



CEU

*Universidad
San Pablo*

BLOQUE VI: FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

TEMA 29. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

TEMA 29. FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

1. Trastornos psicóticos

- **La ESQUIZOFRENIA.** Bases fisiopatológicas

2. Fármacos antipsicóticos o neurolépticos:

- **Neurolépticos típicos:** clorpromazina, **haloperidol**
- **Neurolépticos atípicos:** clozapina, risperidona, **olanzapina**

BIBLIOGRAFÍA:

- Farmacología en Enfermería. 2ª ed. Ed. Médica Panamericana. Madrid (2020), Capítulo 13. Psicofármacos
- Guía de Práctica Clínica sobre el trastorno bipolar. 2013 (<http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpc-desplegable>)

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS: ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica (18-25 años) que se expresa:

1. **Funciones mentales anormales**
2. **Comportamiento disruptivo**

Síntomas más característicos: ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado y presencia de síntomas negativos. Déficit de funcionamiento cognitivo y alteraciones en el estado de ánimo.

- Transcurre en forma de brotes (la remisión completa es MUY DIFÍCIL), prevalencia del 0,45%

Etiopatogenia: factores genéticos NO IDENTIFICADOS, ambientales y consumo de cannabis u otras drogas de abuso

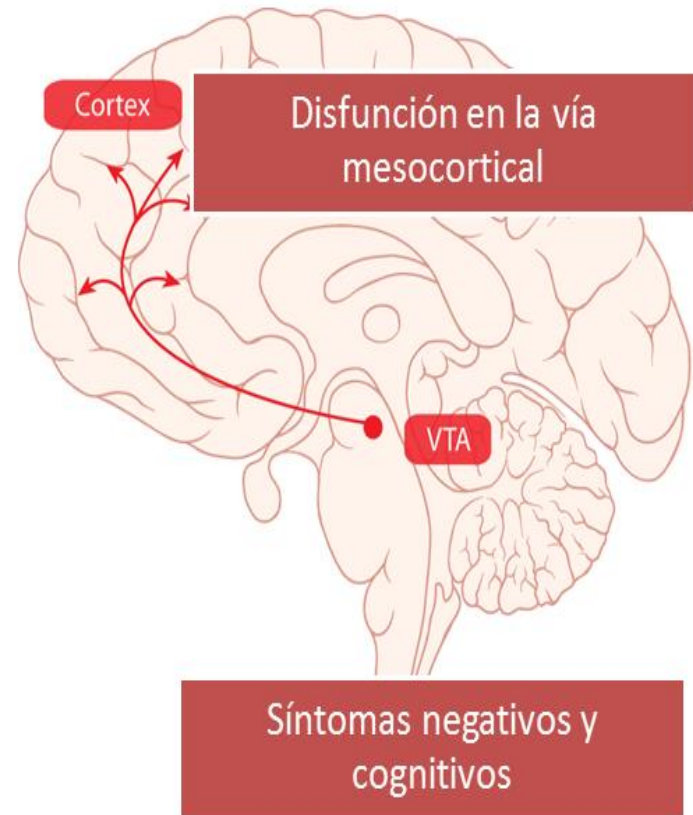
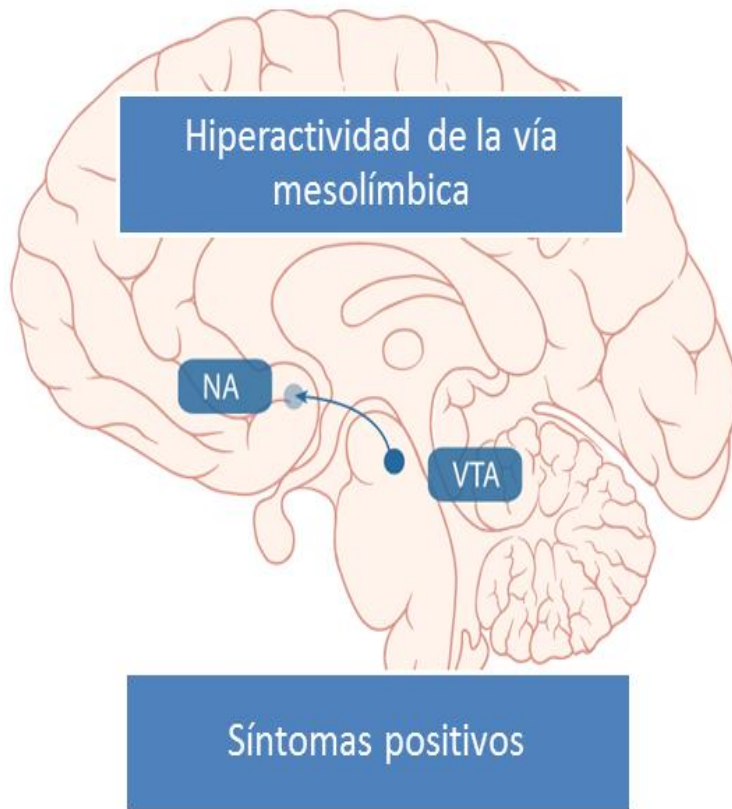
CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE LA ESQUIZOFRENIA

<u>Síntomas positivos</u>	<u>Síntomas negativos</u>
Agitación	Aislamiento social
Alucinaciones	Apatía
Delirios	Aplanamiento afectivo
Insomnio	Falta de motivación
Lenguaje desorganizado	Falta de placer (anhedonia)
Pensamiento desorganizado	Pobreza del lenguaje



BASES NEUROQUÍMICAS EN LA ESQUIZOFRENIA

Vías dopaminérgicas y síntomas de esquizofrenia



Vía mesolímbica y síntomas positivos de la esquizofrenia

Anatomía

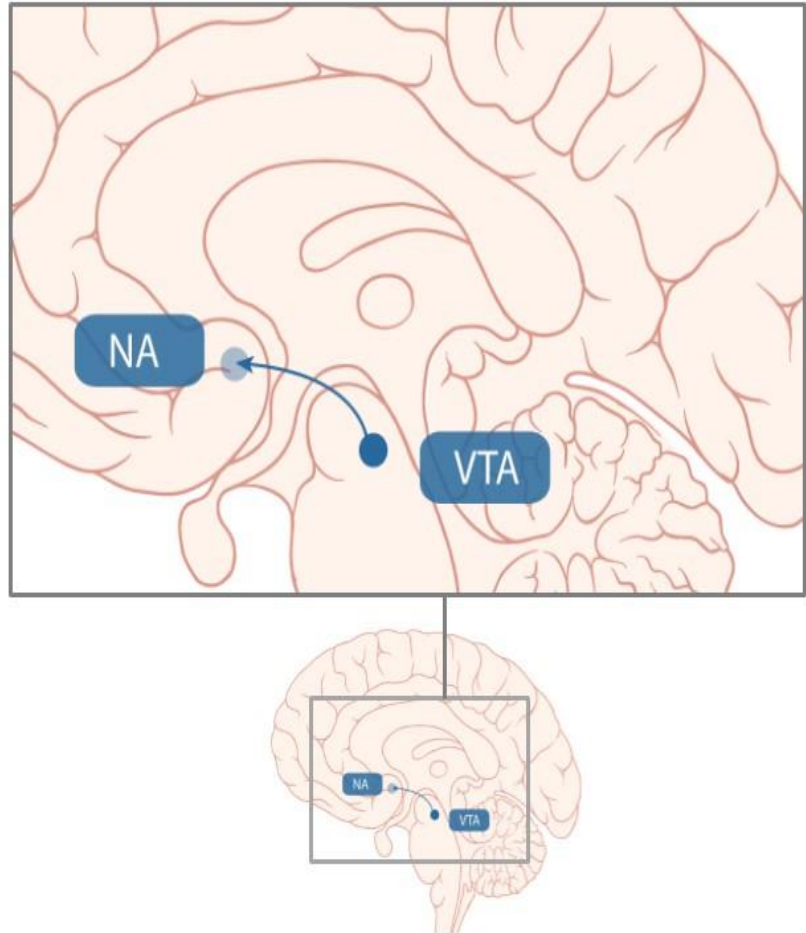
- Proyecciones del area tegmental ventral (ATV) al núcleo accumbens

Fisiología y fisiopatología

- Motivación, emociones, recompensa

Implicancias

- Los antagonistas D2 reducen los síntomas positivos de la esquizofrenia



Vía mesocortical: síntomas negativos y cognitivos

Anatomía

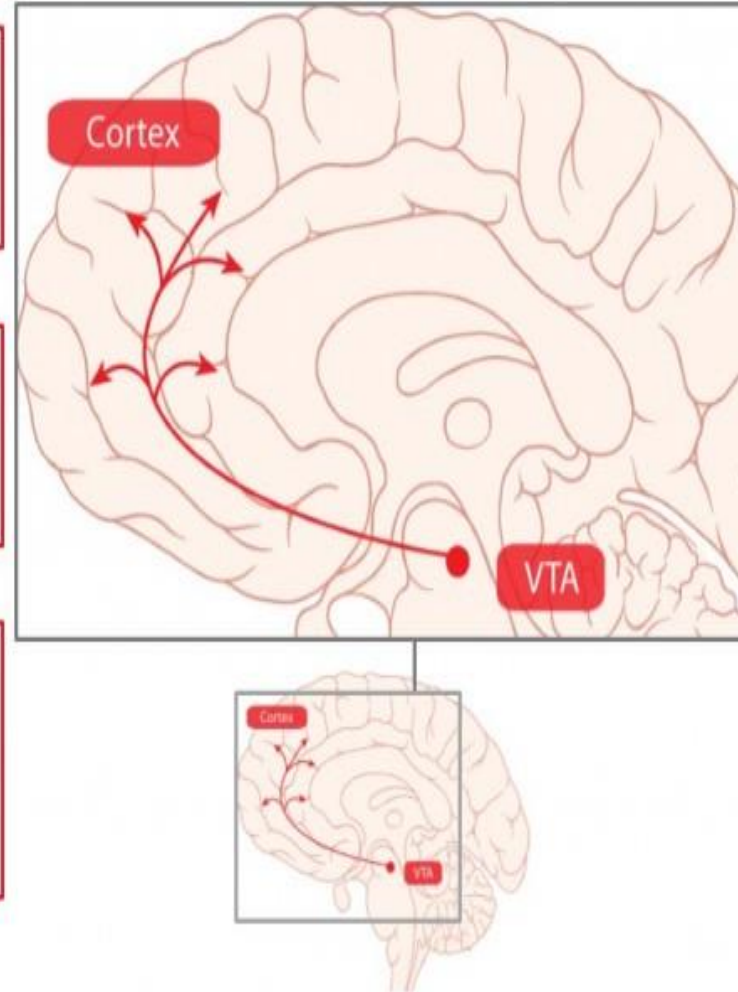
- Proyecciones desde el area tegmental ventral (VTA) a la corteza prefrontal (PFC)

Fisiología

- Cognición y función ejecutiva (CPF DL), emociones y afectividad (CPF VM).

Implicancias

- **La hipofunción de la vía mesocortical podría estar relacionada con los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia.**



Vía nigroestriada y SEP

Anatomía

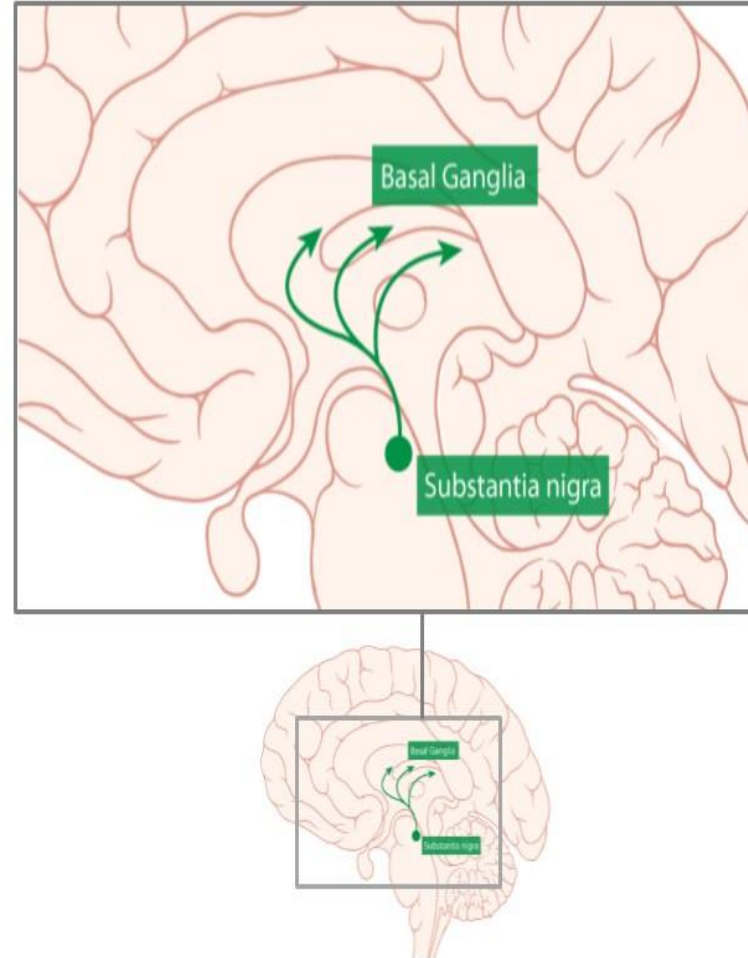
- Proyecciones desde la sustancia negra (pars compacta) al estriado (núcleo caudado y putamen).

Fisiología

- Estimulación del movimiento intencional

Implicancias

- El antagonismo D2 puede inducir síntomas extrapiramidales (pseudoparkinsonismo)



Vía tuberoinfundibular y liberación de prolactina

Anatomía

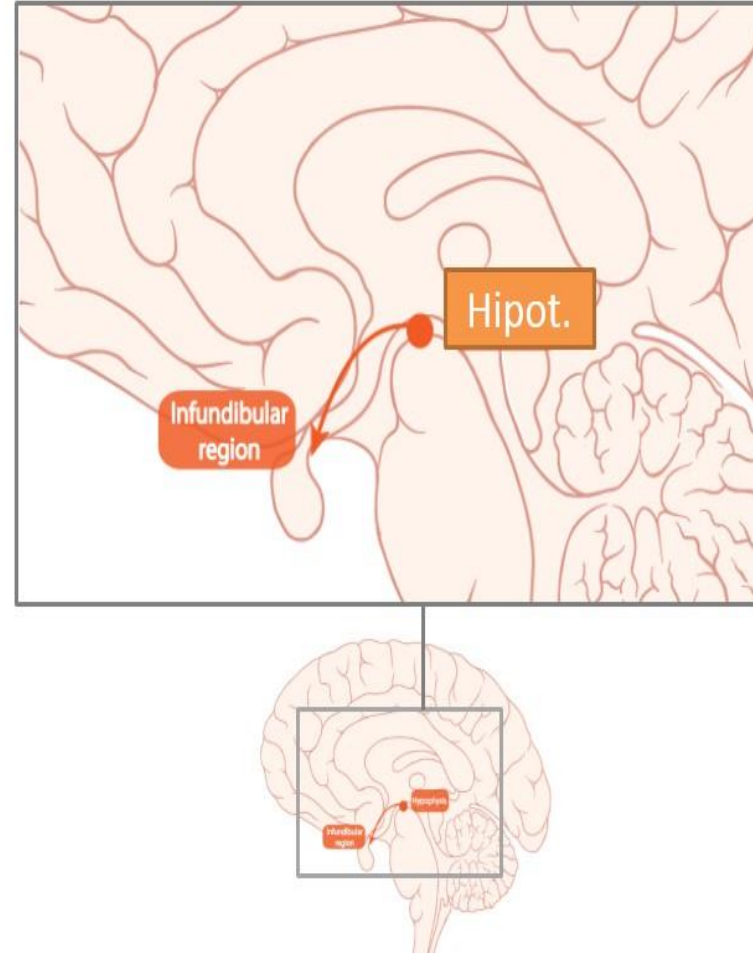
- Hipotálamo a la zona infundibular

Fisiología

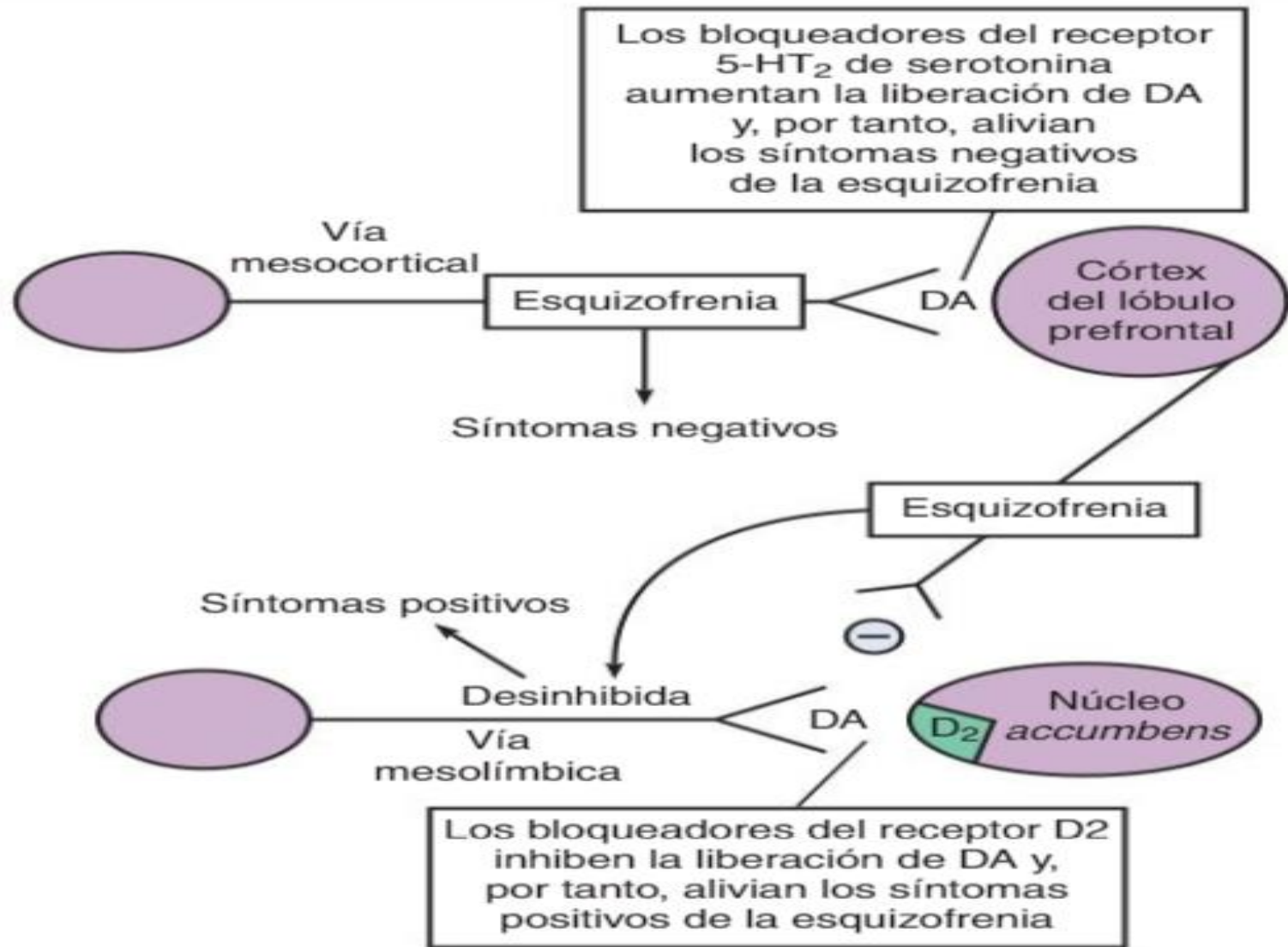
- La dopamina se libera hacia la circulación portal conectando la eminencia media con la adenohipófisis
- **La dopamina inhibe tónicamente la liberación de prolactina**

Implicancias

- El antagonismo D2 aumenta los niveles de prolactina



LUGARES DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS



Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS O NEUROLÉPTICOS

Indicados en el tratamiento de la esquizofrenia y los trastornos agudos de la conducta

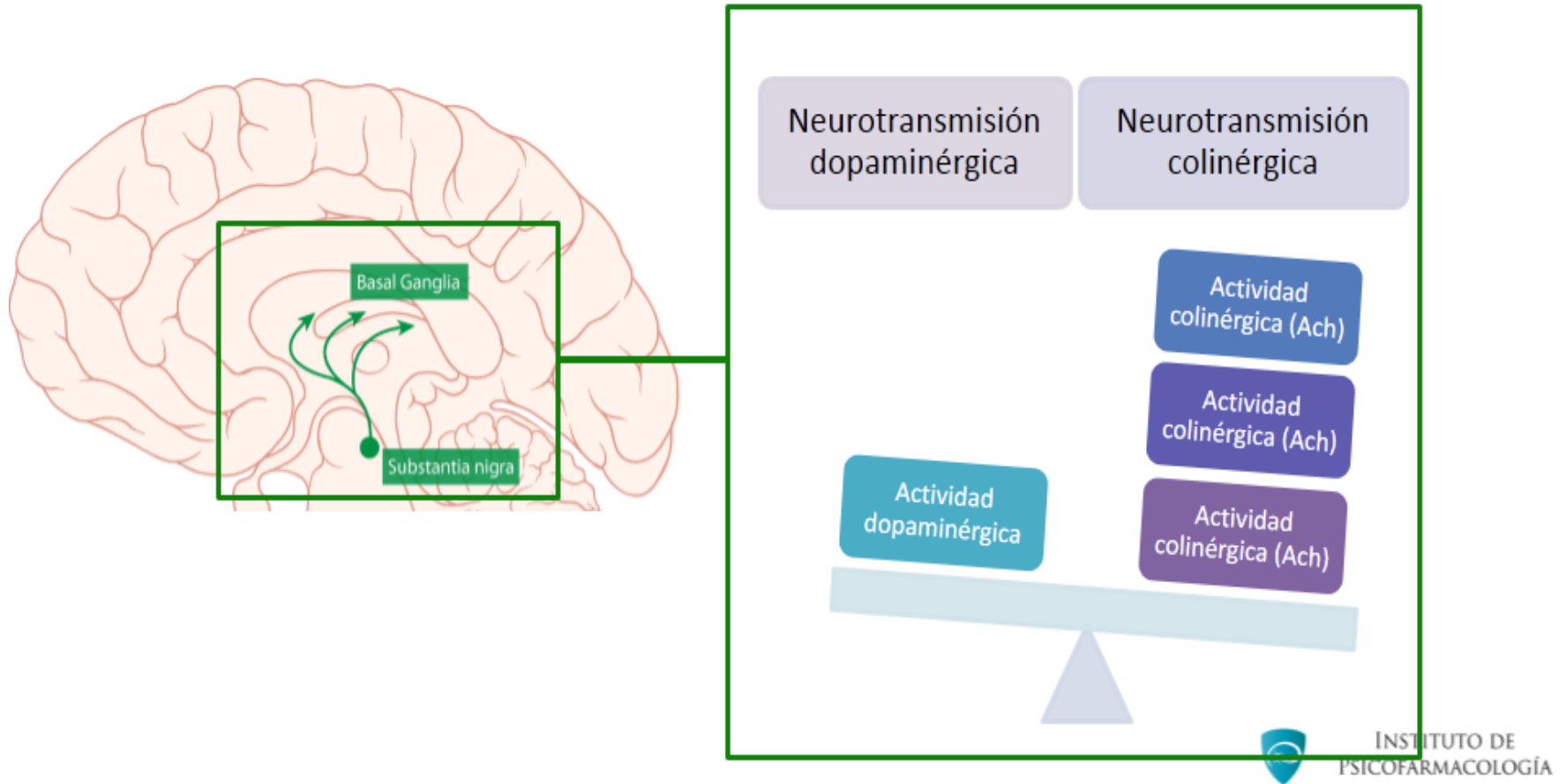
1. ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN: ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS o CLÁSICOS

- Bloquean los receptores D_2 de dopamina en las vías dopaminérgicas
- Bloquean los receptores α_1 periféricos y centrales
- Bloquean los receptores muscarínicos
- Bloquean los receptores de serotonina ($5-HT_2$)
- Bloquean los receptores de histamina H_1



SÍNTOMAS EXTRAPIRAMIDALES

Mecanismo de los síntomas extrapiramidales



Fármaco	Efecto terapéutico	Reacción adversa	Indicación Clínica
<p><u>FENOTIAZINAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>CLORPROMAZINA</u> (Largactil®) <p>V. oral y parenteral (i.m, e I.V. sólo en perfusión)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tranquilizante • Episodios maniacos • Antiemético 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación intensa • Importantes efectos anticolinérgicos • Ictericia 	<ul style="list-style-type: none"> • Urgencias conductuales
<p><u>BUTIROFENONAS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>HALOPERIDOL</u> <p>Administración parenteral I.V. lenta e i.m. V. oral (comprimidos y gotas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potente antipsicótico 	<ul style="list-style-type: none"> • Bloqueo de receptores D₂ total: <u>importantes efectos extrapiramidales</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Psicosis agudas hiperactivas (mayor eficacia sobre los síntomas positivos) • Pacientes muy excitados i.v.

2. ANTIPSIÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN: ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS

- Bloquean los receptores D_2 de dopamina (>>>> afinidad en la vía mesolímbica) y los receptores $5-HT_{2A}$ de serotonina (útil para reducir las conductas agresivas asociadas)
- Eficacia terapéutica elevada, incluso en pacientes refractarios a terapia con antipsicóticos típicos
- Son de elección en la fase de estabilización y en la prevención de recidivas
- **Mayor eficacia sobre los síntomas negativos**
- Apenas producen síntomas extrapiramidales (si aparecen lo hacen a dosis más altas que las terapéuticas)
- Mantienen los efectos adversos derivados del bloqueo de receptores H_1 , muscarínicos y α_1 (aunque menos que los clásicos)



Fármaco	Efecto terapéutico	Reacción adversa	Indicación Clínica
<p><u>CLOZAPINA</u> (Leponex®) (oral)</p> <p><u>OLANZAPINA</u> (Zyprexa®) (oral: comprimidos bucodispensables; i.m. depot)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Muy eficaz en la prevención del suicidio</u> • Antipsicótico • Buena adherencia al tratamiento terapéutico 	<ul style="list-style-type: none"> • Agranulocitosis (necesario hemograma periódico) • Miocarditis • Sedación significativa • Efectos anticolinérgicos importantes • Hipotensión ortostática • Sedación • Aumento de peso (++) • Prolongación del intervalo QT 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la esquizofrenia resistente • Tratamiento de los trastornos psicóticos en el paciente de Parkinson <p><u>Uso restringido</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Urgencias conductuales • Tratamiento de la esquizofrenia de origen temprano y • Tratamiento del episodio maníaco moderado-grave • Prevención de las recaídas en presencia de trastorno bipolar



Fármaco	Efecto terapéutico	Reacción adversa	Indicación Clínica
<u>QUETIAPINA</u>	Somnolencia	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución hemoglobina • Aumento de peso • Síntomas extrapiramidales • Alteraciones lipídicas 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la esquizofrenia • Tratamiento del trastorno bipolar
<u>RISPERIDONA</u> (Risperdal®) (oral: comprimidos bucodispensables; solución oral; i.m.: depot)	<ul style="list-style-type: none"> • Potente Antipsicótico 	<ul style="list-style-type: none"> • Efectos extrapiramidales • Cefalea • Insomnio 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la esquizofrenia • Tratamiento del episodio maníaco moderado-grave • Cuadros de psicosis en pacientes con Alzheimer (hasta un máx de 6 semanas) • En niños-adolescentes con conductas de agresividad (hasta un máx de 6 semanas)
<u>ARIPIRAZOL</u> IM DEPOT		<ul style="list-style-type: none"> • Mayor incidencia de efectos extrapiramidales, leopenia. • Lugar de inyección (dolor, eritema, induración) 	Indicado en el <u>tratamiento de mantenimiento</u> de la esquizofrenia en adultos estabilizados con la dosis oral



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

- **La relación entre la concentración plasmática y el efecto clínico es muy variable de un paciente a otro, lo que obliga a establecer una pauta posológica muy individualizada.**
- Respecto a su eliminación:
 - todos sufren biotransformación hepática, pueden dar lugar a metabolitos activos.
 - se ha descrito que durante la administración crónica puede aparecer, esporádicamente, daño hepático con colestasis



CONSIDERACIONES DE LOS ANTIPSICÓTICOS

- ✓ Se debería **empezar por un neuroléptico típico** y reservar los **neurolépticos atípicos** en pacientes que no respondan o que desarrollen efectos secundarios; así como en los pacientes que recaen a pesar de una buena adherencia al tratamiento
- ✓ En los **brotos agudos** se requieren neurolépticos potentes (antipsicóticos típicos) y en los pacientes muy excitados puede ser necesaria la **administración IV de haloperidol**
- ✓ La mayoría de los pacientes necesitará un **tratamiento prolongado**:
 - El efecto antipsicótico tarda días o semanas en aparecer
 - Para el tratamiento de mantenimiento, existen preparaciones inyectables i.m. de liberación retardada “depot” (el efecto dura varias semanas) de elección en pacientes en los que se sospeche incumplimiento
- ✓ Los antipsicóticos sólo son eficaces en alrededor del 70% de los pacientes

