

CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN CLOZAPINAS Y FARMACOVIGILANCIA

“Espectro de la Esquizofrenia y
otros trastornos psicóticos:
Farmacología y Farmacovigilancia
en la Práctica Farmacéutica”

Dra. Mariela F. Pérez

mfperez@unc.edu.ar



DEPARTAMENTO FARMACOLOGÍA OTTO ORSINGER
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba



➔ Neurofisiopatología de la enfermedad y tratamiento farmacológico



SOLAMENTE PARA USO DIDACTICO DE LOS ASISTENTES AL
CURSO

CRONOGRAMA

Primer encuentro: Neurofisiopatología de la enfermedad y tratamiento farmacológico

- Definiciones de los síntomas psicóticos y su aparición en distintas patologías.
- Esquizofrenia y trastorno bipolar: etiología, factores de riesgo genéticos y no genéticos, fisiopatología, sistemas de neurotransmisores implicados en los desórdenes psicóticos o en su tratamiento.
- Fármacos antipsicóticos: historia sobre sus acciones, antipsicóticos de primera generación o típicos, efectos sobre los receptores dopaminérgicos D2, farmacocinética y efectividad, efectos adversos y la relación con sus acciones neuroquímicas.
- Antipsicóticos de segunda y tercera generación o atípicos, mecanismos de acción, farmacocinética y efectividad y efectos adversos.
- Otras estrategias para el tratamiento de la esquizofrenia.

Segundo encuentro: Clozapina y Farmacovigilancia

- Foco en la Clozapina: mecanismo de acción, farmacocinética, farmacogenómica, interacciones medicamentosas y con alimentos, toxicidad hematológica, factores de riesgo para agranulocitosis y neutropenia.
- Farmacoepidemiología y farmacovigilancia (FV): definiciones, bases históricas, conceptuales y operacionales en FV.
- Reacciones Adversas a Medicamentos. Concepto y aplicación de programas de farmacovigilancia. Sistema Nacional de Farmacovigilancia, programas especiales de ANMAT, vías actuales de notificación. Disposiciones ANMAT para Clozapina, condiciones especiales de dispensación.

Tercer encuentro: Examen

- Revisión de casos clínicos y exposición grupal del análisis.

DEFINICIONES

Esquizofrenia: trastorno mental crónico que afecta a la forma de pensar, sentir y comportarse de una persona. Es una enfermedad grave que puede causar un deterioro significativo en el funcionamiento diario y puede afectar a las relaciones con los demás.

Psicosis: conjunto de síntomas que denotan un estado alterado de la conciencia tales como delirios, alucinaciones, pensamiento y lenguaje desorganizado y comportamiento motor extraño e inapropiado (incluyendo la catatonia) que indican disrupción grosera de la evaluación de la realidad o la habilidad de una persona para entender el mundo exterior.

Delirios: creencias inusuales no basadas en la realidad. Por ejemplo, creer que alguien puede escuchar sus pensamientos o controlar sus sentimientos, acciones o impulsos.

Alucinaciones: son distorsiones de los sentidos. Las alucinaciones pueden ser auditivas, visuales, táctiles (comezón o quema la piel), olfatorias

Preocupaciones: pensamientos que, en la mente de la persona enferma, son más importantes de lo normal. El mismo pensamiento se repite a menudo y puede convertirse en real. Esto puede incluir una preocupación de salud o de "hacer lo correcto".

Manía: se caracteriza por euforia o irritabilidad, aumento de la energía y disminución de la necesidad de dormir. Los pacientes suelen ser intrusivos, hipersexuales e impulsivos; tienen una autoestima inflada, que puede ser delirante

PSICOSIS

Estado mental en el que un individuo parece haber perdido el contacto con la realidad. Síntoma central en Esquizofrenia y esporádico y poco frecuente en trastorno de estados de ánimo

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

✓ Unipolares

trastorno depresivo mayor
trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo
trastorno depresivo persistente (distimia)
trastorno disfórico premenstrual

✓ Bipolares

trastorno bipolar I
trastorno bipolar II
trastorno ciclotímico (definido por su característico trastorno del estado de ánimo de ciclo rápido)
trastorno bipolar inducido por sustancias
trastorno bipolar y trastornos relacionados con otra especificación
trastorno del estado de ánimo no especificado.

ESQUIZOFRENIA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Esquizofrenia

Trastorno psicótico breve

Trastorno delirante

Trastorno esquizoafectivo

Trastorno esquizofreniforme

Trastorno esquizotípico de personalidad

Psicosis debidas a otros trastornos:

Huntington

Abuso de sustancias

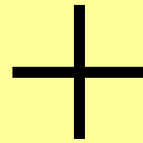
Accidentes cerebrovasculares

Migraña

Etiología de la esquizofrenia

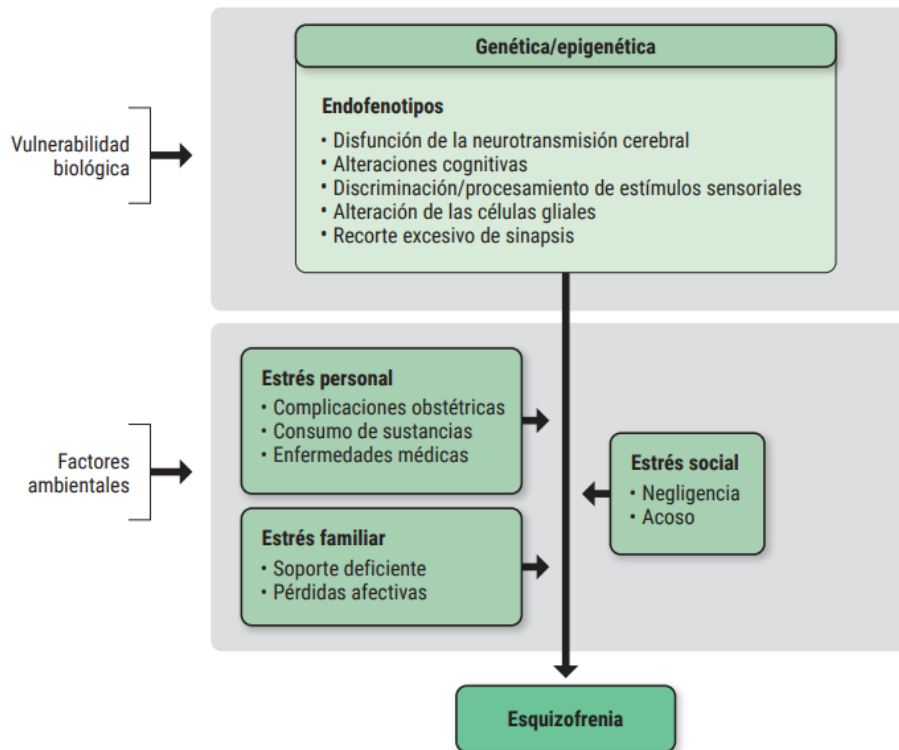
Factores genéticos

Crom 6, 8, 10, 13, 22



Factores no genéticos (principalmente en la infancia)

- Malnutrición embarazo
- Virosis embarazo
- Complicaciones perinatales
- Estrés no específicos (traumatismo, abandono infantil)
- Factores estresantes: farmacológicos-sociales



Mujeres >30 años

Hombres >20 años

Comienzo de la adolescencia o en la ancianidad
(cuando se conoce, a veces, como parafrenia).

- **Hipótesis actual: epi – genética del genoma (metilación del DNA o modificaciones covalentes de las proteínas histonas, que son las constituyentes principales de la cromatina) por factores ambientales y son particularmente aleatorias, producen cambios persistentes en la transcripción de genes, que podrían fuertemente influir en el desarrollo cerebral o el inicio de la enfermedad.**

Esquizofrenia: Clasificación DSM V

Enfoque en la gravedad de los síntomas y su intensidad

Síntomas

Positivos

Ideas delirantes
Alucinaciones

Desorganizados

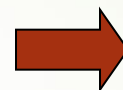
Trastornos del pensamiento
Conductas extrañas

Negativos

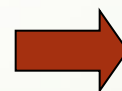
Afecto aplanado
Pobreza del habla
Anhedonia
Falta de sociabilidad

Disfunción cognitiva

Atención, velocidad de procesamiento
Memoria de trabajo y declarativa
Pensamiento abstracto, resolución de problemas
Comprensión de las interacciones sociales



**Subtipo sin Deficit
Tipo I (Crow) 1980**



**Subtipo deficitario
Tipo II (Crow) 1980**

TABLA IV
Dos síndromes en la esquizofrenia (Crow, 1980)

	Tipo I	Tipo II
Síntomas característicos	Alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento (síntomas positivos)	Embotamiento afectivo, pobreza del lenguaje (síntomas negativos)
Tipo de enfermedad en la que se presenta con mayor frecuencia	Esquizofrenia aguda	Esquizofrenia crónica, estado de defecto
Respuesta a neurolépticos	Bueno	Pobre
Evolución	Reversible	¿Irreversible?
Déficit intelectual	Ausente	A veces presente
Proceso patológico postulado	Incremento de receptores de dopamina	Pérdida celular y cambios estructurales en el cerebro

Neuropatología

Tabla 6.1-4. Neuropatología de la esquizofrenia

Hallazgos macroscópicos

Aumento de los ventrículos laterales y el tercer ventrículo

Disminución del volumen cortical

Disminución del volumen del lóbulo temporal

Aumento del volumen de los ganglios basales tras la introducción del tratamiento antipsicótico

Reducción del tamaño de los núcleos talámicos pulvinar y mediodorsal

Reducción del volumen de la amígdala

Anomalías del cuerpo calloso

Reducción del volumen de la sustancia gris de la circunvolución temporal superior

Hallazgos histológicos

Ausencia de gliosis como característica intrínseca

Disminución del tamaño neuronal en corteza e hipocampo

Reducción del número de neuronas en el tálamo dorsal

Alternaciones en perfusión y consumo de glucosa

Rodríguez-Jiménez y L. García Fernández ... CAPÍTULO 6 •
Trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos
psicóticos. Editorial medica Panamericana

Corteza frontal ===== síntomas negativos
(integración de la información para
funciones ejecutivas)

Lóbulo temporal ===== síntomas positivos
(proceso de información sensorial
interpretación de la realidad)

SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES Y ESQUIZOFRENIA

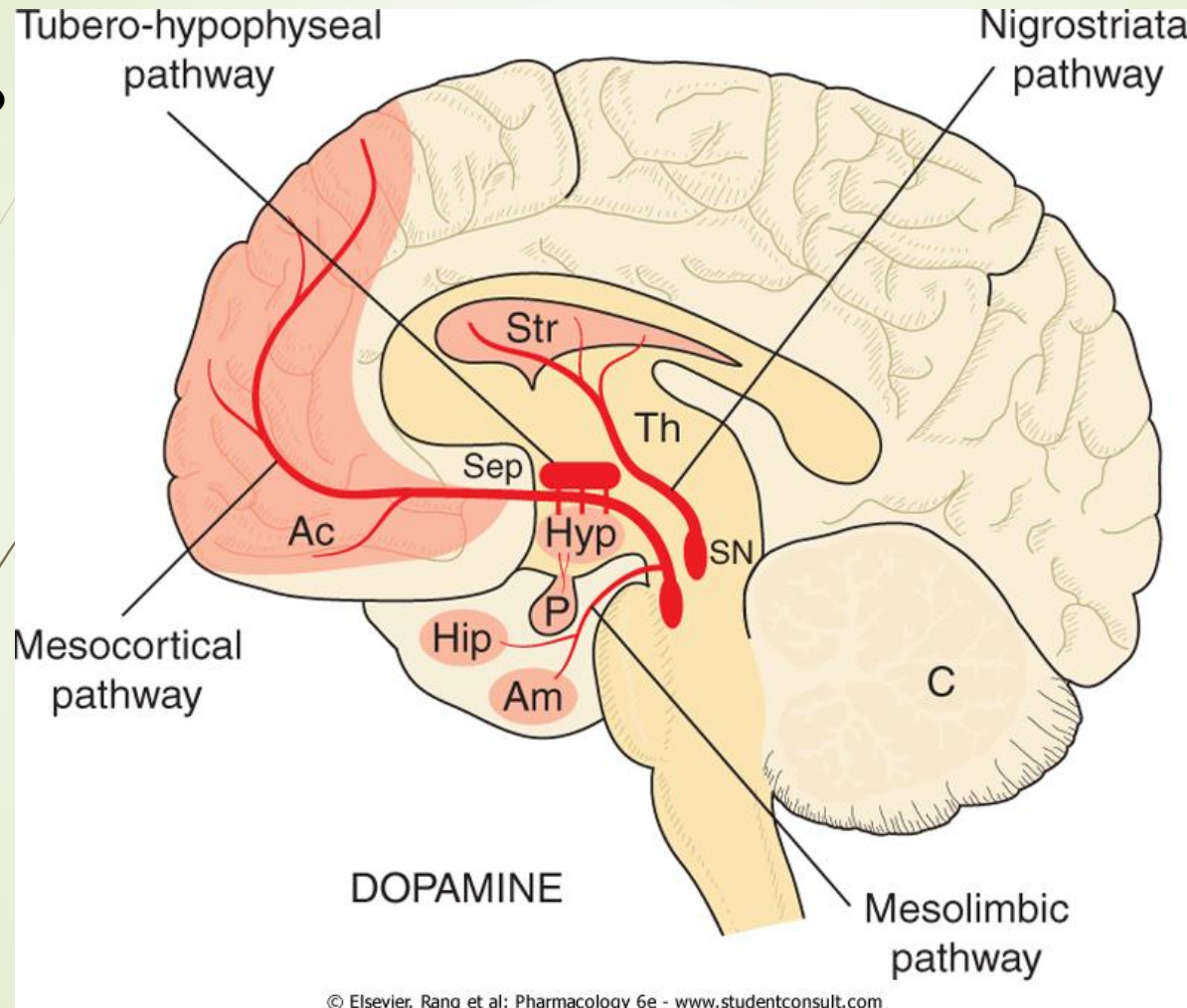
SISTEMAS DOPAMINÉRGICO (DA)

Control
endocrino

Tubero-hypophyseal
pathway

Nigrostriatal
pathway

Control motor



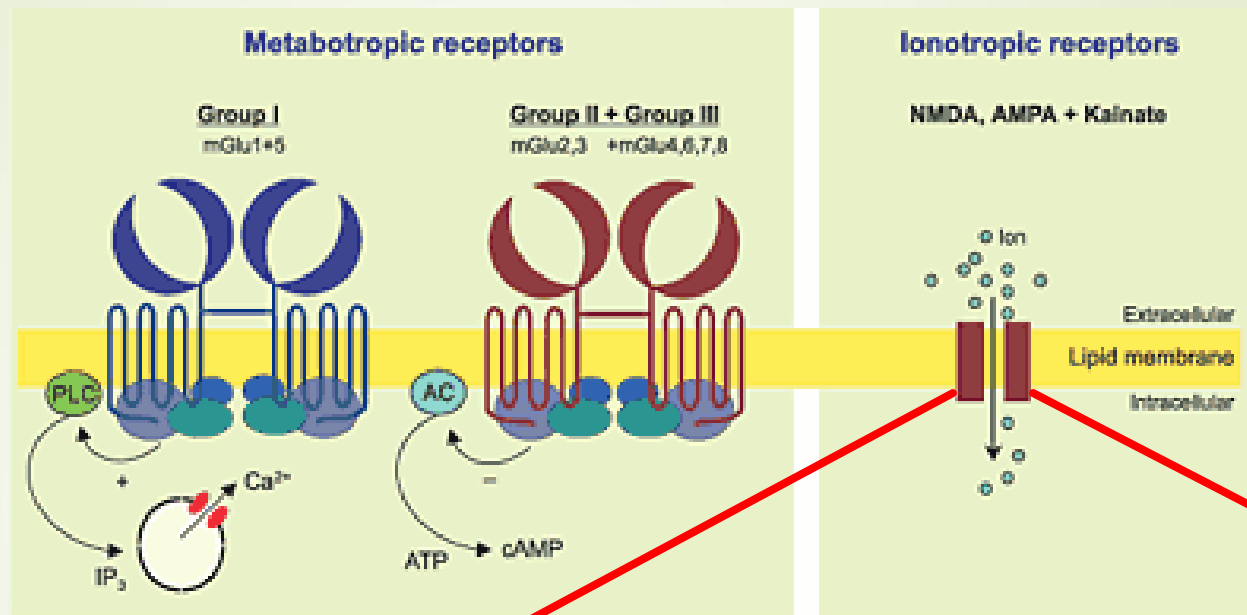
- ☐ SISTEMA GLUTAMATÉRGICO (GLU)
- ☐ SISTEMA NORADRENERGICO (NA)
- ☐ SISTEMA SEROTONINÉRGICO (5-HT)

HIPÓTESIS DOPAMINÉRGICA DE LA ESQUIZOFRENIA

- ✓ El neurotransmisor mas comúnmente asociado con la esquizofrenia es la DA. Los agentes antipsicóticos típicos o neurolépticos son potentes antagonistas de los receptores DA entre otras acciones.
- ✓ Otros indicios: L-dopa, psicoestimulantes, desórdenes neurodegenerativos tales como la enfermedad de Huntington, significativa inervación DA que recibe la corteza prefrontal y otras regiones límbicas implicadas en las psicosis.
- ✓ Modelos animales: administración crónica de anfetamina
- ✓ Hipodopaminergia en las regiones prefrontales (déficits cognitivos y síntomas negativos) y una hiperdopaminergia en las regiones límbicas y subcorticales (síntomas positivos).
- ✓ Mayor densidad de receptores de dopamina D2 a nivel subcortical localizados en el área del cuerpo estriado, y se han correlacionado con una mayor presencia de síntomas positivos y una mejor respuesta al tratamiento en personas con esquizofrenia.

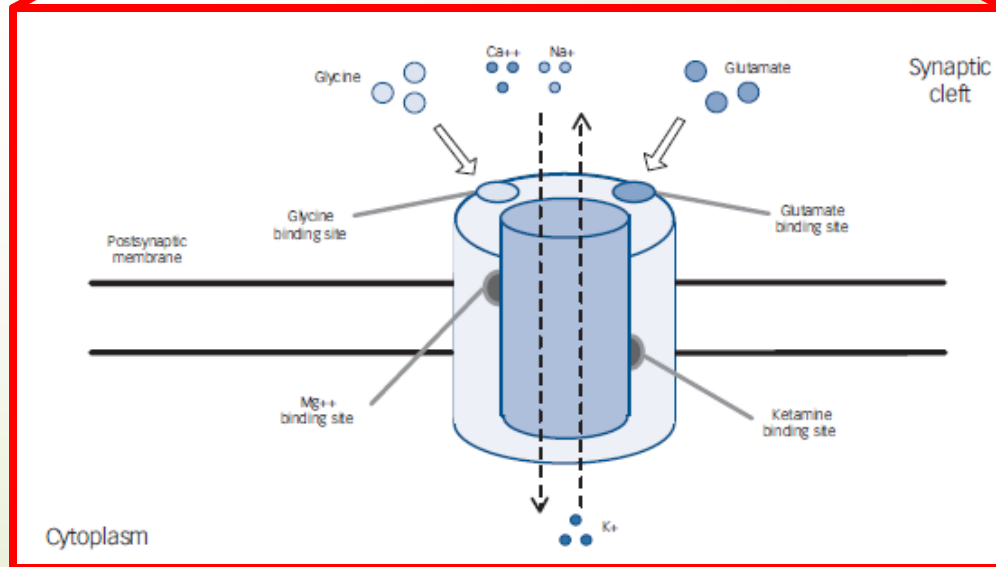
HIPÓTESIS GLUTAMATÉRGICA DE LA ESQUIZOFRENIA

Receptores para glutamato



Hipofunción del receptor NMDA:

explicar tanto los síntomas positivos de la esquizofrenia como los negativos ya que los antagonistas de receptores NMDA, como la ketamina o la fenciclidina, mimetizan estos síntomas, mientras que los agonistas de estos receptores, como la glicina y la D-cicloserina, los pueden atenuar



Antagonistas NMDA producen síntomas psicóticos como alucinaciones en humanos (Fenciclidina, ketamina y dizocilpina)

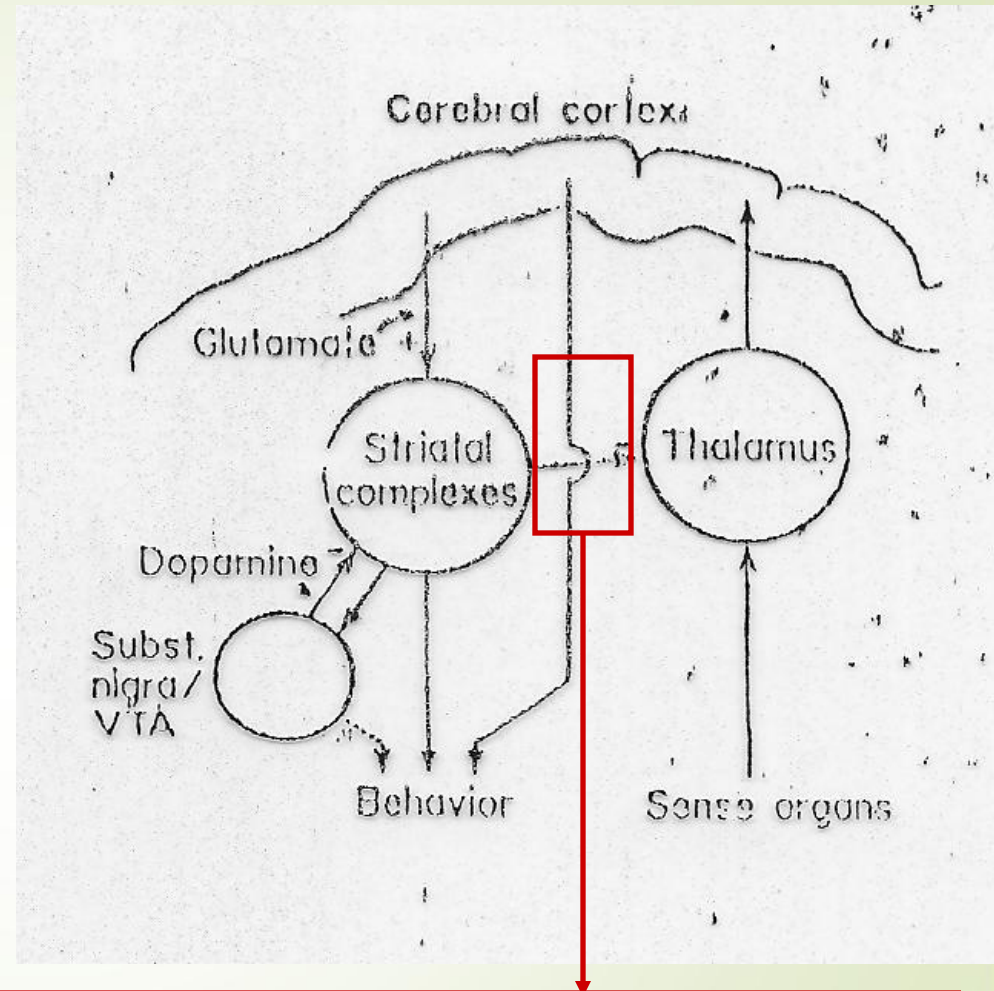
Agonistas NMDA (glicina y la D-cicloserina) los pueden atenuar

Otros indicios:

- ✓ Animales transgénicos presentan estereotipia y menor interacción social y mejoran con antipsicóticos
- ✓ Pacientes SQZ niveles disminuidos de glutamato en CSF
- ✓ Déficit cognitivos síntomas -

Cerebros post-mortem:

reducido GLU y densidad NMDA



-GLU ++ DA=
ingreso de inputs sensoriales no filtrados

Neurotransmisión gabaérgica

- ✓ algunos pacientes podrían presentar una pérdida de neuronas gabaérgicas con la consiguiente disminución de los niveles de GABA en el hipocampo. Esta pérdida podría provocar una hiperactividad indirecta de las neuronas tanto dopaminérgicas como noradrenérgicas implicadas en la fisiopatología del trastorno.

Neurotransmisión serotoninérgica

- ✓ éxito los antipsicóticos de segunda generación con un componente de actividad antagonista de receptores de la serotonina subtipo 5HT_{2A} en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia.
- ✓ Es probable que coexista hiper e hipo función en diferentes regiones o circuitos cerebrales.

Neurotransmisión noradrenérgica y colinérgica

- ✓ podría desempeñar un importante papel a través de su relación con el estrés.
- ✓ Los estudios post mortem disminución de receptores muscarínicos y nicotínicos en las áreas de los núcleos caudado y putamen, en el hipocampo y en áreas concretas de la corteza prefrontal. Estos receptores regulan de sistemas neurotransmisores involucrados en la cognición, que podrían explicar parte de las alteraciones cognitivas observadas en las personas con esquizofrenia.

Tratamiento de la Esquizofrenia

Los **objetivos generales** para el **tratamiento de la esquizofrenia** son

- ✓ Reducir la gravedad de los síntomas psicóticos
- ✓ Preservar la función psicosocial
- ✓ Prevenir la recaída de los episodios sintomáticos y el deterioro asociado de la funcionalidad
- ✓ Reducir el uso de drogas recreativas
- ✓ Prevenir o tratar comorbilidades

Tipos de terapias

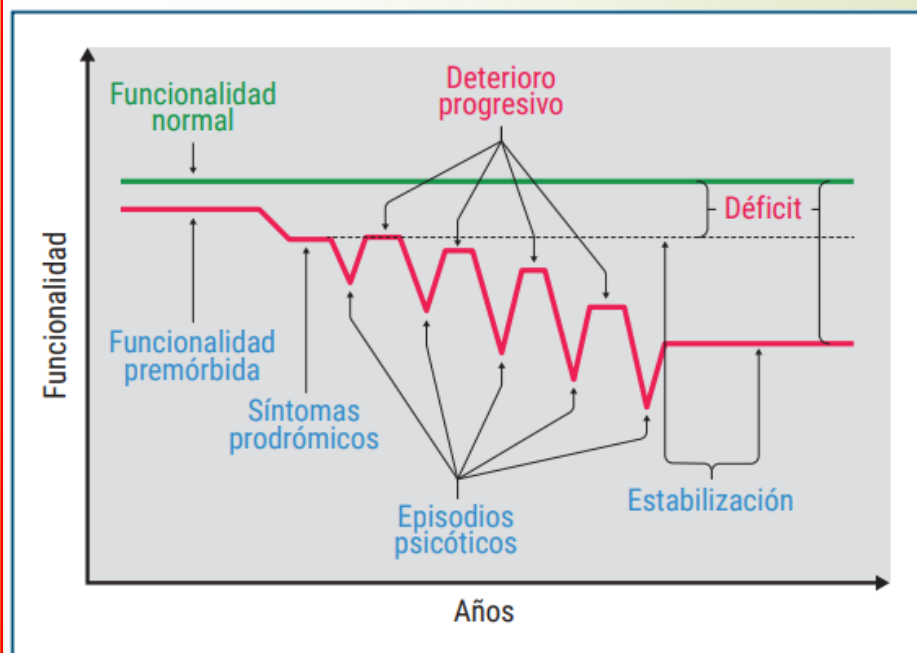
- Fármacos antipsicóticos
- Rehabilitación, que incluye terapia cognitiva, entrenamiento basado en la comunidad y servicios de apoyo
- Psicoterapia orientada al entrenamiento de la resiliencia



IMPORTANTE

T de inicio de tratamiento con los primeros síntomas psicóticos > respuesta al tratamiento inicial

Falta de tratamiento = 70-80% episodio antes del año.



Curso natural de la esquizofrenia

COMORBILIDADES

Mayor prevalencia de:

- ☐ Síndrome metabólico
- ☐ Enfermedades cardiovasculares
- ☐ Arritmias
- ☐ Resistencia a la insulina
- ☐ Diabetes
- ☐ Hipertensión arterial
- ☐ Obesidad
- ☐ Otros trastornos psiquiátricos

Abuso o dependencia de sustancias (40-50 % de los pacientes)

Trastornos depresivos

Tentativas de suicidio



La labor de educación sanitaria ejercida por el farmacéutico ayuda a mejorar la calidad de vida incidiendo en el control de hábitos perjudiciales para la salud, como el consumo de tabaco y alcohol, muy frecuentes en las personas con esquizofrenia, y en el manejo de comorbilidades como la obesidad y la diabetes, que pueden ser un efecto adverso común de los fármacos antipsicóticos.

➡ FARMACOLOGÍA



Un amplio porcentaje de pacientes no responde al tratamiento farmacológico y el 30% sufren una recaída el primer año de tratamiento con antipsicóticos convencionales.

**Alta incidencia de efectos secundarios
Baja adhesión a los tratamientos
Poca efectividad en reducir síntomas negativos**

Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico antipsicótico

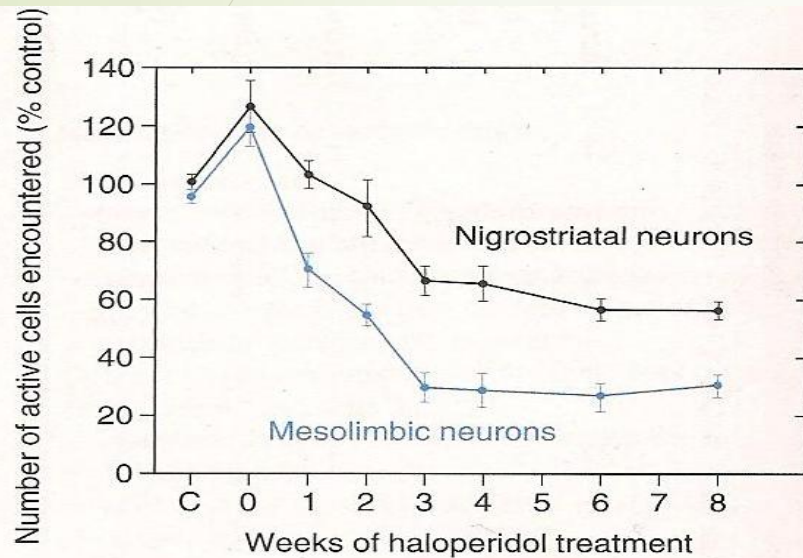


Fig. 34.2 Effect of chronic haloperidol treatment on the activity of dopaminergic neurons in the rat brain. In both regions the activity of dopaminergic neurons, recorded with microelectrodes from anesthetized animals, initially increases and then declines, reaching a steady level after 3 weeks. (From: White F J, Wang R Y 1983 Life Sci 32: 983.)

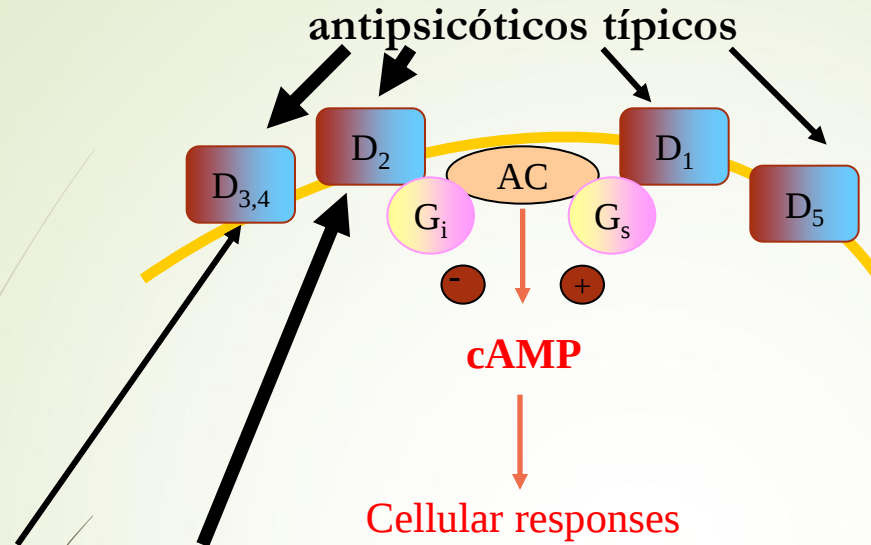
Reducción pseudo-selectiva de la actividad de neuronas de vía mesolímbica

Clozapina= baja afinidad por D1 y D2 y mayor por D4 además de 5HT, Musc, H. D4 concentrados en vía mesolímbica

Reducción de la actividad de la vía tuberohipofisiaria (secreción de hormonas)= efectos adversos

Bloqueo dopaminérgico en vía nigroestriada =efectos adversos

Receptores DA



antipsicóticos atípicos

D₂/D₃ o D₂/D₄

High 5-HT_{2A} vs. D₂

5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A}

NA- α 1, Muscarínicos, H₁

Características generales

SNC

NORMAL ≠ PSICOSIS

Síndrome neuroléptico diferente al estado de sedación producido por barbitúricos. Efectos neutrales o desagradables.

En psicosis controla sintomatología psicótica. Efecto sedante agudo (tolerancia); antipsicótico tarda semanas.

Reducción del umbral para convulsiones.

Limitación en el control de la temperatura corporal (Brusco descenso con reducción de T)

Acciones antieméticas

SNA

Bloqueo α NA (CPZ = triflupromazine = thioridazine > clozapine > fluphenazine > haloperidol > trifluoperazine > pimozide) hipotensión postural y taquicardia refleja (tolerancia con uso crónico)

Ach (thioridazine > CPZ > triflupromazine > trifluoperazine = haloperidol), anti H1 y Anti 5HT

ENDOCRINAS

↑ Prolactina (ginecomastia, galactorrea); ↓ ACTH en respuesta al estrés; GH (sin generar retraso en crecimiento); ADH (aumento volumen orina)

CPZ intolerancia a la glucosa, aumento de peso, acentuación de resistencia a la insulina, agravamiento de diabetes

Efectos adversos

Disturbios motores (bloqueo nigro-estriatal)

Agudos: disfonías y síntomas parkinsonianos

Lento desarrollo: disquinesia tardiva (menos frecuentes los atípicos)

Efectos endocrinos (bloqueo tubero-hipofisiario)

Aumento de secreción de prolactina permanente (hombres y mujeres)

Otros

- ✓ Sedantes
- ✓ Antimuscarínicos periféricos: visión borrosa, constipación, sequedad de boca
- ✓ Antiadrenérgicos: hipotensión
- ✓ **Aumento de peso (antag 5HT-atípicos)**
- ✓ **Trastornos lipídicos**
- ✓ **Desregulación de la glucosa**
- ✓ Hiperbilirrubinemia: cede con tratamiento crónico (clozapina y clorpromazina).
- ✓ Efectos oculares: Cataratas (quetiapina), cambio de lentes, retinopatía pigmentaria,
- ✓ ceguera irreversible (clorpromazina y tiotixeno)
- ✓ Desregulación de la temperatura corporal
- ✓ Fotosensibilidad (clorpromazina)-daño en la piel por exposición al sol
- ✓ Dermatitis
- ✓ Urticaria local o generalizada
- ✓ Convulsiones
- ✓ Disfunción sexual

Antipsicóticos de primera generación:

Típicos

Baja potencia:

Clorpromazina

CPZ biodisponibilidad variable e impredecible por vía oral; mejor respuestas im o iv. Elevada unión a prot plasmáticas y tisulares, elevado Vd (20L/Kg). Metabolismo hepático CYP 2D6

Tioridazina

Marcado efecto antimuscarínico, arritmias cardiacas, disminución de potencia sexual, daño ocular. Limita uso a largo plazo.

Alta potencia:

Flufenazina y Trifluoperazina

Mínimas acciones autonómicas, hipotensión y sedación, efectos extrapiramidales
Flu-depot im 2-4 semanas

Antipsicóticos de primera generación:

Típicos

Alta potencia:

Haloperidol

Menor incidencia de efectos adversos (autonómicos, epileptogénico, ganancia de peso)

Preferencia para episodios agudos, Huntington y Tourette síndromes.

Metabolizado en hígado por CYP3A4 and 2D6. T_{1/2} 24 h.

Penfluridol

Acción prolongada, recomendado para esquizofrenia crónica, retirada afectiva y maladaptación social.

Dose: 20–60 mg oral (max 120 mg) once weekly

Loxapina

Acciones cortas y rapidas (t_{1/2} 8 hr).

Pimozida

Poca actividad antiadrenérgica o anticolinérgica. Larga duración de la acción (T_{1/2} 48-60 h) útil para terapia de mantenimiento cuando la agitación psicomotora no es prominente. Mayor incidencia de arritmias. Utilizado en Tourette y ticks.

Molindona

Perfenazina

Procloroperazina Tiotixeno

Antipsicóticos de segunda generación: Atípicos

Risperidona

D2 + 5-HT2 ($\alpha_1 > \alpha_2$ and H1).

✚ agitación y prolactinemia, riesgo de infarto en adultos mayores.

■ Epileptogénico, ganancia de peso y diabetes

Olanzapina (síntomas positivos y negativos)

D2, 5-HT2, α_1 , α_2 , M, $t_{1/2}$ 24–30 h.

✚ Epileptogénico, boca seca, constipación, ganancia de peso, intolerancia glucosa y triglicéridos

■ extrapiramidal, prolactinemia

Metabolismo CYP1A2 y glucuronyl transferase.

Quetiapina

5-HT1A, 5-HT2, D2, α_1 , α_2 and H1. Corta duración ($t_{1/2}$ 6 h). Mantenimiento, depresión bipolar o manía aguda. No efectivo para síntomas negativos SZF.

Metabolismo CYP3A4 ■ Interacción con macrólidos, antifúngicos, anticonvulsivantes

✚ colesterol, riesgo de hypertriglyceridemia

Antipsicóticos de segunda generación: Atípicos

Aripiprazol

Agonista parcial D2 + 5-HT2 (antagonista 5-HT2A).

Metabolismo hepático principalmente CYP 3A4 and 2D6. Menor incidencia de efectos adversos (desasociego, tremor, síntomas extrapiramidales, mareos, vision borrosa, dolor de cabeza y náuseas) Raramente ganancia de peso o efectos metabólicos o endocrinos. Usos: SZF, desorden bipolar afectivo o monoterapia combinado para episodios maniacos o convulsiones.

Formulación de larga duración (1 vez al mes-AOM 400) para pacientes con SZF o trastorno bipolar estables con ari oral por al menos 6 meses y que no presenten efectos adversos.

Otra Ari 2MRTU 960 (cada 2 meses)

Lamotrigina

Inhibe canales de Na voltage sensibles estabilizando membranas e inhibiendo liberación de Glu. El mecanismo como mejorador del humor es incierto. Efecto antimaniaco.

Ventaja: farmacocinética predecible con mayor margen de seguridad que litio para el tratamiento del trastorno bipolar.

Recomendado para el tratamiento durante el embarazo, comparado con otros anticonvulsivantes

Lurasidone

antagonista D2, 5-HT7 y α 2C. Agonista parcial 5-HT1A. Efecto antipsicótico, antidepresivo y ansiolítico. Tratamiento de la fase aguda de SZF y trastorno bipolar.

Baja incidencia de efectos adversos metabólicos y centrales, el más frecuente es la acatisia. Metabolización por CYP3A4.

Antipsicóticos de segunda generación: Atípicos

Cariprazina

Agonista parcial D2, D3 y 5-HT1A Antagonista 5-HT2 y H1

Aprobado por FDA 2015 y Europa 2017 para tratar SZF, trastorno bipolar en adultos.

Efectos adversos comunes acatisia, dispepsia, vómitos, somnolencia. Sin efectos perceptibles en los niveles de prolactina, metabólicos o autonómicos.

Lumateperone

Modulador D1, agonista parcial presináptico D2, antagonista 5-HT2A y D2 postsináptico, inhibidor de la recaptación de 5HT

Aprobado por FDA 2019 para el tratamiento de SZF. Utilizado con litio o valproato como coadyuvante para episodios depresivos. Misma eficacia que risperidone con menos efectos adversos a nivel metabólico y hormonal.

Metabolizado en el hígado por CYP 3A4, 2C8 y 1A2

Indicado especialmente para SZF que no responden al tratamiento y para quienes tienen riesgo de problemas metabólicos.

Brexipiprazole

Agonista parcial 5-HT1A. Antagonista parcial D2 y 5-HT2 A

Aprobado por FDA En 2015. También se utiliza en Australia, Canadá, Unión Europea y Japón

Efecto similar a aripiprazole.

Efectos adversos comunes acatisia, tremor, insomnio, visión borrosa, cansancio, dolor de cabeza, náusea, ganancia de peso.

When the drugs don't work: the potential of glutamatergic antipsychotics in schizophrenia

Evangelos Papanastasiou,* James M. Stone* and Sukhi Shergill

The British Journal of Psychiatry (2013)
202, 91–93. doi: 10.1192/bjp.bp.112.110999

- ✓ Antipsicóticos producen remisión en el 35% de los pacientes con schizophrenia.
- ✓ Síntomas cognitivos y negativos son refractarios al tratamiento

✓ MAYOR EFECTIVIDAD SOBRE SINTOMAS NEGATIVOS

✓ MENORES EFECTOS ADVERSOS

NMDA (Agonistas Gly)

D-alanina

D-serina

Glycina

D-cycloserina (ag. Parcial)

N-acetil-cysteina (Modulador NMDA)

SARCOSINA (inh. GlyT1)

Otras drogas que crucen BHE
están en Fase clínica I II y III.

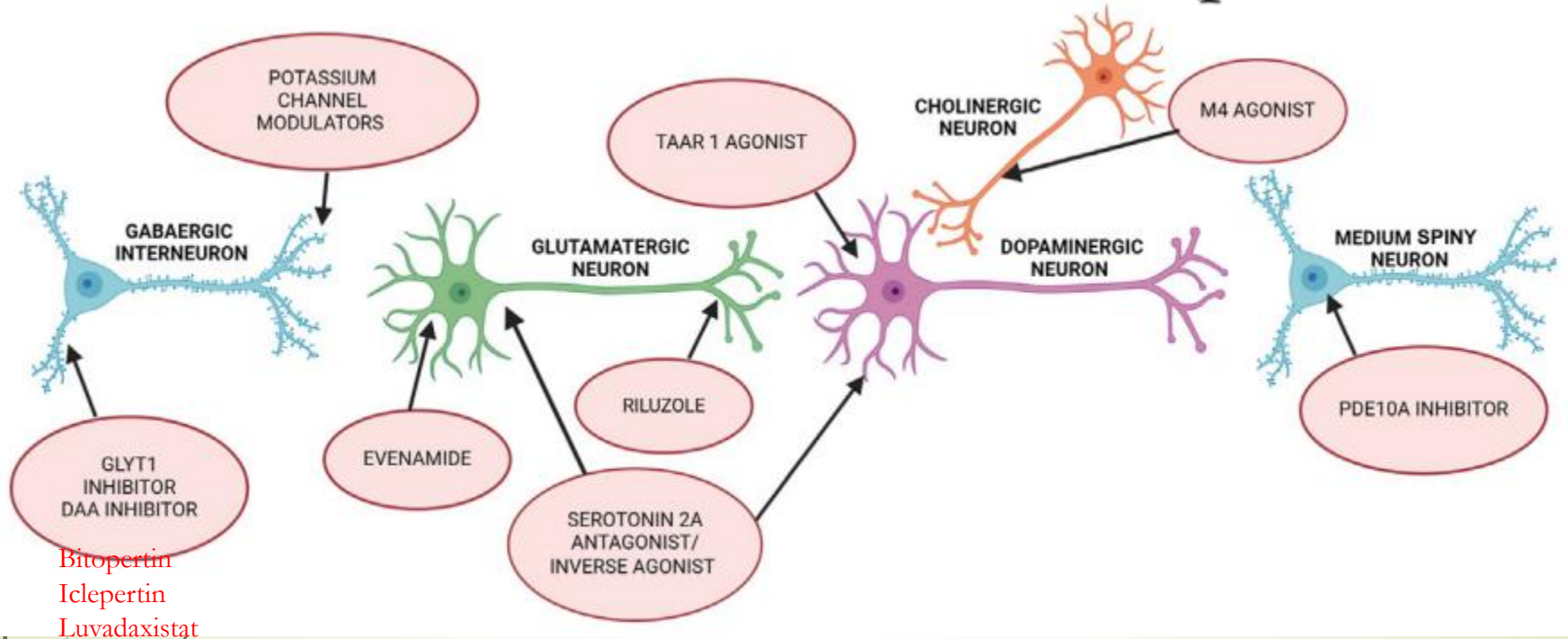
METABOTROPICOS mGluR 2/3

Pomaglumetad Methionil (LY2140023)

Programa de desarrollo clínico Fase III

Schizophrenia Research and Treatment
Volume 2014, Article ID 758212, 11 pages

Actualización 2025: desarrollo de antipsicóticos



GlyT1 and DAA oxidase inhibitors increase levels of NMDA receptor coagonists to potentially restore GABAergic interneuron function

Potassium channel modulators on subtypes of GABAergic interneurons potentiate their action.

Evenamide, a Na channel modulator, and riluzole reduce glutamatergic activity.

5-HT_{2A} receptor antagonists/ inverse agonists are thought to reduce dopaminergic and glutamatergic neurotransmission

TAAR1 agonists and M4 receptor agonists both have the potential to modulate mesostriatal dopaminergic activity.

PDE10A inhibitors increase the levels of second messengers in medium spiny neurons to potentially counter the effects of excess dopaminergic activity at dopamine D₂ receptors in the striatum.

Agentes no antipsicóticos

Benzodiacepinas

Ansiedad agitación y psicosis

Abuso, tolerancia, síndrome de abstinencia

Litio

Psicosis, depresión, excitación e irritabilidad

Anticonvulsivantes

✓ Carbamazepina, lamotrigina y Valproato

Psicosis, agitación, agresión, impulsividad y labilidad en el humor

Nunca Carba+clozapina= incidencia de agranulocitosis

Interacciones medicamentosas

CYP 450 enzimas 1A2, 2D6, 3A4 metabolizan antipsicóticos

Inhibidores enzimáticos: fluroxamina, eritromicina, ketoconazole, Ritonavir, quinidina, risperidone, fluoxetina, paroxetina, cimetidina

Inductores enzimáticos Carbamazepina, tabaco (clozapina y olanzapina)

Consideraciones en el embarazo

Esquizofrenia: desprendimiento de placenta, bajo peso, parto prematuro, malformaciones congénicas, muerte fetal y muerte neonatal.

No hay reportes consistentes de teratogenia y están enfocados en los típicos 2.4% mientras que en la población general es de 3% (piperidyl phenothiazines (thioridazine), piperazines (fluphenazine, perphenazine), phenothiazines (chlorpromazine, promethazine), piperazine phenothiazines (trifluoperazine), butyrophenones (haloperidol), thioxanthenes (flupenthixol), dibenzoxazepines or diphenylbutylpiperidines).

Atípicos: los estudios están enfocados en clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone, sin evidencia conclusiva de incrementada teratogenia.

Riesgo indirecto por aumento de peso materno (increase the risk for neural tube defects, hypertension, pre-eclampsia and gestational diabetes). Diabetes gestacional en el segundo trimestre asociado a clozapina y olanzapina.

Aripiprazole y Quetiapina son los mas utilizados con efectos sobre malformaciones comparados con la población general

Primer trimestre: minimizar uso o evitarlo entre semanas 6 y 10
De ser necesario usar ANTIPSI Típico de alta potencia

Una semana antes del parto disminuir las dosis por los efectos en el feto Diskinesias, desregulación de la temperatura, irritabilidad en el BB

Usos en adultos mayores

Tratar desórdenes de la conducta y síntomas psiquiátricos en la demencia, a pesar de que esta indicación no está aprobada.

Haloperidol y tioridazina controlar el nerviosismo y las explosiones de cólera que pueden acompañar a un estado avanzado de demencia, sin eficacia clínica. Son más eficaces en las personas con paranoia o alucinaciones.

Incremento de riesgos de accidentes cerebro-vasculares (ACV) y muerte