

# TEMA 5: PSICOFARMACOLOGÍA DE LA PSICOSIS,

## 2ª Parte: AGENTES ANTIPSICÓTICOS

### Capítulo 11 del libro

1. Fármacos antipsicóticos convencionales.
  - I. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 como mecanismo de acción de los antipsicóticos convencionales
  - II. El dilema del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en las cuatro vías dopaminérgicas
  - III. Riesgos y beneficios del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos convencionales
  - IV. Otras propiedades farmacológicas de los agentes antipsicóticos convencionales
2. Fármacos antipsicóticos atípicos: el antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico y lo que varios fármacos antipsicóticos tienen en común:
  - I. El antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico y el control serotoninérgico de la liberación de dopamina en las 4 vías dopaminérgicas clave.
  - II. Interacciones serotonina-dopamina en la vía nigroestriada
  - III. La vía nigroestriada y la farmacología de síntomas extrapiramidales reducidos.
  - IV. La vía mesocortical y la farmacología de mejora de síntomas negativos
  - V. La vía tuberoinfundibular y la farmacología de reducción de la hiperprolactinemia
  - VI. La vía mesolímbica y la farmacología de mejora de los síntomas positivos
3. Antipsicóticos atípicos: *¿varios fármacos únicos, o una clase integrada por varios fármacos?*
  - I. Clozapina
  - II. Risperidona
  - III. Olanzapina
  - IV. Quetiapina
  - V. Ziprasidona
4. Los antipsicóticos atípicos en la práctica clínica:
  - I. Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas positivos de la esquizofrenia y los trastornos relacionados
  - II. Uso de los antipsicóticos atípicos para tratar los trastornos del estado de ánimo en la esquizofrenia y los trastornos relacionados
  - III. Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas cognitivos de la esquizofrenia y los trastornos relacionados
  - IV. Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas negativos de la esquizofrenia
  - V. Uso de los antipsicóticos atípicos para tratar la hostilidad, la agresión y el escaso control de impulsos en la esquizofrenia y los trastornos relacionados
  - VI. Polifarmacia antipsicótica y gestión de la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia
5. Otros antipsicóticos, y antipsicóticos futuros
  - I. El pasado como prólogo de los antipsicóticos futuros
  - II. Nuevos mecanismos serotoninérgicos y dopaminérgicos
  - III. Nuevos mecanismos neurotransmisores distintos de la serotonina y la dopamina en las estrategias terapéuticas de la esquizofrenia
  - IV. Futuras quimioterapias de combinación para la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

*-He cogido gráficos y alguna nota de otros libros que considero que pueden explicar bien la materia-*

### Qué no es materia de examen:

-Queda excluido el estudio del apartado “Consideraciones farmacocinéticas sobre los fármacos para antipsicóticos atípicos” (*no incluido en estos apuntes*) para la evaluación por tratarse de cuestiones específicas de farmacocinética que trascienden los objetivos docentes en esta disciplina, aunque se recomienda su lectura como aprovechamiento de formación individualizada.

-No es necesario aprender las fórmulas estructurales de los fármacos antipsicóticos atípicos –figs. 11.36, 11.38, 11.42, 11.47 del libro- aunque –como en temas anteriores- sí es preciso saber a qué grupos pertenecen los más recomendados y en qué casos se aconseja su utilización.

-Tampoco se exige como materia de examen el apdo. “Otros antipsicóticos, y antipsicóticos futuros” (*no está incluido en estos apuntes, pero su importancia en el conocimiento de la materia es destacado, el que no aparezca como materia de examen está comentado en el foro correspondiente a este tema*) relativo a la utilización de los antipsicóticos atípicos de reciente creación específicamente recomendados en clínica para la esquizofrenia, por tratarse de estudios avanzados en psicofarmacología; aunque resultaría interesante fijar la atención a lo expresamente relacionado con las expectativas futuras de desarrollo de nuevos psicofármacos antipsicóticos.

## 1. Fármacos antipsicóticos convencionales.

*Un poco de historia...*

Los primeros fármacos antipsicóticos fueron descubiertos accidentalmente en la década de 1950, cuando se observó por casualidad que un supuesto fármaco antihistamínico (la **clorpromacina**) presentaba efectos antipsicóticos al probarlo en pacientes esquizofrénicos. En realidad, la clorpromacina tiene una cierta actividad antihistamínica, pero sus acciones terapéuticas en la esquizofrenia no están mediadas por dicha propiedad.

En el proceso de prueba de la clorpromacina y otros agentes antipsicóticos se encontró que causaban **neurolepsis**:

- En los animales experimentales: se manifiesta con extrema lentitud o ausencia de movimientos motores, así como una indiferencia conductual.
- En los seres humanos: se caracteriza por retardo psicomotor, sosiego emocional e indiferencia afectiva.

Debido a ello, a veces a los antipsicóticos originarios (es decir, convencionales) se les denomina **neurolépticos**.

El bloqueo de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> como mecanismo de acción de los antipsicóticos convencionales

**La propiedad farmacológica clave de todos los neurolépticos con propiedades antipsicóticas es su capacidad para bloquear los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub>.**

Esta acción ha resultado ser la responsable no sólo de la eficacia antipsicótica de los fármacos antipsicóticos convencionales, sino también de la mayoría de sus efectos secundarios indeseables, incluyendo la neurolepsis:

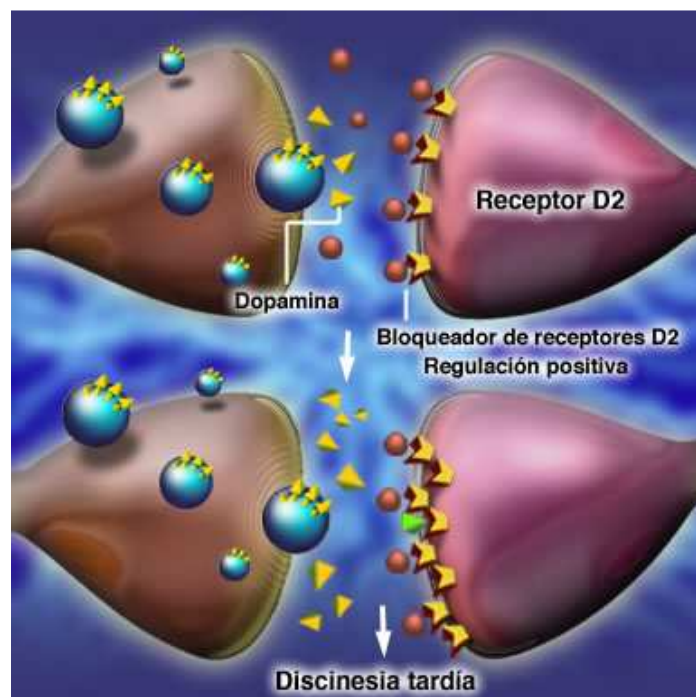
*Acción terapéutica:*

- Se deben al bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en las vía dopaminérgica mesolímbica.
- Efecto: reduce la hiperactividad en la vía dopaminérgica mesolímbica, con lo que disminuyen los síntomas positivos de los pacientes con psicosis (*ver tema anterior*).

- No hay ninguna diferencia constante en la *eficacia antipsicótica* de los distintos agentes antipsicóticos convencionales, es decir, todos los antipsicóticos convencionales reducen los síntomas psicóticos positivos *prácticamente* de la misma forma en todos los pacientes con esquizofrenia.

*Efectos secundarios:*

- *Se produce porque:* Una vez que ingieres el fármaco éste se reparte por todo el cerebro, y actúan por todos los receptores D2, bloqueándolos a todos, no sólo a los receptores D2 de la vía dopaminérgica mesolímbica.
- Se debe al bloqueo de los receptores D2 en la:
  - **Vía dopaminérgica cortical:** Es posible que en la esquizofrenia la DA en esta vía sea deficiente.
    - Se producen síntomas negativos y cognitivos o los empeora
    - Se le suele denominar “Síndrome deficitario inducido por neurolépticos” debido a que se parece mucho a los síntomas negativos producidos por la propia esquizofrenia y recuerda a la neurolepsia de los animales.
  - **Vía dopaminérgica nigroestriada:**
    - Produce trastornos motores que pueden parecerse mucho a los de la enfermedad de Parkinson. De ahí que dichos movimientos se conozcan como “Parkinsonismo inducido por fármacos”
    - Puesto que esta vía forma parte del sistema nervioso extrapiramidal, a veces estos efectos secundarios se denominan “síntomas extrapiramidales” (SEP).
    - Si el bloqueo de los receptores es de forma crónica, pueden producir un trastorno motor hiperkinético conocido como “discinesia tardía”:
      - *Síntomas.* Trastorno motor que causa:
        - Movimientos faciales linguales como masticación constante
        - Protusiones de la lengua. Una protusión es un desplazamiento de un segmento o un órgano por aumentar de volumen o empujado por otro.
        - Muecas faciales
        - Movimientos de las extremidades, que pueden ser rápidos, espasmódicos o coreiformes (baile).
      - *Causa:* Administración a largo plazo de antipsicóticos convencionales.  
Hipótesis: los receptores D2 de la vía se vuelven hipersensibles o se regulan al alza (es decir, su número se incrementa), quizás sea un intento de superar el bloqueo de dichos receptores por una inducción farmacológica.



- *Epidemiología:* Alrededor del 5% de los pacientes que tiene un tratamiento con antipsicóticos convencionales desarrollan cada año discinesia tardía (es decir el 20% cada 4 años)
  - *Reversibilidad:* Si el bloqueo de los receptores D2 se eliminan lo bastante pronto, la discinesia tardía se puede revertir. Teóricamente esta reducción apropiada del número o la sensibilidad de los receptores D2 en la vía nigroestriada una vez que se eliminan los fármacos antipsicóticos que han estado bloqueando a dichos receptores.
  - *Irreversibilidad:* Después de un tratamiento a largo plazo parece ser que los receptores D2 no pueden recuperar de nuevo la normalidad aunque se interrumpa la administración de los fármacos antipsicóticos convencionales.
- **Vía dopaminérgica tuberoinfundibular:**
- Produce un aumento de las concentraciones de prolactina en plasma, una afección denominada **hiperprolactinemia** y se asocia a afecciones como galactorrea (secreciones mamarias) y amenorrea (períodos menstruales irregulares). Por tanto la hiperprolactinemia interfiere en :
    - Fertilidad, especialmente en las mujeres
    - Huesos. Produce una desmineralización de los huesos más rápida en las mujeres menopáusicas que no reciban terapia de sustitución de estrógenos.
    - Sexualidad. Produce disfunción sexual
    - Peso. Produce ganancia de peso

#### El dilema del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en las cuatro vías dopaminérgicas

*¿Qué se debe hacer si se desea reducir la DA en las vías dopaminérgicas mesolímbicas con el fin de tratar los síntomas psicóticos positivos, que teóricamente están mediados por neuronas dopaminérgicas mesolímbicas hiperactivas, y, sin embargo, al mismo tiempo aumentar la DA en la vía dopaminérgica mesocortical para tratar los síntomas negativos y cognitivos, mientras que se mantiene el tono dopaminérgico inalterado tanto en la vía dopaminérgica nigroestriada como en la tuberoinfundibular para evitar efectos secundarios?*

-El dilema queda parcialmente resuelto con los antipsicóticos atípicos-

#### Riesgos y beneficios del tratamiento a largo plazo con antipsicóticos convencionales

- *Interrupción del fármaco:* produce una recaída de la psicosis en una proporción aproximada del 10% de los pacientes por mes, de modo que a los 6 meses de haberles interrumpido la medicación el 50% o más de los pacientes han recaído.
- *Riesgo de los pacientes:*
  - Con demasiada frecuencia los pacientes prefieren el riesgo de recaer antes que los efectos secundarios, subjetivamente inaceptables.
  - Con la toma de los fármacos existe la posibilidad de una rara complicación llamada “**Síndrome neuroléptico maligno**”, que se asocia a una rigidez muscular extrema, fiebre alta, coma e, incluso la muerte (¡Por favor! si es así ¿quién se arriesga a tomarlos?☹)

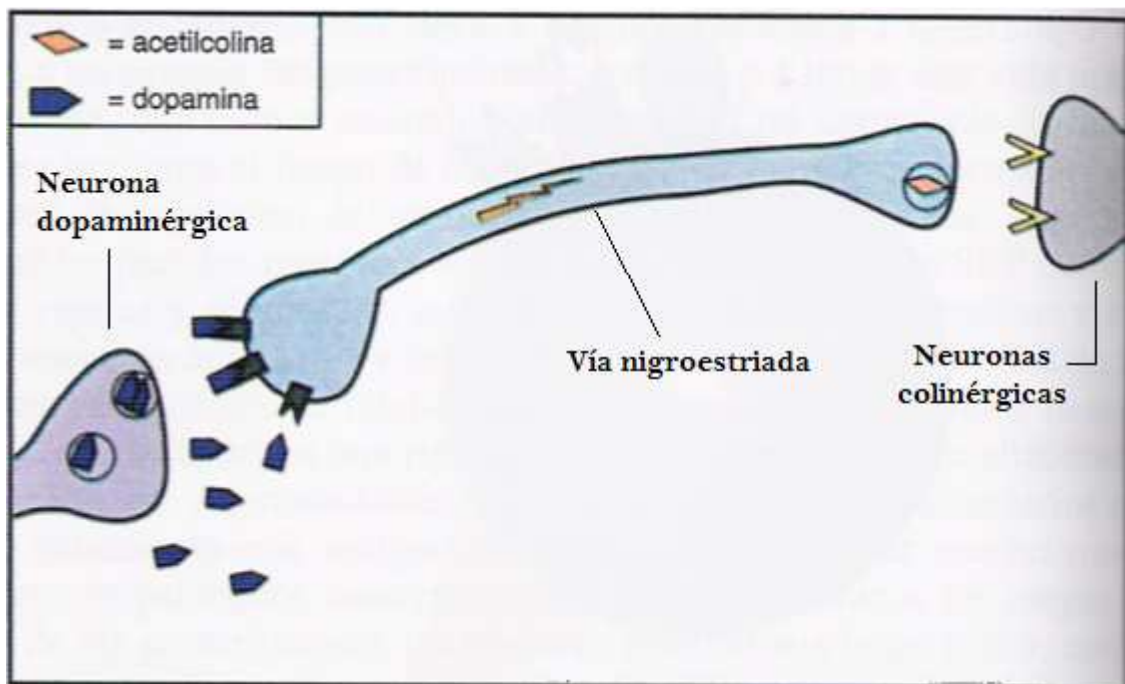
#### Otras propiedades farmacológicas de los agentes antipsicóticos convencionales

Generalmente los fármacos antipsicóticos convencionales ejercen al menos 4 acciones:

1. **Bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2**
2. **Bloqueo de los receptores muscarínicos-colinérgicos:**
  - ✓ Efectos secundarios: sequedad en la boca, somnolencia, estreñimiento y visión borrosa. Igual que los efectos secundarios que producen los ATC al bloquear este receptor.
  - ✓ Los antipsicóticos convencionales que causan más SEP son los agentes que sólo tienen propiedades anticolinérgicas débiles, mientras que los antipsicóticos convencionales causan menos SEP son los agentes que poseen propiedades anticolinérgicas más fuertes.

¿Cómo puede el bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos reducir los SEP causados por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en la vía nigroestriada?

La razón parece ser que la **DA** y la **acetilcolina** ejercen una **relación recíproca en la vía nigroestriada**: Las neuronas dopaminérgicas en la vía dopaminérgica nigroestriada establecen conexiones postsinápticas con neuronas colinérgicas



- Normalmente la DA inhibe la liberación de acetilcolina de las neuronas colinérgicas nigroestriadas postsinápticas, suprimiendo así la actividad de la acetilcolina en la zona
- Si los receptores dopaminérgicos están siendo bloqueados por un fármaco antipsicótico convencional, la DA no puede suprimir la liberación de acetilcolina y entonces la acetilcolina se vuelve demasiado activa.
- Bloqueo de la acetilcolina: se puede hacer con un agente anticolinérgico. De esta manera, los fármacos con acciones anticolinérgicas contrarrestan el exceso de actividad de acetilcolina causada por la desaparición de la inhibición de la DA cuando se bloquean los receptores dopaminérgicos.
- Esto ha conducido a la estrategia común de administrar agentes anticolinérgicos junto con los antipsicóticos convencionales para disminuir los SEP. Por desgracia, este uso concomitante no reduce la capacidad de los antipsicóticos convencionales de causar discinesia tardía.

3. **Bloqueo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$ :**

*Efecto secundario:* mareo, disminución de la presión arterial y somnolencia. Igual que los efectos secundarios que producen los ATC al bloquear este receptor

4. **Bloqueo de los receptores histamínicos (acciones antihistamínicas [H1]):**

*Efecto secundario:* ganancia de peso y somnolencia. Igual que los efectos secundarios que producen los ATC al bloquear este receptor.

Los antipsicóticos convencionales pueden diferir algo en sus perfiles de efectos secundarios, aun cuando en conjunto no difieran en sus perfiles terapéuticos. Es decir por ejemplo algunos antipsicóticos convencionales son más sedantes que otros, y algunos son más potentes que otros.

Destaca por su alta potencia como fármaco antipsicótico el **haloperidol**. En su estructura química carece de actividades antimuscarínicas y antihistamínicas potentes.



## 2. Fármacos antipsicóticos atípicos: el antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico y lo que varios fármacos antipsicóticos tienen en común

### ¿Qué es un antipsicótico atípico?

- 1) Perspectiva farmacológica: Los antipsicóticos atípicos poseen propiedades farmacológicas antagonistas 5HT<sub>2A</sub> y D<sub>2</sub>, mientras que los antipsicóticos convencionales son sólo antagonistas dopaminérgicos D<sub>2</sub>.
- 2) Efectos secundarios: Los antipsicóticos atípicos causan menos SEP que los antipsicóticos convencionales.
- 3) Efectos terapéuticos: Los antipsicóticos atípicos mejoran:
  - a. los síntomas negativos
  - b. los síntomas positivos al igual que los antipsicóticos convencionales.

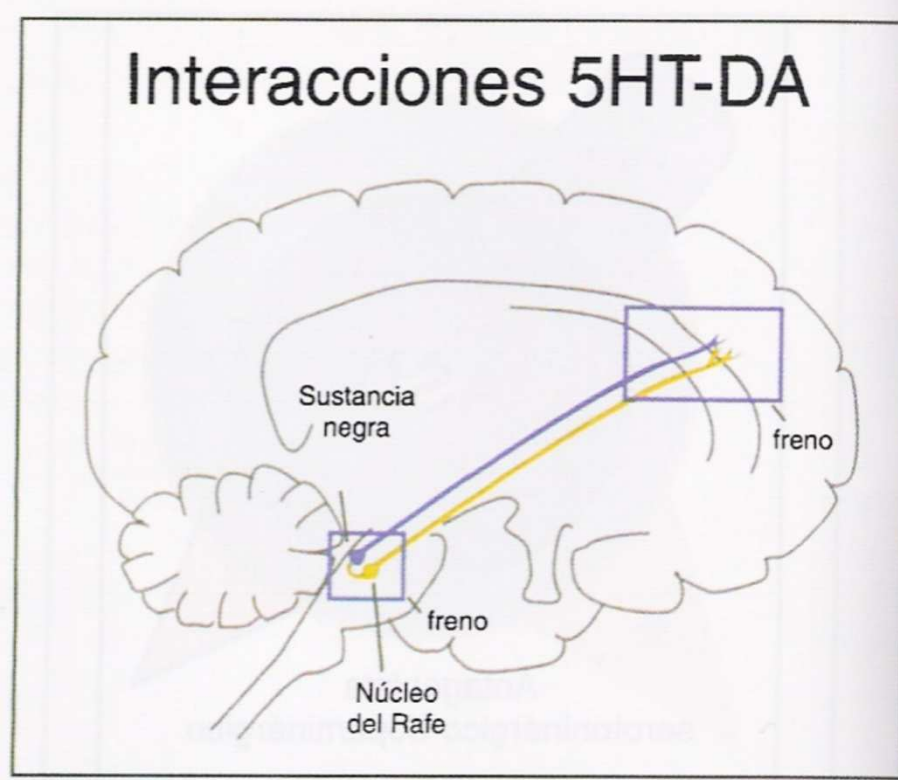
### El antagonismo serotoninérgico-dopaminérgico y el control serotoninérgico de la liberación de dopamina en las 4 vías dopaminérgicas clave.

La serotonina inhibe la liberación de la DA de los terminales axónicos dopaminérgicos en las 4 vías dopaminérgicas, pero dicha influencia es bastante distinta en cada una de las vías, porque el grado de control difieren de una vía a otra.

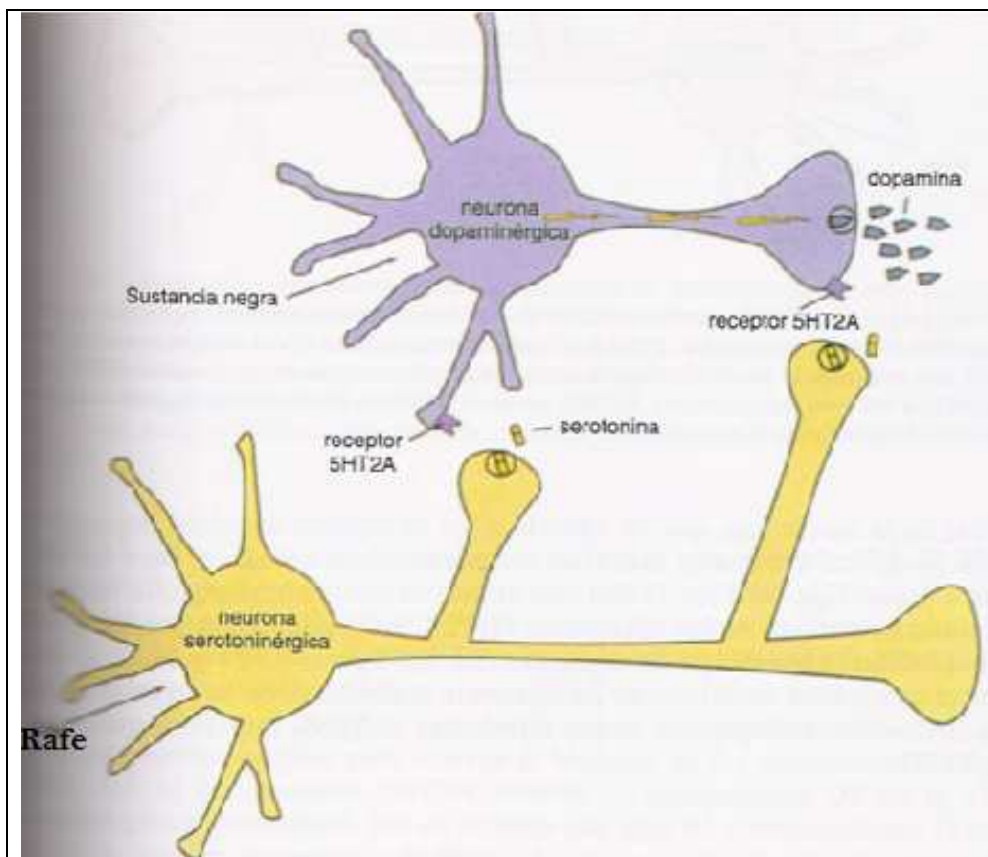
### Interacciones serotonina-dopamina en la vía nigroestriada

*Acción farmacológica*: La 5HT inhibe la liberación de DA, tanto en el nivel de los cuerpos celulares dopaminérgicos en la sustancia negra del tronco cerebral como en el nivel de los terminales axónicos de los ganglios basales y el neostriado. En ambos casos, la liberación de 5HT actúa como un “freno” sobre la liberación de DA.

*Anatomía funcional*: Las neuronas serotoninérgicas del rafe del tronco cerebral inervan a los cuerpos celulares dopaminérgicos de la sustancia negra y también se proyectan a los ganglios basales, donde los terminales axónicos serotoninérgicos se hallan muy próximos a los terminales axónicos dopaminérgicos.

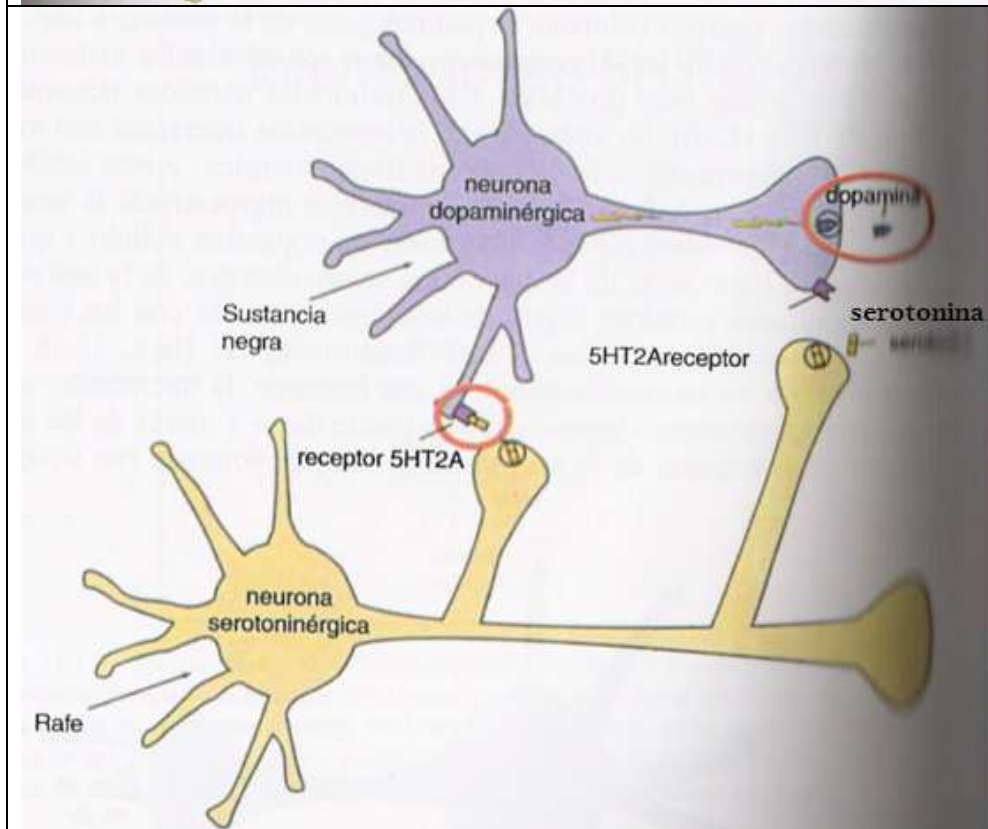


En ambas áreas, la serotonina interactúa con los receptores 5HT<sub>2A</sub> postsinápticos de la neurona dopaminérgica, y esto inhibe la liberación de DA → Así, en la vía dopaminérgica nigroestriada la 5HT ejerce un fuerte control sobre la liberación de DA debido a que se da en 2 niveles (Nivel de inervación serotoninérgica de la sustancia negra y Nivel de los terminales axónicos):



### Libерación de DA

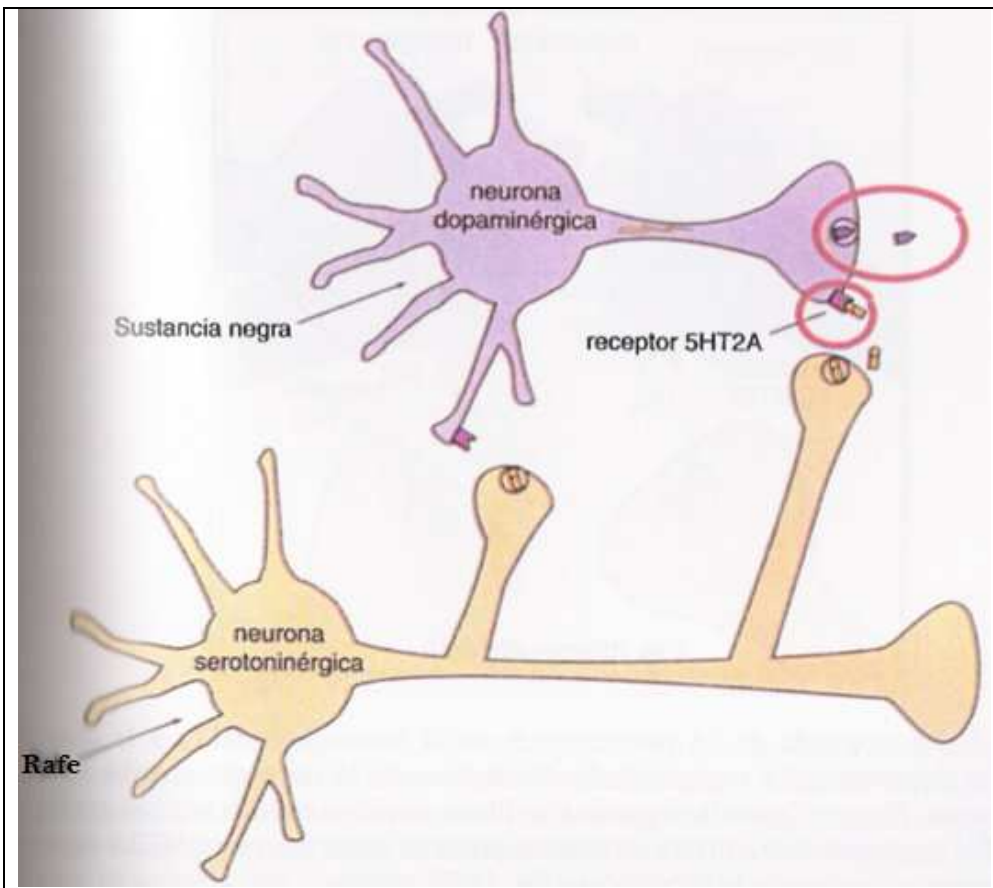
La DA se libera sin impedimento alguno de su terminal axónico en el cuerpo estriado debido a que no hay 5HT que cause la inhibición de la liberación de la DA



### Nivel de inervación serotoninérgica de la sustancia negra:

Los terminales axónicos llegan de la sinapsis del rafe con los cuerpos celulares y las dendritas de las células dopaminérgicas

La 5HT se libera de una conexión sináptica que se proyecta desde el rafe a la sustancia negra y termina en un receptor 5HT<sub>2A</sub> postsináptico (*círculo rojo inferior*). Debido a ello se inhibe la liberación de DA de su terminal axónico (*círculo rojo superior*)



**Nivel de los terminales axónicos:**

La 5HT se libera desde una proyección de la conexión sináptica de los contactos axoaxónicos (los nombres de los tipos de sinápsis se denominan según las zonas de las neuronas que se pongan en contacto, en este caso es axón-axón)



O mediante neurotransmisión por volumen o difusión (neurotransmisión no sináptica). El neurotransmisor enviado por una neurona se desparrama más allá de la sinapsis, a sitios distantes de ella, pudiendo estimular receptores compatibles en el radio de difusión del neurotransmisor. El sistema de neurotransmisión se puede describir, el cerebro se concibe como un caldo o sopa de neurotransmisores.

**La vía nigroestriada y la farmacología de síntomas extrapiramidales reducidos.**

Puesto que la estimulación de los receptores 5HT<sub>2A</sub> inhibe la liberación de DA entonces **¿El bloqueo de los receptores 5HT<sub>2A</sub> favorece la liberación de DA? Sí.**

Cuando la liberación de DA resulta potenciada por un antipsicótico atípico a través del bloqueo de los receptores 5HT<sub>2A</sub>, esto permite que la DA extra compita con el antipsicótico atípico para revertir el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub>:

- Así el antagonismo 5HT<sub>2A</sub> revierte el antagonismo D<sub>2</sub> en la vía dopaminérgica nigroestriada.
- Se da reducción o la eliminación de los SEP y de la discinesia tardía, dado que existe una reducción del bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> en esta vía.
- Las propiedades **antagonistas serotonérgicos-dopaminérgicas (ASD)** de todos los antipsicóticos atípicos explotan esta capacidad del antagonismo 5HT<sub>2A</sub> de desempeñar el papel de



una especie de “tira y afloja” en relación al antagonismo D<sub>2</sub>, causando la liberación de DA, que a su vez mitiga o revierte el antagonismo D<sub>2</sub>.

### ¿Con los antipsicóticos cuál de las 2 alternativas -antagonismo D<sub>2</sub> o estimulación dopaminérgica- vence a la otra?

- *Dependerá del fármaco:* para los antipsicóticos convencionales vence siempre el antagonismo D<sub>2</sub>
- *Dependerá de las dosis:* el antagonismo D<sub>2</sub> es más probable que venza si se encuentra en dosis muy altas en los antipsicóticos atípicos.
- *Dependerá de la vía del cerebro:* en la vía dopaminérgica nigroestriada los pacientes esquizofrénicos, los antipsicóticos atípicos se unen a *menos* receptores D<sub>2</sub> en los ganglios basales que los antipsicóticos convencionales con eficacias antipsicóticas comparables.
  - Un 90% de los receptores D<sub>2</sub> se bloquean cuando el paciente toma una dosis antipsicótica de un antipsicótico convencional.
  - Con un antipsicótico atípico se bloquean menos del 70%-80%. Esto sitúa el umbral de bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> por debajo del nivel necesario para producir SEP en muchos pacientes.

### La vía mesocortical y la farmacología de mejora de síntomas negativos

¡Ojo! Hay que tener en cuenta que...

Hay mayor efecto de liberación de DA si se produce el bloqueo de muchos receptores 5HT<sub>2A</sub> que si el bloqueo es de unos pocos receptores 5HT<sub>2A</sub>.

- Equilibrio receptores 5HT<sub>2A</sub>-D<sub>2</sub>:
  - En la vía dopaminérgica mesocortical predominan los receptores 5HT<sub>2A</sub> sobre los receptores D<sub>2</sub>
    - Los antipsicóticos atípicos con propiedades ASD tienen un efecto más profundo en el bloqueo de los receptores corticales 5HT<sub>2A</sub> densamente poblados que en el bloqueo de los receptores D<sub>2</sub> escasamente poblados → Gran liberación de DA
    - La liberación de DA vence de nuevo sobre el bloqueo de la DA en el “tira y afloja” mesocortical
  - En la vía nigroestriada predominan los receptores D<sub>2</sub>
- Déficit de DA en la vía dopaminérgica mesocortical:
  - produce : síntomas negativos y déficit del funcionamiento cognitivo
  - Los antipsicóticos atípicos:
    - Producen un bloqueo casi completo de los receptores 5HT<sub>2A</sub> en la corteza
    - Mejoran los síntomas negativos

### La vía tuberoinfundibular y la farmacología de reducción de la hiperprolactinemia

El antagonismo 5HT<sub>2A</sub> puede revertir el antagonismo D<sub>2</sub> en la vía tuberoinfundibular.

Existe una relación antagónica y recíproca entre la 5HT y la DA en el control de la secreción de prolactina de las células lactotróficas de la pituitaria:

- La DA inhibe la liberación de prolactina al estimular los receptores D<sub>2</sub>
- La 5HT favorece la liberación de prolactina al estimular los receptores 5HT<sub>2A</sub>

Uso de fármacos:

- Antipsicótico convencional: Receptores D<sub>2</sub> son bloqueados → Aumento de la prolactina
- Antipsicótico atípico: se da simultáneamente
  - inhibición de receptores 5HT<sub>2A</sub>
  - receptores D<sub>2</sub> bloqueados

→ Resultado: Reducción de la prolactina en la mayoría de los casos. No todos los fármacos los reducen en la misma medida, y algunos de ellos no la reducen en absoluto

El antagonismo 5HT<sub>2A</sub> no revierte el antagonismo D<sub>2</sub> (afortunadamente)

Si el antagonismo 5HT<sub>2A</sub> revierte los efectos del antagonismo D<sub>2</sub> en varias vías dopaminérgicas, entonces ¿por qué no revierte las acciones antipsicóticas del bloqueo D<sub>2</sub> en la vía dopaminérgica mesolímbica?

Porque el antagonismo por parte de la 5HT sobre los efectos de la DA en esta vía no es lo bastante fuerte como para causar la reversión de los receptores D<sub>2</sub> por parte de los antipsicóticos atípicos o para reducir las acciones de los antipsicóticos atípicos sobre los síntomas positivos de la psicosis.

- Mejoran los síntomas positivos de la psicosis (¡qué bien! 😊)

### Antipsicóticos atípicos: ¿varios fármacos únicos, o una clase integrada por varios fármacos?

*Actividad farmacológica:*

- Presentan algunas de las más complejas mezclas de propiedades farmacológicas de la psicofarmacología.
- No hay 2 agentes que tengan propiedades exactamente idénticas, por lo que todos ellos poseen propiedades clínicas diferenciadas.
- Los antipsicóticos atípicos no son simplemente **antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos (ASD)**. También tienen otras propiedades :
  - Interactúan con diversidad de subtipos de receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos (p.ej; D<sub>1</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, 5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, 5HT<sub>7</sub>)
  - Acciones en otros múltiples receptores (p.ej.; *receptores noradrenérgicos α<sub>1</sub> y α<sub>2</sub>, los receptores colinérgicos muscarínicos y los receptores de histamina H<sub>1</sub>, además de las bombas de recaptación tanto de 5HT como NE*)
- Entre las propiedades adicionales favorables se incluyen la capacidad de mejorar los síntomas negativos en los pacientes esquizofrénicos mejor de lo que pueden hacerlo los antipsicóticos convencionales; la capacidad de causar un escaso o nulo incremento de los niveles de prolactina, la capacidad de mejorar los síntomas positivos en los pacientes esquizofrénicos resistentes a los antipsicóticos convencionales; la capacidad de mejorar el estado de ánimo y reducir el suicidio no sólo en pacientes con esquizofrenia, sino también en pacientes bipolares en las fases maníacas, mixtas y depresivas de su enfermedad. Las propiedades clínicas adicionales desfavorables de los antipsicóticos atípicos pueden incluir ganancia de peso, sedación, ataques convulsivos o agranulocitosis.
- **Sinergia:** ¿son los antipsicóticos atípicos con múltiples mecanismos terapéuticos mejores que aquellos que poseen menos mecanismos terapéuticos? Sí, con múltiples mecanismos la eficacia de los antipsicóticos atípicos está mejorada.
  - Después de la época de la creación de los ASD, se desarrolló el concepto de que, como mínimo, se debería combinar el antagonismo 5HT<sub>2A</sub> con antagonismo D<sub>2</sub>, para conseguir un antipsicótico más eficaz y tolerado, es decir, un antipsicótico atípico.
  - Existe una propuesta de que se puede obtener una eficacia aún mayor con una nueva mezcla de propiedades farmacológicas, especialmente para la esquizofrenia refractaria al tratamiento y para tratar las adicionales dimensiones sintomáticas de la esquizofrenia aparte de los síntomas positivos y negativos, como los síntomas relacionados con el estado de ánimo y la cognición.

*Uso clínico:*

Actualmente, el mejor antipsicótico atípico para un paciente individual se suele descubrir por ensayo y error.

*Antipsicóticos atípicos más destacados:*

Clozapina  
Risperidona  
Olanzapina  
Quetiapina  
Ziprasidona

## Clozapina

- *Historia:* Se considera el prototipo de los antipsicóticos atípicos, ya que fue el primero en que se observó que tenía muy pocos efectos secundarios extrapiramidales, cuando no ninguno, no causaba discinesia tardía y elevaba los niveles de prolactina.
- *Estructura química:* Está muy relacionada con otros 4 antipsicóticos (olanzapina, quetiapina, loxapina y zotepina). Curiosamente, los 5 son también ASD, pero no todos ellos parecen ser antipsicóticos atípicos (así por ejemplo, la loxapina es un antipsicótico convencional, y la zotepina aún está pendiente de clasificación). Por otra parte, las propiedades clínicas y las características farmacológicas varían considerablemente entre los que son claramente atípicos (es decir, la clozapina, la olanzapina, y la quetiapina).
- *Propiedades:*
  - Presenta uno de los repertorios más complejos de la psicofarmacología. Sus propiedades de unión varían enormemente en función de la técnica y de la especie, y de un laboratorio a otro.
  - Es el único antipsicótico atípico que se reconoce como particularmente eficaz cuando han fracasado los agentes antipsicóticos convencionales.
  - Aunque ocasionalmente los pacientes pueden experimentar un “despertar”, caracterizado por el retorno a un nivel casi normal de funcionamiento cognitivo, interpersonal y profesional, y no sólo una mejora significativa de los síntomas positivos de la psicosis, por desgracia se trata de un acontecimiento bastante raro.
- *Efectos secundarios:*
  - Es el único fármaco antipsicótico asociado al riesgo de una complicación peligrosa, y ocasionalmente fatal, llamada **agranulocitosis**, que se da entre el 0.5 y el 2% de los pacientes. Debido a ello, los pacientes deben controlar sus recuentos sanguíneos semanalmente durante los primeros 6 meses de tratamiento y luego cada 2 semanas mientras dure dicho tratamiento.
  - Existe un riesgo de ataques convulsivos, especialmente a dosis elevadas.
  - Es sedante
  - Se asocia al mayor grado de ganancia de peso entre todos los antipsicóticos.
  - Es el agente con más eficacia, pero también con más efectos secundarios.
- *Tratamiento:*
  - En vista de la proporción riesgos/beneficios, en general no se considera a ésta un agente de primera línea para el tratamiento de la psicosis, sino sólo una opción a tener en cuenta cuando han fallado varios otros agentes.
  - Es especialmente útil:
    - Para sofocar la violencia y la agresión en pacientes difíciles.
    - Puede reducir los índices de suicidio en la esquizofrenia.
    - Puede reducir también la gravedad de la discinesia tardía, especialmente en los períodos largos del tratamiento.

## Risperidona

- *Estructura química:* sencilla
- *Propiedades:*
  - Resulta especialmente atípica a dosis bajas, pero en dosis elevadas puede volverse más “convencional”, y si la dosis resulta demasiado alta puede darse SEP.
  - Agente sumamente eficaz para los síntomas positivos de la esquizofrenia
  - Mejora los síntomas negativos de la esquizofrenia mejor que los antipsicóticos convencionales.
  - Mejora del funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia y demencias (ejemplo Alzheimer).
  - Mejora el estado de ánimo en la esquizofrenia y en las fases tanto maníacas como depresivas del trastorno bipolar.
- *Tratamiento:*
  - Se usa en la esquizofrenia en dosis moderadas.

- Para afecciones en las que en el pasado se utilizaban dosis bajas de antipsicóticos convencionales.
- *Efectos secundarios:*
  - Eleva los niveles de prolactina en la misma medida que los antipsicóticos convencionales, incluso a dosis bajas.
  - Incidencia muy baja de discinesia tardía con su uso a largo plazo
  - Ganancia de peso: puede deberse a que la risperidona no bloquea los receptores histamínicos H1.

## Olanzapina

- *Estructura química:* similar a la clozapina.
- *Propiedades:*
  - Es muy potente (más que la clozapina).
  - Carece de SEP, no sólo a dosis moderadas, sino usualmente incluso a dosis altas.
  - Muy eficaz en los síntomas positivos de la esquizofrenia
  - Mejora de síntomas negativos mejor que los antipsicóticos convencionales.
  - Mejora el estado de ánimo en la esquizofrenia, en las fases maníacas y depresivas del trastorno bipolar.
  - Se sugiere que pueden mejorar el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia y en la demencia.
- *Tratamiento:*
  - Tiende a utilizarse en algunos de los casos más difíciles de esquizofrenia, trastorno bipolar y otros tipos de psicosis en los que se desea un buen control de la psicosis sin que se produzcan SEP, pero, a la vez, se requiere un tratamiento agresivo.
  - Puede resultar muy caro.
  - Mejora cuando fracasan los antipsicóticos convencionales, aunque no tanto como mejoraría con la clozapina.
  - Puede ser un tratamiento de 1ª línea para el trastorno bipolar.
- *Efectos secundarios:*
  - Carece de las extremas propiedades sedantes de la clozapina, pero resulta algo sedante.
  - Ganancia de peso
  - No suele elevar los niveles de prolactina.
  - Muy baja incidencia en discinesia tardía con su uso a largo plazo

## Quetiapina

- *Estructura química:* afín a la clozapina.
- *Propiedades:*
  - Es muy atípica en el hecho de que prácticamente no causa ningún SEP a ninguna dosis, ni tampoco eleva los niveles de prolactina.
  - Eficaz para los síntomas positivos de la esquizofrenia.
  - Mejora de los síntomas negativos de la esquizofrenia.
  - Mejora del estado de ánimo en la esquizofrenia y en las fases maníacas y depresivas del trastorno bipolar.
  - Mejora el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia, así como la demencia.
- *Efectos secundarios:*
  - Pocos efectos secundarios extrapiramidales.
  - Ganancia de peso.
  - Inhibición específica de la biosíntesis del colesterol en el cristalino de algunos animales, donde puede causar cataratas, pero no se ha documentado que haga lo mismo en los humanos.
- *Tratamiento:*
  - Antipsicótico preferido para los pacientes con Parkinson y psicosis.
  - Útil en la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otros tipos de psicosis.
  - Los pacientes mejoran cuando fracasan los antipsicóticos convencionales, aunque probablemente no tanto como lo harían con la clozapina.

## Ziprasidona

- *Estructura química*: novedosa (en comparación con el resto de antipsicóticos atípicos).
- *Propiedades*:
  - Es un antipsicótico atípico: presenta pocos SEP y produce poco o ningún aumento de los niveles de prolactina.
  - Es el único antipsicótico atípico que es antagonista 5HT1D, agonista 5HT1A y también inhibe la recaptación tanto de serotonina como de norepinefrina.
  - Las acciones antidepresivas se están probando activamente en la esquizofrenia y el trastorno bipolar para determinar si las características farmacológicas teóricamente ventajosas de la ziprasidona se demostrarán en las comparaciones directas con otros agentes antipsicóticos atípicos.
- *Tratamiento*:
  - Los pacientes mejoran cuando fracasan los antipsicóticos convencionales, aunque probablemente no tanto como lo harían con la clozapina.
  - Muy eficaz para la mejora de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.
  - Mejora del funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia y demencia.
- *Efectos secundarios*:
  - Parece mostrar muy poca tendencia, o ninguna en absoluto, a causar ganancia de peso.

## Los antipsicóticos atípicos en la práctica clínica:

Los antipsicóticos atípicos siguen siendo relativamente nuevos, en particular, algunos de los miembros de esta clase:

- *La información sobre nuevos fármacos* está disponible en un primer momento a partir de los ensayos clínicos y luego se modifica en función de las observaciones en la práctica clínica, y los antipsicóticos atípicos no son una excepción.
- La práctica clínica ha confirmado que los 3 antipsicóticos atípicos (**risperidona, olanzapina y quetiapina**) son aplicables a pacientes con una amplia variedad de trastornos psicóticos. El más reciente es la **ziprasidona**, y se sabe menos sobre él.
- Tratamiento más común:

- **Antipsicóticos de 1ª línea**: risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona
- **Antipsicóticos de 2ª línea**: clozapina y los antipsicóticos convencionales

Hay 4 hallazgos favorables importantes en el uso de antipsicóticos atípicos:

- 1) *Producen menos SEP* que los antipsicóticos convencionales, y, a menudo, básicamente no causan SEP alguno
- 2) *Reducen los síntomas negativos de la esquizofrenia* mejor que los antipsicóticos convencionales, pero esto puede deberse tanto a que no empeoran las cosas como a que realmente reduzcan los síntomas negativos. La magnitud de este efecto no es tan sólida como los efectos en los SEP.
- 3) *Reducen los síntomas afectivos* en la esquizofrenia y en los trastornos relacionados como la depresión resistente al tratamiento y en el trastorno bipolar, donde los efectos del tratamiento parecen ser bastante sólidos.
- 4) Posiblemente pueden *reducir los síntomas cognitivos* en la esquizofrenia y en los trastornos relacionados como la enfermedad de Alzheimer.

*¿Existen diferencias en la experiencia a largo plazo en la práctica clínica en comparación con los ensayos clínicos?*

→ Sí.

No todo lo que sugieren los ensayos clínicos controlados, realizados con poblaciones limitadas de pacientes sometidos a estudios en situaciones ideales, resulta aplicable en el mundo real de la práctica clínica.

Argumentos:

- 1) Diferentes antipsicóticos atípicos pueden tener efectos clínicamente diversos en distintos pacientes, a diferencia de los antipsicóticos convencionales, que por lo general presentan los mismos efectos clínicos en diferentes pacientes. Así, es posible que los efectos clínicos medios en las pruebas clínicas no constituyan el mejor indicador del abanico de respuestas clínicas posibles para los pacientes individuales.



- 2) Las dosis óptimas sugeridas por los ensayos clínicos a menudo no coinciden con las dosis óptimas utilizadas en la práctica clínica, resultando demasiado elevadas para algunos fármacos y demasiado bajas para otros.
- 3) Es posible que los antipsicóticos no funcionen tan rápido como los antipsicóticos convencionales en los pacientes extremadamente psicóticos, agresivos o agitados que requieran sedación y un fármaco cuya acción se inicie al cabo de unos minutos; para tales pacientes, los antipsicóticos convencionales o las benzodiacepinas sedantes pueden resultar útiles como coadyuvantes o sustitutivos.
- 4) En los entornos clínicos muchos pacientes reciben dos fármacos antipsicóticos; a veces ello resulta racional y justificado, pero con frecuencia no es el caso (☹ *¡pues vaya con esas prescripciones!*)

## Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas positivos de la esquizofrenia y los trastornos relacionados

Aunque la utilidad de los antipsicóticos atípicos está mejor documentada para los síntomas positivos de la esquizofrenia, numerosos estudios están revelando la utilidad de estos agentes en el **tratamiento de los síntomas positivos asociados a varios otros trastornos**, remplazando en gran medida a los antipsicóticos convencionales para el tratamiento de los síntomas psicóticos positivos excepto en unas pocas situaciones clínicas específicas → Los antipsicóticos atípicos se han convertido en tratamientos de primera línea, tanto para episodios agudos como de mantenimiento, para los síntomas positivos de la psicosis, no sólo en la esquizofrenia, sino también en:

- las fases maníaca aguda y mixta maníaco-depresiva del trastorno bipolar
- la psicosis depresiva y el trastorno esquizoafectivo
- la psicosis asociada a alteraciones del comportamiento en trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y otras psicosis orgánicas
- los trastornos psicóticos en niños y adolescentes.

Situaciones en las que **continúa el uso de antipsicóticos convencionales**:

- Cuando se da un entorno especialmente agudo en un paciente que no coopera, donde puede resultar preferible no sólo un fármaco con una acción de inicio rápido, sino también una formulación de posología intramuscular. En la práctica, esto puede significar la utilización de benzodiacepinas sedantes además de algunos de los antiguos antipsicóticos convencionales disponibles para su administración intramuscular, como el **haloperidol** y la **loxapina**.
- Pacientes que no cumplen las pautas de tratamiento, que pueden requerir inyecciones mensuales de un **antipsicótico depot** (*se refiere a la administración de un fármaco en suspensión inyectable (viales, ampollas); es decir, que no se ingiere sino que se inyecta. La inyección del producto puede ser subcutánea o intramuscular (excepcionalmente, intravenosa)*). Todavía no hay ningún antipsicótico atípico disponible para su administración depot. Como alternativa, la mayoría de los clínicos generalmente prueban varios antipsicóticos atípicos distintos antes de recurrir a probar la clozapina, los antipsicóticos convencionales o varias terapias de combinación de antipsicóticos atípicos con otros agentes.

**Tratamiento de segunda y tercera línea** para síntomas positivos de la psicosis: **clozapina**, polifarmacia y combinados.

## Uso de los antipsicóticos atípicos para tratar los trastornos del estado de ánimo en la esquizofrenia y los trastornos relacionados

Los profundos efectos estabilizadores del estado de ánimo de los fármacos antipsicóticos atípicos se observaron una vez documentados sus efectos antipsicóticos.

Lo más espectacular es el impresionante efecto que los antipsicóticos atípicos están demostrando tener en el tratamiento del trastorno bipolar:

- El efecto mejor documentado de dichos fármacos consiste en reducir los síntomas psicóticos en la fase maníaca aguda del trastorno bipolar
- Estabilizan el estado de ánimo:

- Ayudan en algunos de los casos más difíciles: *ejemplo* ciclos rápidos y estados maníaco-depresivos simultáneos mixtos que a menudo no responden a los estabilizadores del estado de ánimo y empeoran con los antidepresivos.
- Ayudan en la terapia de mantenimiento.
- Reducen la necesidad de los estabilizadores del estado de ánimo administrados de forma concomitante.

Tratamiento de los antipsicóticos atípicos relacionado con síntomas de depresión y ansiedad:

- Los síntomas afectivos de la depresión están asociados a numerosas afecciones además del trastorno depresivo mayor, incluyendo los síntomas afectivos y de ansiedad en la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, los estados bipolares maníacos/depresivos/mixtos/de ciclos rápidos, los trastornos afectivos orgánicos, la depresión psicótica, los trastornos afectivos de la infancia y la adolescencia, los trastornos afectivos resistentes al tratamiento, y muchos más.
- Tienen un amplio uso para el tratamiento de aquellos síntomas de depresión y ansiedad en la esquizofrenia que resultan problemáticos aunque no lo suficientemente graves para alcanzar el umbral diagnóstico de un episodio depresivo mayor o un trastorno de ansiedad; en esos casos los antipsicóticos se utilizan no sólo para reducir dichos síntomas, sino con la esperanza de reducir también los índices de suicidios, que tan elevados resultan en la esquizofrenia.
- Pueden ser útiles tratamientos coadyuvantes de los antidepresivos para el trastorno bipolar en pacientes no psicóticos cuando han fracasado varios otros antidepresivos.

### Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas cognitivos de la esquizofrenia y los trastornos relacionados

Los antipsicóticos atípicos pueden mejorar la cognición en varios trastornos:

- Lo hacen independientemente de su capacidad para reducir los síntomas positivos de la psicosis.
- En la esquizofrenia: puede haber mejoras en la fluidez verbal, el aprendizaje en serie y el funcionamiento ejecutivo. La gravedad de los síntomas cognitivos se corresponde con el pronóstico a largo plazo de la esquizofrenia.
- En la enfermedad de Alzheimer: puede haber mejoras en la memoria y en el comportamiento, que podrían resultar aditivas, o incluso sinérgicas, con la mejora obtenida por medio de un tratamiento concomitante con otros tipos de potenciadores cognitivos, como los **inhibidores de la colinesterasa**.

### Uso de los antipsicóticos atípicos para los síntomas negativos de la esquizofrenia

*Propiedades* de los síntomas negativos en la esquizofrenia:

- Se cree que los síntomas negativos de la esquizofrenia constituyen un rasgo particularmente único, aunque ciertos aspectos de dichos síntomas pueden coincidir en parte con síntomas que no son únicos de la propia esquizofrenia
- El resultado a largo plazo de la esquizofrenia se halla más estrechamente relacionado con la gravedad de los síntomas negativos que con la gravedad de los síntomas positivos → Cualquier mejora en los síntomas negativos que se puede obtener por medio del tratamiento con antipsicóticos atípicos resulta de gran importancia

Hay 2 *métodos* para mejorar los síntomas negativos a corto plazo:

- Los síntomas negativos secundarios a los antipsicóticos convencionales se pueden reducir inmediatamente sustituyéndolos por antipsicóticos atípicos.
- Los antipsicóticos atípicos realmente mejoran los síntomas negativos (Ejemplo, *en la olanzapina y la risperidona ya se ha documentado una mayor mejoría de los síntomas negativos que en los antipsicóticos convencionales*).

## Uso de los antipsicóticos atípicos para tratar la hostilidad, la agresión y el escaso control de impulsos en la esquizofrenia y los trastornos relacionados

En relación a la esquizofrenia, hay una **amplia franja de trastornos psiquiátricos relacionados**, y que no están necesariamente ligados a la psicosis:

- Los pacientes con esquizofrenia pueden **mostrarse hostiles y agresivos** consigo mismos, con el personal, con la familia y con la propiedad → Esto puede adoptar la forma de intentos de suicidio, automutilación, escaso control de impulsos, abuso de drogas, agresión verbal, agresión física, y/o conducta amenazadora
- Es posible que no se correlacione directamente con los síntomas positivos.
- Los problemas suelen constituir una dimensión sintomática en muchos trastornos psiquiátricos además de la esquizofrenia, incluyendo numerosos trastornos:
  - De la infancia y la adolescencia: como el trastorno conductual, el trastorno oposicional desafiante, el autismo, el retraso mental y el trastorno de hiperactividad por déficit de atención
  - De la personalidad: el trastorno borderline
  - Los trastornos bipolares
  - Diversos tipos de trastornos orgánicos y daños cerebrales, incluyendo los traumatismos craneales, las apoplejías y la enfermedad de Alzheimer.
- Tanto los antipsicóticos convencionales como los atípicos reducen dichos síntomas, pero existen muchos más estudios sobre la hostilidad y la agresión en las enfermedades psicóticas que en las no psicóticas.

RESUMEN (últimos apartado de los apuntes) de la farmacia de los antipsicóticos atípicos					
Tratamiento					
Síntomas	1ª línea		2ª línea	3ª línea	Casos excepcionales
Positivos	ASD		D2 C	Polifarmacia Combinados	En caso de emergencia: D2 y BZ
					Pacientes que no cumplen pautas (depot) de tratamiento: Inyecciones mensuales de D2
Afectivos	Trastorno bipolar	Esquizofrenia y otros	C	No se han descrito	Ideas de suicidio: ASD
	EEA Li ASD	ASD	Casos resistentes al tratamiento de depresión unipolar no psicótica: ISRS+ASD		
Cognitivos	Pacientes esquizofrénicos y pacientes con Alzheimer ASD		Potencia acciones de los inhibidores de la ICE Útil para interrumpir cualquier medicación anticolinérgica		
Negativos	Causados por Esquizofrenia	Por D2	Causados por Esquizofrenia	No se han descrito	
	ASD	R O	Qu Zi		
Agresivos	ASD		C BZ D2	No se han descrito	En caso de emergencia: BZ D2

*Nota:* **ASD** es equivalente a antipsicótico atípico en este cuadro resumen y **D2** a antipsicótico convencional por ser una de las propiedades más destacadas de estos fármacos.

**BZ** corresponde a benzodiazepinas; **C** a clozapina; **EEA** a estabilizador del estado de ánimo; **Li** a Litio; **ICE** a colinesterasa; **O** a olazapina; **R** a risperidona ; **Qu** a Quetiapina ; **Zi** a ziprasidona (una manera de abreviar)

## Polifarmacia antipsicótica y gestión de la resistencia al tratamiento en la esquizofrenia

### Respuesta al tratamiento:

- Los pacientes esquizofrénicos *normalmente responden al tratamiento* con un solo fármaco antipsicótico, sea convencional o atípico, mejorando sus síntomas positivos al menos en un 30% o 40% al cabo de un mes o dos de tratamiento.
- Si no se observa un efecto después de una prueba con el primer agente antipsicótico, la mayoría de los clínicos cambian a otro fármaco antipsicótico atípico.
- Cuando se pasa de un antipsicótico atípico a otro:
  - Con frecuencia suele ser prudente utilizar la **sustitución gradual**, es decir, disminuir la dosis del primer fármaco a la vez que se aumenta la dosis del segundo. Esto lleva a una administración transitoria de ambos fármacos, pero se justifica con el fin de reducir los efectos secundarios y el riesgo de un rebote de los síntomas, además de acelerar la administración del segundo fármaco.
  - Es posible **quedar atrapado en la sustitución gradual**, es decir, mientras se realiza el cambio, el paciente puede experimentar una mejora en plena sustitución gradual, y el clínico puede decidir continuar con ambos fármacos en lugar de completar el cambio
    - Este tipo de **polifarmacia no está justificada**, ya que las actuales directrices de tratamiento (*p.e. las de la APA, Asociación Psiquiátrica Americana*) recomiendan que sólo después de varios fracasos con monoterapias secuenciales, incluyendo la posibilidad de la clozapina y los antipsicóticos convencionales, se debería administrar la polifarmacia con dos antipsicóticos a largo plazo.
    - *¿Es esta una opción terapéutica viable para los pacientes resistentes al tratamiento, o una muestra irracional del uso de los fármacos?*
      - La utilización de dos fármacos antipsicóticos parece ser uno de los fenómenos más practicados y menos investigados de la psicofarmacología clínica.
      - Ocasionalmente podría resultar útil combinar dos agentes cuando ningún agente por sí solo resulta eficaz.
      - Aunque los pacientes deprimidos se recuperan con frecuencia, los pacientes esquizofrénicos raramente alcanzan el bienestar independientemente del fármaco o de la combinación de fármacos que se les administre.
      - Las actuales pautas de tratamiento sugieren que el mantenimiento de los pacientes con 2 antipsicóticos o, incluso, con dosis muy elevadas de antipsicóticos atípicos se debería llevar a cabo con moderación y cuando falla todo lo demás, y sólo cuando se ha demostrado claramente que resulta beneficioso.
- **Uso de antipsicóticos convencionales** para los antipsicóticos atípicos:
  - Para **“preparar” el inicio** de la administración de los antipsicóticos atípicos. Existen 2 casos:
    - El tratamiento de los síntomas positivos.
    - Cuando se necesita la acción de inicio rápido de los antipsicóticos convencionales.*Técnica:* Primero se inicia el tratamiento mayoritariamente con antipsicóticos convencionales. Luego se pueden retirar los antipsicóticos convencionales de una manera escalonada mientras se introducen, también de forma escalonada, los antipsicóticos atípicos para el mantenimiento en una situación menos aguda.
  - Para **efectuar “rellenos” periódicos** en los pacientes que reciben **terapia de mantenimiento** a base de antipsicóticos atípicos y experimentan brotes de agresividad, permitiendo también de ese modo un alivio más rápido y más sólido de los síntomas que con una dosis adicional del antipsicótico atípico de mantenimiento.
- **Cuando falla todo lo demás**, si todos los antipsicóticos atípicos no se muestran lo bastante eficaces, existen 2 opciones:
  - **Utilizar dosis elevadas de antipsicótico atípico.** Resulta bastante costoso e implica pérdida de las ventajas terapéuticas atípicas de estos fármacos.
  - **Administrar un segundo antipsicótico de la clase convencional** para potenciar a un antipsicótico atípico insuficientemente eficaz.

*Apuntes realizados por Sarai Fajardo González.  
Curso 2011-2012*