sertindol, produzca menos convulsiones que la clozapina y menos disfunción sexual en los hombres que el sertindol.¹⁴

4.1.7 Sertindol

El sertindol es un fármaco antipsicótico atípico o de segunda generación. Es un antagonista de larga duración de 5-HT₂/α₁ y un antagonista muy leve de D₂.

Para valorar su eficacia, analizamos una revisión Cochrane Plus, que comparaba su eficacia con otros fármacos antipsicóticos atípicos.

La revisión tiene importantes problemas, puesto que sólo presenta dos estudios, que comparan sertindol con risperidona. No hay comparaciones disponibles con aripiprazol, amisulprida, clozapina, sertindol, zotepina, quetiapina o ziprasidona. Ambos ensayos fueron a corto plazo y patrocinados por el fabricante de sertindol.

A pesar de que el número de participantes que abandonaban los estudios prematuramente era considerable (33,7%), no hubo diferencias significativas en cuanto a la aceptabilidad del tratamiento del sertindol respecto a la risperidona.

No hubo diferencias claras respecto a su eficacia. Los datos sobre efectos adversos sugieren que la acatisia y parkinsonismo podrían ocurrir con menor frecuencia con sertindol que con risperidona. Sin embargo, hay que tener en cuenta las altas dosis de risperidona (4 a 10mg/día y 4 a 12 mg/día) incluidas en los estudios.

Por otro lado, los problemas cardíacos, disfunción sexual masculina y cambio de peso indican una ventaja de la risperidona. Debido a los efectos conocidos del sertindol en el intervalo QTc, el sertindol no puede recomendarse a pacientes con riesgo cardíaco.¹⁵

4.1.8 Ziprasidona

La ziprasidona tiene una baja afinidad por los receptores de dopamina (D2) y una afinidad mayor por los receptores serotoninérgicos (5HT2). Tiene una afinidad baja por los receptores adrenérgicos e histaminérgicos y puede bloquear la reabsorción de noradrenalina (explicando los posibles efectos antidepresivos). Su vida media es de alrededor de 4 horas tras la ingesta oral y de 2.9 horas tras la administración IV, su biodisponibilidad oral es del 59%, por lo que debe ingerirse junto con alimentos.

El estudio de su eficacia se basa en una revisión de Cochrane Plus que incluyó 9 estudios.

Uno de los estudios comparó la ziprasidona con la amisulprida. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos, en cuanto a eficacia global y síntomas negativos. En cuanto a efectos adversos, tampoco hubo diferencias significativas.

Otro estudio comparó ziprasidona con clozapina. El número total de participantes que abandonaron el estudio prematuramente fue considerable (38.4%). No hubo diferencias en cuanto a eficacia ni en cuanto a efectos adversos.

Cinco estudios compararon ziprasidona con olanzapina. En estos estudios también hubo abandono prematuro alto (59.1%), aunque esto podría explicarse por un número relativamente alto de estudios a medio y largo plazo. En cuanto a eficacia, la olanzapina

tuvo mejores resultados en la mayoría de aspectos valorados. Los efectos adversos mostraron una superioridad de la olanzapina en cuanto a efectos extrapiramidales, mientras que la ziprasidona se asoció a menor ganancia de peso y aumento de colesterol y glucosa. Estos últimos efectos adversos son importantes, puesto que a largo plazo pueden llevar a problemas vasculares como infarto.

Dos estudios compararon ziprasidona con quetiapina. En estos estudios, el porcentaje de abandono fue extremadamente alto (80,7%). Esto cuestiona la validez de la interpretación de los resultados. En cuanto a los efectos adversos, la ziprasidona parece tener mejor respuesta en cuanto a efectos extrapiramidales, cardíacos, colesterol, glucosa, prolactina. Mientras que la quetiapina producía menos desórdenes de movimiento o incremento de la prolactina.

Tres estudios (con una tasa de abandono del 63.1%) comparaban la ziprasidona con la risperidona. Puesto que más participantes del grupo de la ziprasidona abandonaron los estudios prematuramente, la risperidona podría ser más aceptable para tratar a personas con esquizofrenia, pero no se conoce la causa específica.

Una mejoría significativa en cuanto al estado mental y síntomas positivos se asoció a la risperidona. A pesar de que el número pequeño de ensayos incluidos y las altas tasas de abandono limitan la validez, la risperidona podría ser más eficaz para tratar los síntomas positivos que la ziprasidona.

En cuanto a efectos adversos, la ziprasidona se toleró mejor que la risperidona en cuanto a varios efectos adversos: efectos extrapiramidales, glucosa, colesterol, aumento de la prolactina y ganancia de peso.¹⁶

4.1.9 Zotepina

La zotepina es un fármaco antipsicótico de segunda generación con una alta afinidad por los receptores dopaminérgicos tipo D1 (D1, D5) y D2 (D2, D3, D4) y los subtipos de receptores de serotonina (5HT2a, 5HT2c, 5HT6, 5HT7; Leysen 1993, Roth 1994, Needham 1996). Además, inhibe la reabsorción de norepinefrina y se afirmó que es particularmente efectiva para los síntomas negativos (DeSilva 2006).

El estudio de su eficacia se basa en una revisión de Cochrane Plus que incluyó 3 estudios, que comparaban zotepina con otros antipsicóticos atípicos. La tasa de abandono de los estudios fue considerable (34%), aunque menor que en otros ensayos, si bien solo se estudiaron sus efectos a corto plazo. En cuanto a las conclusiones obtenidas:

- Un estudio sugirió que la zotepina puede ser tan eficaz como los otros tres antipsicóticos típicos: clozapina, risperidona y remoxiprida. Otro estudio afirmaba que la zotepina puede ser menos eficaz que la clozapina.
- En cuanto al abandono prematuro de los estudios, no puede valorarse la aceptabilidad del tratamiento puesto que el tamaño de estudio fue demasiado pequeño y no se especifican las causas de abandono.
- Los trastornos de movimiento asociados con la zotepina son equivalentes a los de la clozapina, remoxiprida y risperidona.
- La necesidad de medicación antiparkinsoniana es similar a la de la risperidona y la remoxiprida, pero puede asociarse a una mayor necesidad que con la clozapina. El resultado de que puede necesitarse más medicación antiparkinsoniana que con la clozapina debe considerarse con cautela, ya que se ha permitido el uso concomitante de biperideno. La zotepina puede asociarse con niveles mayores de prolactina que la clozapina. Se sabe que la zotepina, la clozapina, la risperidona, y la remoxiprida inducen muchos efectos adversos, pero a falta de datos es imposible evaluar su tolerabilidad relativa.¹⁷

4.2 POSIBLES CONTRAINDICACIONES Y RIESGOS

Los fármacos antipsicóticos de segunda generación han impulsado el avance hacia un tratamiento antipsicótico más eficaz, disminuyendo los síntomas negativos y la incidencia de efectos extrapiramidales. Sin embargo, en los pacientes con esquizofrenia se ha visto una disminución de la esperanza de vida de un 20% respecto a la población general. La mayor mortalidad se ha asociado a enfermedades coronarias, cuya incidencia aumenta si se dan condiciones de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemias.¹⁸

Las condiciones comórbidas que se dan con más frecuencia en los pacientes con esquizofrenia, y que describimos a continuación son: obesidad, diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensión arterial, aumento de la grasa abdominal, resistencia a la insulina. El síndrome metabólico, agrupa varias de estas condiciones: dislipidemias (HDL < 40 mg/dL en hombres y HDL < 50 en mujeres; triglicéridos en ayunas > 150 mg/dL), hipertensión arterial (presión diastólica > 85 mmHg o presión sistólica > 130 mmHg), aumento de la grasa abdominal (circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres), resistencia a la insulina (glicemia en ayunas > 110 mmHg).^{18, 19, 20}

La obesidad es un problema que los pacientes psiquiátricos tienden a desarrollar con frecuencia. En la población norteamericana, se describió entre un 40% y un 60% de obesidad en pacientes esquizofrénicos, el doble de la población general. Con la aparición de los nuevos antipsicóticos, el problema ha aumentado, siendo su efecto sobre el desarrollo de la obesidad mayor que el de los antipsicóticos de primera generación. Según se puede deducir, a mayor potencia antipsicótica, mayor efecto sobre el peso (Tabla I, Gráfico I).

Tabla I:
Potencia de los antipsicóticos atípicos

Fármaco	Potencia antipsicótica
Clozapina	++++++
Olanzapina	++++
Quetiapina	+++
Risperidona	+++++
Aripiprazol	++
Ziprasidona	+

Fuente: Reis André F. Antipsychotic drugs and metabolic syndrome: can we prevent it?. Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. 2007 Mar [citado 3 Mayo 2015]; 29(1): 9-10. *Elaboración propia*

Gráfico I

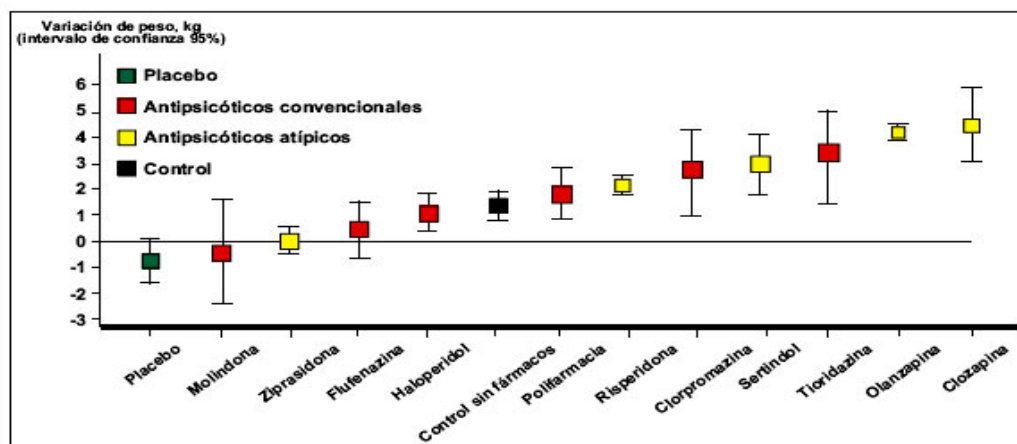


Figura 1. Variación de peso después de 10 semanas de terapia con antipsicóticos. Adaptado con permiso de Allison et al. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686.

Fuente: Rojas G Paula, Poblete A Catalina, Orellana G Ximena, Rouliez A Karen, Liberman G Claudio. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. Rev. méd. Chile [revista en la Internet]. 2009 Ene [citado 2015 Mayo 03]; 137(1): 106-114. *Elaboración propia*

La ganancia de peso puede ser debida a que el bloqueo de receptores de histamina H₁, serotonina 2C y dopamina D₂, provoca cambios en la conducta alimentaria, aumentando el apetito y disminuyendo la saciedad. Esta teoría podría explicar el hecho de que la clozapina y olanzapina, cuyo efecto antagónico sobre H₁ es mayor, tengan mayor ganancia de peso asociada que otros cuyo antagonismo de H₁ es menor, como: ziprasidona y aripiprazol, entre otros.

La obesidad constituye también un problema importante, ya que está íntimamente relacionada con la Diabetes tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes está aumentado en personas con alto IMC, lo que se demuestra también en el hecho de que más del 80% de personas con Diabetes Mellitus tipo 2 padecen sobrepeso u obesidad. Una vez presente el sobrepeso u obesidad también hay una mayor propensión a desarrollar resistencia insulínica, hipertensión arterial, dislipidemias, osteoartritis, etc.²⁰

La inactividad física aumentada, el tabaquismo y la alimentación inadecuados, características comunes de los pacientes con esquizofrenia, puede contribuir a la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas. Los estilos de vida pueden predisponer al desarrollo de problemas cardiovasculares y endocrinos. El tabaquismo, consumo de alcohol, dieta inadecuada y sedentarismo aumentan la mortalidad de la población general. Se estima que entre un 50 a un 90 por ciento de pacientes con esquizofrenia son fumadores. El sedentarismo puede deberse a los síntomas negativos, efectos sedativos de los antipsicóticos y el internamiento hospitalario, entre otras causas.²⁰

La diabetes es una enfermedad crónica que actualmente afecta a aproximadamente 171 millones de personas en todo el mundo. Se cree que en el año 2030 la padecerán 366 millones de personas, aumentando la prevalencia de un 2,8% en el año 2000 a un 4,4%. Las cifras de la OMS estimaron que, en todo el globo hubo 987.000 muertes por diabetes en el año 2002, representando un 1,7% de la mortalidad general. Teniendo en cuenta el gran aumento de portadores de esta enfermedad, los factores de riesgo genéticos no pueden explicar por sí solos la situación, son también parte importante de este cuadro los factores ambientales. A pesar de la introducción de nuevos medicamentos y de la mejor comprensión de la enfermedad en los últimos años, el control de la diabetes sigue siendo insatisfactorio en la gran mayoría de la población.

Reducir la incidencia de la diabetes es fundamental para reducir el impacto de la enfermedad. Las modificaciones en los estilos de vida, tales como el control de dieta y ejercicio físico habitual, pueden mostrarse eficaces.

En cuanto a la DM, un estudio afirmó una posible relación entre alteraciones metabólicas y el inicio de la esquizofrenia. En el estudio, se encontró a un 15% de pacientes con elevación de la glicemia, previa al inicio del tratamiento farmacológico, que se asocian a un aumento de la grasa intraabdominal y niveles elevados de insulina y cortisol. Se detectó también una prevalencia considerable de pacientes con primer brote esquizofrénico con intolerancia a la lactosa (10%), en contraposición a un 18% de familiares no afectados que también tenían intolerancia, lo que sugiere que pueda haber factores genéticos implicados.

Algunos fármacos, como la clozapina o la olanzapina se asocian a un aumento del riesgo de padecer DM. En un estudio, se encontró un 35% de pacientes que padecieron la enfermedad tras 5 años de tratamiento con clozapina. También se encontró niveles más elevados de glicemia en ayunas y de insulinoresistencia en pacientes tratados con clozapina y olanzapina que en los pacientes tratados con risperidona.

Los antipsicóticos atípicos se asocian a un aumento del riesgo de desarrollar DM; pero hay que tener en cuenta que suelen estar asociados a otros químicos, como el litio o ácido valproico (para los cuales están descritos cambios de peso y mayor riesgo de DM).

No hay muchos datos disponibles sobre las dislipidemias, los resultados también asocian un aumento de su prevalencia al uso de clozapina y olanzapina, y una menor intensidad con aripiprazol y risperidona. Mientras que la risperidona no parece incrementar el riesgo relativo, la olanzapina se asoció a un riesgo 5 veces mayor de presentar dislipidemia.

En cuanto al síndrome metabólico, se encontró un aumento de la prevalencia en población psiquiátrica (6% en población general, 19% en pacientes esquizofrénicos). Este síndrome metabólico, que afecta a un cuarto de la población americana, puede tener importantes consecuencias en cuanto al desarrollo de Diabetes y problemas cardiovasculares.

Se detectó también una elevación de triglicéridos en el 39% y un aumento de la grasa abdominal en un 42%. La prevalencia global de síndrome metabólico en la esquizofrenia es del 40,9%, con una mayor incidencia en mujeres (51% vs 36%). Se detectaron los efectos metabólicos más marcados en cuanto a incremento de peso y riesgo de DM con

la olanzapina y clozapina, seguidas por risperidona y quetiapina. Los fármacos con menor riesgo de alteraciones metabólicas fueron ziprasidona y aripiprazol (Tabla II).

Tabla 2. Alteraciones metabólicas con nuevos antipsicóticos

Fármaco	Aumento de peso	Riesgo de diabetes mellitus	Riesgo de dislipidemia
Clozapina	+++	+	+
Olanzapina	+++	+	+
Risperidona	++	D	D
Quetiapina	++	D	D
Aripiprazol	+/-	-	-
Ziprasidona	+/-	-	-

(+) = aumento. (-) = sin efecto. (D) = resultados discrepantes.

Adaptado con permiso de "Conferencia de consenso sobre antipsicóticos, obesidad y diabetes".
Diabetes Care 2004; 27: 597.

Fuente: Rojas G Paula, Poblete A Catalina, Orellana G Ximena, Rouliez A Karen, Liberman G Claudio. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. Rev. méd. Chile [revista en la Internet]. 2009 Ene [citado 2015 Mayo 03]; 137(1): 106-114. *Elaboración propia*

Probablemente, estos trastornos asociados al uso de terapia antipsicótica se deban en parte a la falta de monitorización y control sobre las alteraciones que pueden producirse, por parte del personal médico que los atiende.

Algunas organizaciones como: American Psychiatry Association, American Diabetes Association, North American Association for the Study of Obesity y American Association of Clinical Endocrinologist, recomiendan que: "todo paciente que reciba terapia con antipsicóticos atípicos debe ser cuidadosamente monitorizado en relación a aumento de peso, hiperglicemia y dislipidemia". Aconsejan además incrementar la actividad física, derivar para educación para la salud en relación a su alimentación. Aunque pueda parecer que los pacientes esquizofrénicos no son capaces de controlar su estado de salud, hay publicaciones que sugieren lo contrario, los pacientes pueden participar activamente en su cuidado, controlando parámetros metabólicos como insulinemia, glicemia e hipertrigliceridemia.

Se han valorado diversos fármacos que pueden ayudar a paliar estos efectos secundarios indeseables, usados de manera conjunta con la terapia antipsicótica. Entre ellos se encuentran:

- Sibutramina: ayuda a combatir la obesidad, aumentando el gasto calórico basal y disminuyendo el apetito.

- Topiramato: puede ayudar a disminuir los atracones.
- Metformina: disminuye las resistencias a la insulina y el riesgo de padecer diabetes.

Se recomienda valorar eficazmente la terapia antipsicótica a utilizar de manera individualizada, en función de las características propias de cada paciente, con el fin de combatir el aumento de peso en pacientes con esquizofrenia.

La evaluación recomendada antes de iniciar el tratamiento antipsicótico incluye medidas de peso y estatura (IMC), perímetro abdominal, tensión arterial, glicemia, lípidos. Además, los antecedentes personales y familiares (obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular) pueden aportar información importante. Si la evaluación detecta algún problema (sobrepeso, obesidad, grasa abdominal, intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión arterial o dislipidemia), se debe tratar apropiadamente. El consejo dietético y la actividad física deben recomendarse a todos los pacientes con problemas de peso. Se debe informar a paciente y familiares de que la medicación antipsicótica puede aumentar el peso y favorecer el riesgo de desarrollar diabetes o dislipidemias.

Se sugiere también valorar la posibilidad de cambiar el tratamiento con clozapina u olanzapina en pacientes que presentan alto riesgo de desarrollar problemas metabólicos, por otros fármacos asociados a un menor aumento de peso como aripiprazol y ziprasidona.

La colaboración entre los distintos equipos implicados en el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos (psiquiatras, endocrinos, etc.) podría ayudar a minimizar el riesgo de diabetes, obesidad y otras condiciones en los pacientes que toman medicación antipsicótica. Hay información que sugiere que la pérdida de peso conseguida con dieta y ejercicio podría ser la manera más eficaz de promover calidad de vida y proteger de estos problemas metabólicos.^{18, 19, 20}

4.3 OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS DISPONIBLES

4.3.1 Fármacos antipsicóticos típicos

En países menos desarrollados, los fármacos antipsicóticos de primera generación se usan más que los de segunda generación, por su coste menos elevado. Aun así, hay países como Alemania que siguen utilizando antipsicóticos convencionales en una proporción muy alta.

Los fármacos antipsicóticos de primera generación se pueden clasificar de acuerdo a su estructura bioquímica (butirofenonas, fenotiazinas, tioxantenos...) o según el riesgo de producir trastornos del movimiento (antipsicóticos atípicos versus típicos) y también según las dosis necesarias (antipsicóticos de alta o de baja potencia, (Tabla III)).

Tabla III
Fármacos de primera generación

FÁRMACO	DOSIS DE MANTENIMIENTO HABITUAL	POTENCIA COMO ANTAGONISTA DE LOS RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS D2
Clorpromazina	400 mg	Baja
Tioridazina	200-300 mg	Baja
Perfenazina	24 mg	Media
Flufenazina	10-20 mg	Alta
Haloperidol	10-15 mg	Alta
Tiotixeno	30 mg	Alta
Trifluoperazina	20 mg	Alta

Fuente: Muench J, Hamer A.M, Adverse Effects of Antipsychotic Medications. Am Fam Physician. 2010; 81: 617-622. *Elaboración propia*

Estos antipsicóticos tienen en común que bloquean en mayor o menor grado la transmisión de dopamina en el cerebro.

Los fármacos de alta potencia, obtienen la misma saturación del receptor de dopamina con dosis menores que los de baja potencia.

Los síntomas positivos (delirios, alucinaciones y trastornos del pensamiento) de la esquizofrenia responden mejor con el tratamiento de fármacos antipsicóticos típicos, mientras que los síntomas negativos (pobreza en el lenguaje, falta de motivación, apatía

e incapacidad para expresar emociones), se tratan mejor con los fármacos antipsicóticos atípicos.

Como grupo, los fármacos antipsicóticos de primera generación se relacionan más con desórdenes del movimiento. Se relaciona más este problema con los fármacos que tienen más afinidad por los receptores dopaminérgicos, como el haloperidol; y se asocia menos a los que presentan menos afinidad, como la clorpromazina. Los antipsicóticos típicos se pueden clasificar según estas propiedades, en dos grupos: los de ``alta potencia'' y ``baja potencia''. Estos términos no indican que sean menos eficaces, sino su afinidad por los receptores dopaminérgicos.²¹

Desde la introducción de la clorpromazina, en 1952, más de 50 fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia se han desarrollado. Los fármacos antipsicóticos típicos, o de primera generación, se caracterizan por compartir el mismo mecanismo de acción: son todos antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2.²²

4.3.1.1 Clorpromazina

La clorpromazina es uno de los fármacos neurolépticos más utilizados en todo el mundo para tratar la esquizofrenia. Es un antipsicótico de baja potencia. La clorpromazina es una droga sedante, propensa a causar problemas de movimiento. La clorpromazina es la elección farmacológica de bajo costo a elegir. Mientras no haya estudios clínicos relevantes que aseguren una eficacia y seguridad similar en otros fármacos de bajo coste, la clorpromazina seguirá siendo una de las más utilizadas en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia a nivel mundial.

En una revisión Cochrane, que incluyó los resultados de 50 estudios comparando la clorpromazina con placebo, se favoreció la clorpromazina en la mejora del estado global.

²³

4.3.1.2 Haloperidol

El haloperidol es un fármaco antipsicótico típico de primera generación. Pertenece al grupo de compuestos neurolépticos de las butirofenonas.

Se clasifica como un agente antipsicótico de alta potencia. Es sumamente efectivo para tratar la esquizofrenia aunque tiene graves EPS (disonía, síndrome similar al parkinson, discinesia tardía, efectos anticolinérgicos, disfunción sexual, aumento de la prolactina sérica, sedación e incluso se le relaciona con la muerte súbita)

Presenta efectos secundarios como estremecimiento involuntario, visión borrosa, sequedad en la boca y posturas extrañas.

Se han realizado estudios para comparar el haloperidol con otros fármacos antipsicóticos de primera generación, siendo sus efectos secundarios similares a los de otros fármacos, no encontrándose diferencias relevantes en cuanto a su eficacia ni a los efectos secundarios que produce.²⁴

4.3.1.3 Loxapina

La loxapina es un agonista de los receptores D2 y D3. Tiene actividad de bloqueo sobre la histamina (H1), la serotonina (5-HT2) y adrenérgicas (alfa 1).

Los efectos secundarios que ocasionaba la loxapina en los pacientes tratados con ella incluyen: efectos anticolinérgicos, problemas cardiovasculares, problemas gastrointestinales, trastornos del movimiento, problemas neurológicos, trastornos del sueño, cambios de peso.

La loxapina tiene unos efectos muy similares tanto a los fármacos típicos como atípicos, y su preparación intramuscular puede ser tan sedante como la del haloperidol IM o el tiotixeno. Puede ser una opción cuando hay intolerancias a otros fármacos. En una revisión Cochrane, se incluyeron datos de las comparaciones de la loxapina con placebo, antipsicóticos típicos, antipsicóticos atípicos. Comparándola con placebo, la loxapina se asoció a más efectos adversos, taquicardia, EPS, rigidez, parkinsonismo. La loxapina tuvo mejor respuesta al tratamiento que el placebo.

La loxapina y los fármacos típicos tuvieron resultados similares.

Cuando se informan las medidas de resultado como confusión, ataxia, torpeza, mareos y crisis epilépticas, no se encontraron diferencias significativas entre la loxapina y los antipsicóticos típicos.

No se encontraron diferencias significativas entre la loxapina y los fármacos antipsicóticos típicos al valorar los trastornos del movimiento.

En la comparación loxapina versus antipsicóticos atípicos, el grupo de la loxapina tuvo más efectos adversos extrapiramidales. La loxapina y los otros fármacos antipsicóticos atípicos tuvieron resultados similares en cuanto a abandono del estudio, estado mental, trastornos del movimiento (temblor, agitación y acatisia), anomalías ECG. La risperidona se asoció a mayor probabilidad de experimentar ``trastornos del sueño`` (Wang 2005b) e

insomnio (Li 2005b y Li 2005a) que la loxapina. La clozapina presentó mayor proporción de casos de leucopenia que la loxapina (Lu 2003 y Wang 2005b) ²⁵

4.3.1.4 Molindona

La molindona es un derivado del indol.

Los estudios sugieren que la molindona es clínicamente eficaz para tratar la esquizofrenia, produce trastornos del movimiento y causa menos aumento de peso que otros fármacos.

La comparación de la molindona con otros fármacos antipsicóticos típicos dio resultados similares en ambos grupos, pero la molindona se asoció a mayor pérdida de peso.

No se encontraron estudios que compararan la molindona con fármacos antipsicóticos atípicos. ²⁶

4.3.1.5 Penfluridol

El penfluridol es un antipsicótico oral. Es una amina terciaria, microcristalina blanca, poco hidrosoluble y pertenece a las difenilbutilpiperidina. Se absorbe en el aparato gastrointestinal y se deposita en el tejido adiposo, que lo libera lentamente por lo que tiene una duración prolongada en su acción.

El penfluridol se caracteriza farmacológicamente por tener las propiedades neurolépticas tradicionales: efecto cataleptogénico, antagonismo de los estereotipos inducidos por la apomorfina y anfetamina, inhibición del comportamiento controlado y efecto antidopaminérgico por medio del bloqueo de los receptores dopaminérgicos de membrana.

Si comparamos el penfluridol con otros antipsicóticos típicos, su eficacia y tolerancia son similares. Incluyendo entre sus ventajas su bajo costo.

No hay comparaciones disponibles entre penfluridol y antipsicóticos atípicos. ²⁷

4.3.1.6 Periciazina

La periciazina es una fenotiacina. Es muy similar a la clorpromazina, aunque más sedante. Parece inducir a un mayor bloqueo noradrenérgico que dopaminérgico.

La revisión incluyó cuatro estudios que compararon la periciazina con otros fármacos antipsicóticos típicos. No se encontraron diferencias significativas en la mayoría de variables, la periciazina se asoció a mayor riesgo de EPS, parkinsonismo y acatisia. Sin embargo, esta evidencia se clasificó como ``de muy baja calidad``.

Sólo se incluyó un estudio que compara la periciazina con los antipsicóticos atípicos. Hubo resultados similares en ambos grupos, la periciazina se asoció también a mayor riesgo de EPS, parkinsonismo y acatisia.²⁸

4.3.1.7 Levomepromazina

La levomepromazina es un antiguo antipsicótico típico para el tratamiento de la esquizofrenia. La levomepromazina es comparable a la clorpromazina en términos de eficacia y causa menos efectos extrapiramidales que el haloperidol y clorpromazina. Sin embargo, esta evidencia es limitada ya que hay pocos datos disponibles y se basa en sólo un ensayo clínico para cada posible combinación, faltan datos que la comparen con antipsicóticos atípicos.²⁹

4.3.1.8 Flufenazina

La flufenazina, un derivado de la fenotiazina, fue uno de los primeros fármacos en clasificarse como antipsicóticos, y se aprobó en 1959. En Gran Bretaña, se utilizó inicialmente para calmar la ansiedad. Sin embargo, informes americanos indicaron su valor como posible antipsicótico. La flufenazina es un barato y accesible fármaco antipsicótico que ha estado disponible para tratar a las personas con esquizofrenia desde hace 50 años. En una revisión sistemática Cochrane que comparaba la eficacia de la flufenazina en presentación oral con placebo se concluyó que la flufenazina podía causar efectos adversos importantes y que hay otras alternativas terapéuticas de bajo coste que podrían sustituirla.³⁰

4.3.1.9 Perfenazina

La perfenazina es un antipsicótico de primera generación de alta potencia.

En una revisión Cochrane que comparaba su eficacia con la de fármacos antipsicóticos de primera generación de baja potencia, no se vio que la perfenazina presentara mejores resultados. La perfenazina presentó mayor riesgo de producir acatisia (trastorno del movimiento). Se cree que los antipsicóticos de primera generación de baja potencia presentan mayor probabilidad de causar efectos secundarios como sedación e hipotensión aunque las pruebas de esta revisión mostraron que los pacientes que recibieron perfenazina presentaron la misma probabilidad de hipotensión que los que recibieron antipsicóticos de primera generación, y no hubo datos disponibles sobre la sedación. La revisión reconoce limitaciones metodológicas importantes en la evidencia que se presenta,

por lo que se necesitarían estudios nuevos y mejor realizados para poder extraer mejores conclusiones.³¹

4.3.1.10 Pimozida

La pimozida es un fármaco antipsicótico atípico que se descubrió a finales de los años 60. En la actualidad se comercializa para la atención de pacientes con esquizofrenia. Se le asocia a cardiotoxicidad y muerte súbita inexplicada. Se requiere de vigilancia electrocardiográfica antes y durante su utilización. En una revisión Cochrane Plus que revisó 32 estudios, que la comparaban con otros fármacos antipsicóticos, se halló que la pimozida tenía una eficacia similar a la de otros fármacos antipsicóticos típicos. En cuanto a la cardiotoxicidad, no se pudo afirmar que la pimozida cause problemas cardiacos, aunque estos resultados pueden estar influenciados por las propias limitaciones de los estudios (no se dieron dosis del fármaco que superaran la recomendada de 20mg/dl, estudios pequeños y a corto plazo). Sin embargo, la calidad de la evidencia presentada es limitada, se necesitan mejores estudios que permitan evaluar la eficacia de la pimozida como tratamiento de la esquizofrenia.³²

4.3.1.11 Sulpirida

La sulpirida, es un antipsicótico atípico perteneciente al grupo de las benzamidas, su mecanismo de acción es el bloqueo selectivo de los receptores D2. Se le considera antipsicótico atípico por sus propiedades específicas hacia los receptores D2 y menos trastornos del movimiento asociados directamente a su uso. Ha tenido otros usos, entre ellos, el tratamiento de úlcera péptica, vómitos y vértigo. La sulpirida podría tratar mejor que otros antipsicóticos como haloperidol y clorpromazina los síntomas negativos de la esquizofrenia. A dosis altas, la sulpirida parece eficaz tratando síntomas positivos y negativos. Esta dosificación puede favorecer a los grupos de edad avanzada, que presentan mayor vulnerabilidad a los efectos cardiovasculares de otros fármacos.

En una revisión Cochrane que valoraba la eficacia de la sulpirida versus placebo en el tratamiento de la esquizofrenia, se seleccionaron únicamente dos estudios pequeños y de corta duración. En el estado mental, no hubo diferencias significativas que afirmaran superioridad clínica de la sulpirida respecto a placebo, tanto para síntomas positivos como negativos. Se obtuvieron resultados similares también al valorar el abandono temprano del estudio (6% de pacientes del total de personas en ambos estudios). Faltaron datos que hicieran referencia a efectos adversos. Tampoco se presentaron resultados de utilización

de servicios, económicos, de calidad de vida, de satisfacción con la atención. La evidencia es bastante limitada, se requieren más estudios a gran escala y con rigor metodológico que valoren la eficacia de la sulpirida.³³

Otra revisión Cochrane evaluó la sulpirida como suplementación. Se incluyeron los resultados de cuatro ensayos, que incluían pacientes en tratamiento con clozapina versus clozapina con sulpirida.

La resistencia al tratamiento de la esquizofrenia es un fenómeno bastante común. Cuando el tratamiento no da resultado, se suele optar por la inclusión de otros fármacos. Esto se denomina polifarmacia.

La sulpirida es un fármaco descubierto en los setenta, se utiliza a menudo como suplementación, para favorecer la eficacia de otros antipsicóticos. Se ha usado para complementar tanto a los fármacos de primera generación como los de segunda, estos últimos más recientemente.

Las conclusiones que se extrajeron incluyen:

- Estado global: se favorece la suplementación con sulpirida de clozapina en los resultados de los estudios. Sin embargo, la aplicabilidad de la evidencia es dudosa por el número y tamaño reducido de los estudios incluidos.
- Estado mental: la suplementación con sulpirida pareció obtener mejores resultados que la clozapina en cuanto a ``mejoría clínicamente importante`` y síntomas negativos. Los datos de síntomas positivos y síntomas afectivos no aportan pruebas sólidas. Por lo general, los resultados parecen sugerir que la suplementación con sulpirida de la terapia con clozapina puede tener valor terapéutico. Se necesitan más datos que ayuden a extraer conclusiones.
- Efectos adversos: sólo se evalúan en uno de los ensayos incluidos, los datos son asimétricos y difíciles de interpretar.

Como conclusión, no se sabe con certeza la utilidad de la sulpirida como suplementación del tratamiento antipsicótico con clozapina. La sulpirida como suplemento puede mejorar el estado mental y general, pero la validez de los datos es limitada y propensa a sesgos.³⁴

4.3.2 Alternativas no farmacológicas

Existen otras alternativas al tratamiento farmacológico de la esquizofrenia. Entre ellas, las terapias psicológicas son las más interesantes. Estas terapias incluyen:

4.3.2.1 Terapias psicoanalíticas

Los tratamientos psicológicos eran predominante analíticos hasta mediados del siglo XX. Las terapias psicoanalíticas dirigidas a la psicosis no han logrado demostrar su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia. En la actualidad, las terapias psicoanalíticas no tienen un papel establecido e incluso están contraindicadas en pacientes con esquizofrenia.

35

4.3.2.2 Terapias de la conducta

Entre los años sesenta y setenta, se consideró la posibilidad de implementar terapias conductuales para el tratamiento de la esquizofrenia. Las estrategias utilizadas incluyen: la economía de fichas (la más utilizada), el entrenamiento en habilidades sociales, las estrategias de control de la ansiedad. ³⁵

4.3.2.3 Terapias de familia

Las terapias de familia se consideraron cuando se vio que, tras la desinstitucionalización, muchos de los pacientes esquizofrénicos que volvieron a casa con sus familias sufrían más recaídas; se planteó que la familia podría ser un factor influyente. Originalmente, las terapias de familia consistieron en terapias de orientación sistémica; posteriormente, las terapias de familia han incluido: educación acerca del problema de salud, identificación de las interacciones desadaptativas y entrenamiento en estrategias de comunicación. Las terapias de familia han dado buenos resultados: menos recaídas, disminución del número de rehospitalizaciones, mayor adherencia al tratamiento. ³⁵

4.3.2.4 Terapias cognitivas

Cuando todavía no se habían desarrollado terapias cognitivo conductuales (TCC) para la esquizofrenia, no se concebía posible controlar los síntomas positivos únicamente con terapias psicológicas. Sin embargo, las TCC supusieron un cambio de enfoque importante respecto al de las terapias psicológicas; se crearon terapias específicas para los pacientes esquizofrénicos que permitían centrarse en el tratamiento de los síntomas psicóticos. Las TCC se han mostrado eficaces tratando los síntomas positivos residuales, síntomas negativos, sintomatología aguda y la gravedad global de la sintomatología. ³⁵

4.3.2.5 Otras terapias

Otras intervenciones terapéuticas (de menor eficacia probada) son: el psicodrama, los grupos de apoyo, el análisis transaccional, la danzaterapia, la musicoterapia y las terapias humanistas.³⁵

5. RESULTADOS

Resumen de los resultados principales:

5.1 Fármacos antipsicóticos atípicos

5.1.1 Aripiprazol

El aripiprazol, respecto a otros fármacos antipsicóticos atípicos provocó:¹⁴

- Menos ganancia de peso y problemas metabólicos y síntomas extrapiramidales.

El aripiprazol, respecto a otros fármacos antipsicóticos típicos produjo:¹⁰

- Mayor riesgo de insomnio.

El aripiprazol se asoció a menor eficacia que olanzapina.¹²

5.1.2 Amisulprida:

La amisulprida, respecto al resto de fármacos antipsicóticos atípicos produce:^{3, 14}

- Menos aumento de peso, EPS, problemas metabólicos.

La amisulprida se asoció a una efectividad similar a risperidona y olanzapina; y a una mayor efectividad que ziprasidona.³

5.1.3 Clozapina:

La clozapina, respecto al resto de fármacos antipsicóticos atípicos produce:

- Menos EPS, trastornos del movimiento, aumento de prolactina.¹¹

- Más hipersalivación, sedación, disminución de leucocitos.¹¹

La clozapina se asoció a una eficacia similar a la de olanzapina, quetiapina. Podría tener una eficacia algo superior a la de zotepina, risperidona.^{11, 14, 17}

5.1.4 Olanzapina:

La olanzapina, respecto al resto de fármacos antipsicóticos atípicos produce:

- Más aumento de peso, trastornos metabólicos, problemas de movimiento. ^{3, 11, 12, 14, 16}
- Menos hipersalivación, sedación, EPS. ^{11,16}

La olanzapina se asoció a una eficacia similar a la de amisulprida, clozapina. Se asoció también a mayor eficacia que aripiprazol, quetiapina, risperidona. ^{3, 11, 12, 14, 16}

5.1.5 Quetiapina:

La quetiapina, respecto al resto de fármacos antipsicóticos atípicos produjo:

- Menos problemas de movimiento, problemas de peso y trastornos metabólicos. ^{12, 16}
- Más hipersalivación, sedación, EPS. ^{11, 16}

5.1.6 Risperidona:

La risperidona, respecto al resto de fármacos antipsicóticos atípicos, produjo:

- Menos aumento de peso, trastornos metabólicos, hipersalivación y sedación, en comparación con clozapina y olanzapina. ^{11, 14}
- Más aumento de peso, EPS, trastornos metabólicos que aripiprazol, amisulprida, ziprasidona. ^{3, 14, 16}

La risperidona se asoció a una eficacia inferior a la de clozapina, olanzapina, quetiapina. Se asoció también la risperidona a una posible eficacia superior a la de la ziprasidona. ^{12, 14, 16}

5.1.7 Ziprasidona:

La amisulprida parece tener una eficacia superior a la de la ziprasidona. ³

No se vieron diferencias significativas en cuanto a eficacia al comparar la con amisulprida con ziprasidona. ¹⁶

En cuanto a la clozapina, no hubo diferencias en cuanto a eficacia ni efectos adversos. ¹⁶

La olanzapina da resultados similares a los de la ziprasidona de mejora del estado mental.

¹¹ La olanzapina tuvo mejores resultados en la mayoría de aspectos valorados. Los efectos adversos mostraron una superioridad de la olanzapina en cuanto a efectos

extrapiramidales, mientras que la ziprasidona se asoció a menor ganancia de peso y aumento de colesterol y glucosa.¹⁶

La risperidona podría ser más eficaz para tratar los síntomas positivos. La risperidona tuvo más efectos adversos, incluyendo EPS, glucosa, colesterol, aumento de prolactina y ganancia de peso.¹⁶

5.2 Fármacos antipsicóticos típicos

5.2.1 Clorpromazina:

La clorpromazina fue más eficaz que placebo, tiene una eficacia similar a la de la levomepromazina, podría ser menos eficaz tratando los síntomas negativos que la sulpirida.^{21, 29, 33}

La clorpromazina causó más efectos extrapiramidales al compararla con la levomepromazina.²⁹

5.2.2 Haloperidol

Al comparar el haloperidol con el resto de fármacos antipsicóticos típicos, se vio que tenía una eficacia y perfil de efectos secundarios similar, sin diferencias importantes encontradas.²²

El haloperidol se asoció a más efectos extrapiramidales que la levomepromazina.²⁹

5.2.3 Loxapina

Al comparar la loxapina con el grupo de fármacos antipsicóticos típicos no se encontraron diferencias relevantes.²³

En la comparación con fármacos antipsicóticos atípicos, la loxapina se asoció a menos trastornos del sueño, menor proporción de casos de leucopenia. Sin embargo, la loxapina produjo más efectos extrapiramidales.²³

5.2.4 Molindona

La molindona se asoció a mayor pérdida de peso al compararla con el grupo de fármacos antipsicóticos típicos. No hay comparaciones disponibles con el grupo de fármacos antipsicóticos atípicos.²⁴

5.2.5 Penfluridol

El penfluridol obtuvo resultados similares de eficacia y tolerancia al compararlo con el resto de fármacos antipsicóticos típicos. No se encontraron comparaciones entre antipsicóticos atípicos y penfluridol.²⁷

5.2.6 Periciazina

La periciazina, al compararla con otros fármacos antipsicóticos típicos, produjo mayor riesgo de EPS, parkinsonismo y acatisia. Al comparar la periciazina con otros antipsicóticos atípicos se la asoció también a mayor riesgo de EPS, parkinsonismo y acatisia.²⁷

5.2.7 Levomepromazina

La levomepromazina causó menos efectos extrapiramidales que haloperidol y clorpromazina, considerándose a la levomepromazina comparable en términos de eficacia.²⁹

5.2.8 Flufenazina

La flufenazina puede causar efectos adversos importantes, hay otras alternativas terapéuticas de bajo coste disponibles.³⁰

5.2.9 Perfenazina

La perfenazina produjo más acatisia que otros fármacos antipsicóticos de primera generación de baja potencia. Tuvo el mismo riesgo de producir hipotensión. Se vio una eficacia similar de la perfenazina en comparación con otros fármacos antipsicóticos típicos de baja potencia.³¹

5.2.10 Pimozida

La pimozida tuvo una eficacia similar a otros fármacos antipsicóticos típicos.³²

5.2.11 Sulpirida

La sulpirida obtuvo buenos resultados al combinarse con clozapina en cuanto a mejora del estado global y estado mental.³⁴

6. CUIDADOS DE ENFERMERÍA

A continuación se incluyen, a partir de la exposición de la búsqueda y los resultados, diagnósticos de enfermería más prevalentes e importantes para el manejo de la farmacoterapia en un entorno enfermero, acompañados de sus NOC, NIC (según la taxonomía NANDA); que se presentan en personas esquizofrénicas.

NANDA 00078 Manejo inefectivo del régimen terapéutico r/c déficit de conocimientos m/p elecciones de la vida diaria ineficaces para cumplir los objetivos de un tratamiento (no se toma la medicación)	
NOC	NIC
1609 Conducta terapéutica: enfermedad o lesión -Cumple el régimen de medicación -Supervisa los efectos terapéuticos -Supervisa los efectos secundarios del tratamiento	5616 Enseñanza medicamentos prescritos -Instruir al paciente acerca del propósito y acción de cada medicamento y su forma de administración. -Evaluar la capacidad del paciente para administrarse los medicamentos él mismo

NANDA 00052 Deterioro de la interacción social r/c percepción extraña de la realidad que le produce miedo y ansiedad, ausencia de habilidades de relación social m/p interacción con compañeros, familia u otros	
NOC	NIC
1403 Autocontrol del pensamiento distorsionado -Reconoce que tiene alucinaciones o ideas delirantes	6510 Manejo de las alucinaciones -Administrar medicamentos antipsicóticos y ansiolíticos prescritos. -Proporcionar enseñanza al paciente y familia sobre los medicamentos.

NANDA 00130 Trastorno de los procesos de pensamiento r/c interpretación incorrecta de los estímulos internos o externos m/p interpretación inexacta del entorno, disonancia cognitiva/distraibilidad.	
NOC	NIC
1403 Autocontrol del pensamiento distorsionado -Reconoce que tiene ideas delirantes -No responde a las ideas delirantes	6450 Manejo de las ideas delirantes -Proveer enseñanza sobre la medicación del paciente y personas allegadas. -Observar al paciente, por si se producen efectos secundarios y si se producen efectos terapéuticos deseados derivados del medicamento.

7. CONCLUSIONES

Tras el estudio de la limitada bibliografía disponible sobre los fármacos antipsicóticos, llegar a unas conclusiones es bastante difícil.

Los fármacos atípicos son más efectivos que los típicos tratando los síntomas negativos, si bien no hay suficientes pruebas que lo demuestren.

Tampoco hay comparaciones disponibles entre muchos de los fármacos, por lo que es difícil saber cuáles pueden ser más eficaces tratando determinados síntomas.

Evaluar sus síntomas y contrastar las conclusiones reflejadas en los diferentes artículos sobre el tema sigue siendo una tarea pendiente.

La diferencia entre los efectos secundarios de los fármacos de alta y baja potencia es más que evidente, teniendo en cuenta también la necesidad del paciente de utilizar uno u otro tratamiento.

Los fármacos de segunda generación provocan menos EPS que los de primera generación, siendo este uno de los factores por los que se recomienda su uso.

Se han analizado también las diferencias entre los fármacos de un mismo tipo, habiendo algunos cuyos efectos secundarios son más leves que otros, especialmente en lo que se refiere al aumento de peso y otros trastornos metabólicos y de movimiento.

La diferencia de coste de unos fármacos con respecto a otros también puede ser causa del uso de un grupo de fármacos en lugar de otro. Los fármacos de segunda generación son más novedosos y por tanto más costosos, lo que hace que por razones económicas se utilicen unos u otros, más que por su eficacia.

A pesar de todo, la evidencia de la que se dispone hoy día es muy limitada. Se necesitan estudios más amplios y de larga duración; que valoren la eficacia de los fármacos en el tratamiento de los distintos síntomas de la esquizofrenia, sus efectos adversos y otras variables de interés sociosanitario (impacto económico, uso de servicios, etc.).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Furtado VA, Srihari V. Antipsicóticos atípicos para personas con esquizofrenia y depresión (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
2. Katja Komossa, Christine Rummel-Kluge, Heike Hunger, Franziska Schmid, Sandra Schwarz, Joaquim I Silveira da Mota Neto et al. Amisulprida versus otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia (Revision Cochrane traducida).
3. Katja Komossa, Christine Rummel-Kluge, Heike Hunger, Sandra Schwarz, Franziska Schmidt, Ruth Lewis et al. Sertindol versus otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia (Revision Cochrane traducida).
4. Melnik Tamara, Soares Bernardo Garcia, Puga Maria Eduarda dos Santos, Atallah Álvaro Nagib. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. Sao Paulo Med. J. [Internet]. Mayo 2010 [citada 3 Mayo 2015] ; 128(3): 141-166.
5. Paz H. Rodrigo. Modelos fisiopatológicos de la esquizofrenia; de dopamina a glutamato, de glutamato a GABA. Rev. chil. neuro-psiquiatr. [revista de Internet]. Diciembre de 2005 [citada el 3 Mayo de 2015] ; 43(4): 314-328.
6. Lindner Leandro Mendonça, Marasciulo Antonio Carlos, Farias Marení Rocha, Grohs Geder Evandro Motta. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. Rev. Saúde Pública [revista de Internet]. Agosto 2009 [citado 3 Mayo 2015] ; 43(Suppl 1): 62-69.
7. Elkis Hélio, Louzã Mário Rodrigues. Novos antipsicóticos para o tratamento da esquizofrenia. Rev. psiquiatr. clín. [Internet]. 2007 [citado 2015 May 03] ; 34(Suppl 2): 193-197.
8. Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. Dialogues Clin Neurosci. 2010; 12: 345-57.

9. Johnsen E, Jørgensen HA. Effectiveness of Second Generation Antipsychotics: A Systematic Review of Randomized Trials. BMC Psychiatry 2008; 31. PMC. Web. 3 Mayo 2015.
10. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazol para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
11. Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S et al. Clozapina versus otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 11. Art. No.: CD006633. DOI: 10.1002/14651858.CD006633
12. Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L et al. Olanzapina versus otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 12. Art. No.: CD006654. DOI: 10.1002/14651858.CD006654
13. Suttajit S, Srisurapanont M, Xia J, Suttajit S, Maneeton B, Maneeton N. Quetiapina versus fármacos antipsicóticos típicos para la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 5. Art. No.: CD007815. DOI: 10.1002/14651858.CD007815
14. Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W et al. Risperidona versus otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 1. Art. No.: CD006626. DOI: 10.1002/14651858.CD006626
15. Katja Komossa, Christine Rummel-Kluge, Heike Hunger, Sandra Schwarz, Franziska Schmidt, Ruth Lewis, Werner Kissling, Stefan Leucht. Sertindol versus otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd.
16. Katja Komossa, Christine Rummel-Kluge, Heike Hunger, Sandra Schwarz, Paranthaman Seth S Bhoopathi, Werner Kissling, Stefan Leucht. Ziprasidona versus otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

17. Subramanian S, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Kissling W, Leucht S, Komossa K. Zotepina versus otros antipsicóticos atípicos para la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 10. Art. No.: CD006628. DOI: 10.1002/14651858.CD006628
18. Rojas G Paula, Poblete A Catalina, Orellana G Ximena, Rouliez A Karen, Liberman G Claudio. Alteraciones metabólicas asociadas al uso de terapia antipsicótica. Rev. méd. Chile [revista en la Internet]. 2009 Ene [citado 2015 Mayo 03]; 137(1): 106-114.
19. Reis André F. Antipsychotic drugs and metabolic syndrome: can we prevent it?. Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. 2007 Mar [citado 3 Mayo 2015]; 29(1): 9-10.
20. Elkis Helio, Gama Clarissa, Suplicy Henrique, Tambascia Marcos, Bressan Rodrigo, Lyra Ruy et al. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. Rev. Bras. Psiquiatr. [Internet]. 2008 Mar [citado 3 Mayo 2015]; 30(1): 77-85.
21. Adams CE, Rathbone J, Thornley B, Clarke M, Borrell J, Wahlbeck K et al. Chlorpromazine for schizophrenia: a Cochrane systematic review of 50 years of randomised controlled trials. BMC Medicine. 2005; 3: 15
22. Dold M, Samara M, Li C, Tardy M, Leucht S. Haloperidol versus antipsicóticos de primera generación para el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Issue 1. Art. No.: CD009831. DOI: 10.1002/14651858.CD009831
23. Chakrabarti A, Bagnall A, Chue P, Fenton M, Palaniswamy V, Wong W, Xia J. Loxapina para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
24. Bagnall A, Fenton M, Kleijnen J, Lewis R. Molindona para la esquizofrenia y enfermedades mentales graves (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
25. Soares BG O, Lima MS. Penfluridol para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.

26. Matar H, Almerie M, Makhoul S, Xia J, Humphreys P. Periciazina para la esquizofrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 Issue 5. Art. No.: CD007479. DOI: 10.1002/14651858.CD007479
27. Carpenter W. T, Koenig J. I. The Evolution of Drug Development in Schizophrenia: Past Issues and Future Opportunities. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33: 2061-2079
28. Muench J, Hamer A.M, Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *Am Fam Physician*. 2010; 81: 617-622.
29. Sivaraman P, Rattehalli R, Jayaram M. Levomepromazine for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 2012; 38: 219-220.
30. Matar HE, Almerie MQ, Sampson S. Fluphenazine (oral) versus placebo for schizophrenia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013 ; 7: CD006352.
31. Tardy M, Huhn M, Engel R, Leucht S. Perfenazina versus fármacos antipsicóticos de primera generación de baja potencia para la esquizofrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 10. Art. No.: CD009369. DOI: 10.1002/14651858.CD009369
32. Mothi M, Sampson S. Pimozida para la esquizofrenia o psicosis relacionadas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 11. Art. No.: CD001949. DOI: 10.1002/14651858.CD001949
33. Ichiro M Omori, Jijun Wang. Sulpirida versus placebo para la esquizofrenia (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd.
34. Jijun Wang, Ichiro M Omori, Mark Fenton, Bernardo Soares. Suplementación con sulpirida para la esquizofrenia (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2010 Número 1. Oxford: Update Software Ltd.
35. Gutiérrez C Claudia, Ocampo S Maria Victoria, Gómez F Juliana. Terapia cognitivo-conductual en esquizofrenia: una revisión narrativa de la literatura. *Rev. Colomb. Psiquiat*. 2008; 37: Suplemento No. 1