

GUÍA DE ACTUACIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA



"El Grito – Edvard Munch"

Con la colaboración de:

Huma
PHARMACEUTICAL

AUTORES

Javier Mauricio Ceballos Rueda | Pedro Amariles Muñoz
José Jiménez Martín | Newar Andrés Giraldo Alzate
Francisco Javier Gutiérrez Henao | Giovanni Alonso Bedoya Sánchez

EDITORES | María José Faus Dáder
José Jiménez Martín

Guía de actuación farmacéutica en pacientes con esquizofrenia

Javier Mauricio Ceballos Rueda

- Profesor de Cátedra Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia.
- Químico Farmacéutico Universidad de Antioquia.
- Aspirante a Magíster en Epidemiología.
- Integrante Programas de Atención Farmacéutica. PAF HUMAX.
- Miembro del Grupo de Investigación de Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia.

José Jiménez Martín

- Doctor en Farmacia.
- Catedrático de Farmacología. Departamento de Farmacología. Universidad de Granada. España.
- Miembro del Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. España.
- Coordinador del Master de Seguimiento Farmacoterapéutico. Universidad de Granada. España.

Francisco Javier Gutierrez Henao

- Profesor Asociado Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia.
- Médico y Cirujano Universidad de Antioquia.
- Director Médico. HUMAX PHARMACEUTICAL S.A.
- Especialista en Farmacología y Toxicología.
- Especialista en Educación Médica.
- Master en Farmacoepidemiología.
- Miembro del Grupo de Investigación de Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia.

Pedro Amariles Muñoz

- Profesor Farmacología y Farmacia Clínica. Universidad de Antioquia.
- Director de Líneas de Investigación. Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica. Universidad de Granada.
- Coordinador grupo de Investigación de Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia.
- Químico Farmacéutico Universidad de Antioquia.
- Master Universitario en Atención Farmacéutica.
- Magíster en Farmacia Clínica y Farmacoterapia.
- Doctorado en Farmacología.

Newar Andrés Giraldo Alzate

- Coordinador Programas de Atención Farmacéutica PAF HUMAX.
- Profesor de Cátedra Facultad de Química Farmacéutica. Universidad de Antioquia.
- Químico Farmacéutico Universidad de Antioquia.
- Master Universitario en Atención Farmacéutica.
- Aspirante a Doctor en Farmacia Asistencial.

Giovanni Alonso Bedoya Sánchez

- Químico Farmacéutico Universidad de Antioquia.
- Diplomado en Epidemiología.
- Integrante Programas de Atención Farmacéutica. PAF HUMAX.
- Miembro del Grupo de Investigación de Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia.

EDITORES

María José Faus Dáder

- Doctora en Farmacia.
- Catedrática de Bioquímica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. España.
- Responsable del Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. España.

José Jiménez Martín

- Doctor en Farmacia.
- Catedrático de Farmacología. Departamento de Farmacología. Universidad de Granada. España.
- Miembro del Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. España.
- Coordinador del Master de Seguimiento Farmacoterapéuti-

REVISADO POR:

Dr. Ramón Eduardo Lopera Lopera

- Médico y Cirujano U.P.B.
- Especialista en Psiquiatría. Universidad Juan N. Corpas.
- Especialista en Psiquiatría Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología.
- Expresidente de la Sociedad Antioqueña de Psiquiatría.
- Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Psiquiatría.
- Profesor Fundación Universitaria San Martín.

La Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con Esquizofrenia, ofrece al equipo de profesionales del área de la salud que atendemos pacientes con Trastornos Mentales, una herramienta valiosa para favorecer el bienestar de los pacientes, mejorar la efectividad, la seguridad y la adherencia a los tratamientos, disminuir complicaciones orgánicas y eventos adversos y bajar los costos de la atención.

La mayoría de pacientes con Esquizofrenia están polimedicados, su déficit cognitivo y disfunción social y ocupacional atentan permanentemente contra una adecuada adherencia terapéutica empeorando su pronóstico y aumentando los costos de manera innecesaria. Por tanto, el Químico Farmacéutico interesado en el campo de la Atención Farmacéutica como otros profesionales de la salud pueden encontrar en esta guía un amplio panorama de acciones para desarrollar haciendo parte del equipo interdisciplinario que atiende estos pacientes.

Con esta propuesta académica y práctica, los autores entran a resolver un problema existente, de una manera novedosa a través del Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes con Esquizofrenia.

Ramón Eduardo Lopera

Médico Psiquiatra

Especialista en Psiquiatría Oncológica

Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Psiquiatría

Profesor Fundación Universitaria San Martín

Coordinación de publicación y edición:

Diseño Carátula:
Pedro Zuluaga Rivera
Publicista

Diseño y diagramación:
Sergio A. Giraldo Múnera
somosgraficos@une.net.co

Impresión:
Litocromía Ltda.
Medellín – Colombia 2009

© 2009
HUMAX PHARMACEUTICAL

ISBN: 95833-9829-2
978-958-99075-0-4.

Disponible en: www.humax.com.co

LA GUÍA DE ACTUACIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA pretende favorecer la vinculación y aportes del farmacéutico al grupo de atención integral al paciente con Esquizofrenia, con la finalidad de contribuir al uso efectivo y seguro a los medicamentos antipsicóticos y, con ello, al logro de los mejores resultados terapéuticos posibles.

El avance de las neurociencias en los últimos años, ha traído un sinnúmero de reflexiones sobre los aspectos fisiopatológicos, bioquímicos, moleculares, sociales, culturales y afectivos del paciente con esquizofrenia que es necesario conocer para buscar la mejor elección terapéutica, la más efectiva, la más segura.

Por esa razón, los autores compilan, a lo largo de estos cinco capítulos, conceptos teóricos y prácticos organizados de manera sencilla y gráfica para que, el profesional farmacéutico integre el equipo de atención ambulatoria u hospitalaria de los pacientes con enfermedades mentales, integre a su trabajo tanto elementos clínicos como terapéuticos que le permitan contribuir a la obtención de los mejores resultados posibles en la solución de este problema de salud, mediante la identificación, prevención y solución de los problemas de proceso y resultado de los medicamentos y, con ello, de los problemas de efectividad y seguridad de la farmacoterapia.

La consecución de los mejores resultados en salud con la farmacoterapia está relacionado de una manera directa e inse-

parable con el cumplimiento de las pautas propuestas y de los esquemas seleccionados; el conocimiento de dicha relación, el trabajo integral de los actores en la consecución de las metas de adherencia y el desarrollo de estrategias educativas y de sensibilización para el uso correcto de los medicamentos. Aspecto que, sin dudarlo, se reflejará en indicadores de un mejor control del problema de salud, en la calidad del entorno socioafectivo del paciente y en la calidad de la gestión del equipo de salud.

Los autores invitan a los profesionales de la salud a familiarizarse con esta guía, a utilizar los conceptos que consideren necesarios en su práctica, a retroalimentar y mejorar lo que aquí se propone y a documentar sus procesos de información y documentación para el uso adecuado de los medicamentos en las condiciones habituales de prescripción, dispensación y utilización.

Los autores

Contenido

Abreviaturas utilizadas en la Guía	15
Introducción y justificación	17
Esquizofrenia:	
1. Esquizofrenia: características, criterios diagnósticos y epidemiología	27
1.1 Aspectos Generales	27
1.1.1 Sinónimos de los antipsicóticos	27
1.1.2 Términos relacionados con la psicosis.	27
1.2 Concepto de psicosis	29
1.2.1 Signos y síntomas de la psicosis	30
1.2.2 Condiciones médicas comunes y diferenciales de psicosis.	31
1.2.3 Diagnósticos diferenciales para psicosis	32
1.2.4 Causas físicas de psicosis	32
1.3 Concepto, clasificación y evolución de la Esquizofrenia.....	33
1.3.1 Concepto	33
1.3.2 Clasificación	34
1.3.3 Evolución de la Esquizofrenia	36
1.4 Epidemiología	38
1.5 Pronóstico	40
2. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con Esquizofrenia	43
2.1 Beneficios de la implementación de un programa de sft en una unidad de atención a pacientes con Esquizofrenia.....	43

2.2 Consideraciones generales 44
2.3 Seguimiento farmacoterapéutico y método Dáder . 48
 2.3.1 Concepto 48
 2.3.2 Método Dáder 50

3. Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con Esquizofrenia 59

3.1 Aspectos relacionados con la necesidad del tratamiento farmaco-terapéutico. 60
 3.1.1 Objetivos del tratamiento 60
 3.1.2 Consideraciones previas al inicio del tratamiento farmacoterapéutico 61
 3.1.3 Tratamiento no farmacológico de la Esquizofrenia 64
 3.1.4 Tratamiento farmacológico para tratar la Esquizofrenia. 67
 3.1.5 Farmacoterapia de los síntomas positivos. 70
 3.1.6 Farmacoterapia de los síntomas afectivos. 71
 3.1.7 Farmacoterapia de los síntomas cognitivos. . 71
 3.1.8 Farmacoterapia de los síntomas negativos. .. 71
 3.1.9 Farmacoterapia de los síntomas agresivos. .. 72
 3.1.10 Medicamentos aprobados para tratar la Esquizofrenia 72
 3.1.11 Antipsicóticos típicos o clásicos 73
 3.1.12 Antipsicóticos atípicos o de segunda generación 75
 3.1.13 Medicamentos aprobados en Colombia para el tratamiento de la esquizofrenia 77
 3.1.14 Formulaciones depots: ventajas y desventajas 78
3.2 Aspectos relacionados con la efectividad del tratamiento farmacológico en esquizofrenia 79

3.2.1	Consideraciones especiales en el seguimiento a la efectividad de los Antipsicóticos	82
3.2.2	Revisiones bibliográficas con Antipsicóticos como base de la evaluación de la efectividad	84
3.2.3	Sustitución gradual de la farmaco-terapia.....	90
3.2.4	Estrategia en caso de respuesta inadecuada de un antipsicótico atípico	92
3.2.5	Esquizofrenia en situaciones especiales	94
3.2.6	Tratamientos recomendados	96
3.2.7	Seguimiento y mantenimiento	98
3.2.8	Métodos para evaluar la efectividad del tratamiento antipsicótico	100
3.2.9	Recomendación para el seguimiento clínico y terapéutico al paciente con Esquizofrenia .	104
3.3	Aspectos relacionados con la seguridad del tratamiento farmaco-terapéutico.	106
3.3.1	Indicadores de seguridad	106
3.3.2	Interrelación entre los síntomas y manifestaciones clínicas de la esquizofrenia y las reacciones adversas de los medicamentos antipsicóticos.	117
3.3.3	Recomendaciones en casos específicos relacionados con la seguridad clínica del tratamiento.	118
3.3.4	Intervenciones comunes en caso de problemas de seguridad asociados a los Antipsicóticos	125
3.3.5	Algoritmo para la toma de decisiones al momento de la intervención farmaco-terapéutica; teniendo en cuenta los análisis de la efectividad y seguridad de los antipsicóticos y la evolución de la Esquizofrenia.	130

4. Adherencia al tratamiento Antipsicótico	137
4.1 Adherencia terapéutica en el tratamiento de la Esquizofrenia.....	138
4.2 La falta de adherencia como un problema	140
4.3 Importancia de la adherencia terapéutica en el tratamiento de la Esquizofrenia.....	140
4.4 Factores que contribuyen a la falta de adherencia al tratamiento antipsicótico.....	141
4.5. Otros factores que pueden dificultar al paciente adherirse al tratamiento son:	142
4.6 Métodos para valorar la adherencia.....	144
4.6.1 Combinación de métodos.....	145
4.6.2 Estrategias de intervención para mejorar la adherencia al tratamiento antipsicóticos	146
4.7 Cuando intervenir para mejorar la adherencia.....	149
4.8 Recomendaciones	149
4.8.1 Aspectos a tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento	151
4.8.2 Aspectos a tener en cuenta después de iniciar el tratamiento	152
4.8.3 Aspectos a tener en cuenta si se tiene problemas con la adherencia al régimen terapéutico.....	153
Anexos	155
Referencias bibliográficas	179

Abreviaturas utilizadas en la Guía

5-HT₂:	Receptores Serotoninérgicos (5-hidroxi-triptamina)
APA:	American Psychiatric Association
AP:	Antipsicótico
APs:	Antipsicóticos
ARS:	Administradora del Régimen Subsidiado
D₁₋₅:	Receptores Dopaminérgicos
DM:	Diabetes Mellitus
EAM:	Eventos Adversos a Medicamentos
ECA:	Epidemiologic Catchment Area
ENSM:	Estudio Nacional de Salud Mental
EEP:	Efectos extrapiramidales
EPS:	Entidad Prestadora de Salud
EZ:	Esquizofrenia
ECV:	Enfermedad cardiovascular
GABA:	Acido gama-aminobutírico
H₁₋₃:	Receptores de la Histamina
IL₂:	Interleucina 2
IMAOs:	Inhibidores de la Monoaminoxidasa
IMx:	Interacción Medicamentosa
IPS:	Institución Prestadora de Servicios de Salud
LCR:	Líquido Ceforraquídeo
NCS:	National Comorbidity Server
NICE:	National Institute for Clinical Excellence
NMDA:	N-metil-D-aspartato
NT:	Neurotransmisor
PRL:	Prolactina
PRM:	Problemas Relacionados con Medicamentos
PRUM:	Problemas Relacionados con la Utilización de Medicamentos
RCV:	Riesgo Cardiovascular
RNM:	Resultados Negativos Asociados a la Medicación
SM:	Síndrome Metabólico
SFT:	Seguimiento Farmacoterapéutico
SNA:	Sistema Nerviosos Autónomo
SNC:	Sistema Nerviosos Central
SNP:	Sistema Nervioso Periférico
TEC:	Terapia Electroconvulsiva

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN



*“Los hombres deberían saber que las alegrías, el placer, las risas y los juegos, el dolor y los lamentos no tienen ningún otro origen sino el cerebro”. **Hipócrates***

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Los avances en el campo de las neurociencias han permitido comprender con mayor profundidad la compleja organización y funcionamiento del sistema nervioso central (SNC), así como la caracterización de las alteraciones estructurales, biomoleculares, bioquímicas, metabólicas y funcionales de muchos trastornos mentales. Asimismo, las investigaciones en la biología de la herencia están perfilando un futuro en el que se podrán definir las bases genéticas de la vulnerabilidad a padecer trastornos psiquiátricos. Sin embargo, la comprensión de la conducta humana no sería integral si no se consideran los fundamentos psicológicos y sociales, como factores que interaccionan con los mecanismos biológicos en la manifestación de los problemas de salud de tipo afectivo y emocional. Dichos problemas de salud no sólo comprometen territorios de la Psiquiatría y la Psicología, sino, áreas como la farmacoterapia, la bioquímica y la fisiología.

En la actualidad se dispone de nuevos fármacos y de enfoques más integrales en el tratamiento, los cuales se deben acompañar del seguimiento de los resultados en salud alcanzados, lo cual favorece una farmacoterapia más efectiva y segura, que a su vez se ve reflejado en el uso adecuado de los medicamentos.

La Esquizofrenia (EZ) es uno de los problemas de salud relacionados con el SNC, que se pueden beneficiar de estos enfoques. Para las personas que padecen este problema de salud, el cual afecta su calidad de vida, existen ahora mayores recursos e in-

tervenciones más integrales para mejorar sus relaciones con el entorno y no aislarlos de la vida productiva. No obstante, en el medio, los aspectos relacionados con los problemas psiquiátricos son interpretados de manera diversa, e incluso un número importante de los profesionales de la salud le dan el carácter de incurabilidad a los problemas de la salud mental generando temores y dudas no sólo en los pacientes sino en los encargados de su cuidado. También el paciente soporta tensiones derivadas del contexto cultural en el cual se desenvuelve; el temor a ser vistos tomando medicamentos y a ser identificados como enfermos mentales, puede generar conductas inadecuadas en el uso de los fármacos.

La importancia de la EZ en el campo de la salud mental depende tanto del número de personas afectadas como de la gravedad del fenómeno psicopatológico de base, pues su comienzo en la juventud y sus manifestaciones residuales recidivantes influyen negativamente en el desarrollo personal y desempeño social. Por su parte, la valoración y seguimiento de los resultados alcanzados con los medicamentos en el estado de salud del paciente es otro aspecto clave. Pues como se sabe, la mayoría de los Antipsicóticos (APs), a pesar de tener efectos sobre la conducta y el comportamiento del individuo, también pueden tener manifestaciones sobre otros órganos y sistemas por fuera del SNC. Pese al avance en el número de fármacos APs, no se han disminuido de una manera notoria los efectos adversos, lo cual con alguna frecuencia genera problemas de adherencia ó abandono del tratamiento. La alta frecuencia de eventos adversos medicamentosos (EAM) y la posibilidad de alguna interacción medicamentosa (IMx) relevantes con el uso de los APs, convierte a este grupo en objeto de seguimiento para procurar una terapéutica efectiva y segura.

La EZ es un problema de salud o un grupo de desordenes mentales psicóticos graves, crónicos, debilitantes y deteriorantes, caracterizados por alteraciones de tipo cognoscitivo, afectivo y del comportamiento que producen desorganización severa del funcionamiento social. Es un síndrome, es decir conjunto de *signos y síntomas que afectan a múltiples procesos fisiológicos como la percepción, la ideación, la comprobación de la realidad, los procesos de pensamiento, los sentimientos, la conducta, la atención, la concentración, la motivación y el juicio*, con una duración en el tiempo y cuya etiología y fisiopatología no son aun suficientemente conocidas. En esta dirección, no se conoce un síntoma patognomónico de la EZ. Estas características psicológicas y conductuales se pueden asociar a diversos tipos de deterioro. No todos los síntomas y signos están presentes en cada uno de los pacientes con EZ (1).

En la EZ, el abandono de la terapia es un problema que oscila entre el 25 al 65% de los casos, dependiendo del autor. Este abandono suele producirse desde las primeras intervenciones de los profesionales de la salud encargados del paciente; las deserciones disminuyen en la medida que la relación con el terapeuta se consolida más. Un comienzo ambivalente, sin información, sin una atención y sensibilización adecuada, puede generar decepciones en un paciente o en sus familiares, debido a la presencia de incertidumbre, temores y confusiones.

Los pacientes con EZ deben ser conocidos de forma exhaustiva por los profesionales de la salud que los atienden, dada la necesidad de conservar y/o mejorar su calidad de vida. En el logro de este objetivo se deben integrar los profesionales Químicos Farmacéuticos mediante la realización de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT). En muy pocas ocasiones se puede obtener la información farmacoterapéutica completa, si sólo se

cuenta con la información proporcionada por los pacientes con EZ. Debido a la fisiopatología de esta alteración los pacientes tienden a ignorar o a negar su trastorno, por ello es necesario disponer de fuentes adicionales de información, como es el caso de familiares, amigos y compañeros. Adicionalmente, se conoce que la respuesta del paciente con EZ a la farmacoterapia depende de muchos factores (ver Tabla 1), los cuales requieren ser revisados, valorados e intervenidos en pro de la consecución de los mejores resultados en salud posibles.

Tabla 1. Algunos factores que inciden en la respuesta a la farmacoterapia del paciente con Esquizofrenia (2)

Factores relacionados con el paciente	Factores relacionados con los profesionales de la	Factores relacionados con los medicamentos
<ul style="list-style-type: none">• Entorno sociocultural• Nivel educativo• Tipo de personalidad• Nivel de ansiedad.• Severidad del trastorno• Problemas de salud asociados.• Entorno familiar	<ul style="list-style-type: none">• Conocimiento del problema de salud• Conocimiento de la terapéutica.• Acertividad• Empatía.• Integración y trabajo en equipo.• Capacidad de escucha.• Capacidad de manejo.• Capacidad de adaptación al cambio.	<ul style="list-style-type: none">• Presentación y dosis.• Formas de administración.• Tiempo de tratamiento.• Calidad “per se”• Efectividad• Seguridad• Calidad de la dispensación.• Soporte científico e ilustración de la evidencia.

Con esta guía se pretende sistematizar conceptos teóricos, psicopatológicos, fisiopatológicos y farmacoterapéuticos, establecer procedimientos sencillos y prácticos que orienten y faciliten la labor del seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con esquizofrenia, y proveer aspectos considerados de utilidad práctica para otros integrantes del equipo de salud.

En este sentido, se incluye información necesaria para: (1) valorar la necesidad, efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico, asociado a la identificación, prevención y resolu-

ción de problemas relacionados con el proceso de uso de los medicamentos (conocidos como problemas relacionados con medicamentos –PRM- o como problemas relacionados con la utilización de medicamentos –PRUM) y con los resultados en salud alcanzados (conocidos como resultados negativos asociados a los medicamentos –RNM); (2) mejorar la adherencia farmacológica y no farmacológica de los pacientes; y (3) contribuir a mejorar la calidad de vida de éste grupo de pacientes.

ESQUIZOFRENIA: CARACTERÍSTICAS, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y EPIDEMIOLOGÍA



*“De todos los animales de la creación el hombre es el único que bebe sin tener sed, come sin tener hambre y habla sin tener nada que decir”. **John Steinbeck***

1. ESQUIZOFRENIA: CARACTERÍSTICAS, CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y EPIDEMIOLOGÍA

1.1 ASPECTOS GENERALES

Relacionado con la esquizofrenia es conveniente tener en cuenta los siguientes aspectos generales:

1.1.1 SINÓNIMOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS

- Antiesquizofrénicos
- Antipsicóticos
- Neurolépticos
- Tranquilizantes mayores

1.1.2 TÉRMINOS RELACIONADOS CON LA PSICOSIS.

- **Sensación:** es lo que se percibe por medio de los órganos de los sentidos: sensación visual, auditiva, táctil, gustativa.
- **Percepción:** es la interpretación de las sensaciones. Ante una sensación visual, la mente “el cerebro”, con base en su histórico (memoria), interpreta la sensación exterior y la ajusta a una realidad que es propia de cada ser que la interpreta.

Por tanto, la interpretación es subjetiva e interna para cada persona (su propia realidad). La percepción es la consecuencia de la distinta interpretación de la realidad externa por diferentes personas. En cierta forma, dicha interpretación está relacionada con la inteligencia.

- **Conducta:** acto o forma de comportarse. Tiene una relación directa con la actividad global o parcial de una persona y, de forma específica, con la actividad que es observable. Por ejemplo: automática, invariable, operante, reactiva y variable.
- **Comportamiento:** lo que hace la persona por la interpretación de la sensación. La conducta expresa el comportamiento del organismo humano y es el resultado del funcionamiento del SNC. De ahí, que se hable de conducta depresiva, que se expresa con signos característicos al estado mental del sujeto, expresado por el funcionamiento de su mente. Lo mismo ocurre con la conducta maníaca, la sicótica (en sus diferentes modalidades: psicosis alucinatoria, paranoide, maníaca, depresiva), la parkinsoniana (afecta el funcionamiento motor de la mente y, con ello, puede originar otro tipo de conductas, como por ejemplo depresiva).
- **Alucinación:** es una falsa percepción sensorial en ausencia de un estímulo externo (observan las cosas de modo diferente). En ese sentido, es distinta de la **ilusión**, que es una percepción distorsionada de un estímulo externo. Las alucinaciones pueden ocurrir en cualquier modalidad sensorial (visual, auditiva, olfativa, gustativa, táctil o combinaciones de ellas). La alucinación puede llevar a **delirios** (percepciones falsas de naturaleza paranoide o extravagante), trastornos del pensamiento o temor (estar siendo perseguido por fuerzas incontrolables).
- **Proyección paranoide:** incluye preocupación por creencias delirantes, creer que la gente habla de uno o conspiran contra él, que fuerzas ajenas controlan las propias acciones.

- **Beligerancia hostil:** expresión verbal de sentimientos de hostilidad, actitud de desdén, actitud hostil y hosca, irritabilidad, mal humor, culpar a los demás de los problemas, expresar resentimiento, quejas y recelo.
- **Expansividad grandiosa:** actitud de superioridad, oír voces que alaban y ensalzan, creerse con poderes extraordinarios o con una misión mágica o divina.
- **Desorganización conceptual:** respuesta irrelevante, incoherente, desviada del tema; usar neologismos, repetir palabras y frases.
- **Desorientación:** no saber donde se está, ni en que tiempo, ni datos elementales de la persona.
- **Excitación:** expresión de sentimientos sin restricción alguna, lenguaje apresurado, ánimo elevado, actitud de superioridad, hablar alto y de manera alborotada, hiperactividad e intranquilidad; se dramatiza sobre la misma persona o sus síntomas.
- **Retardo y apatía:** lenguaje lento, indiferencia ante el futuro, inexpressión facial, lentitud de movimientos, déficit de la memoria reciente, apariencia descuidada, no contestar preguntas, apatía hacia uno mismo y hacia sus propios problemas.
- **Autoincriminación:** sentimiento ansioso de culpa o de auto-castigo, estado de ánimo depresivo, pensamientos suicidas, ideas no deseadas, sentirse indigno o pecador, miedos específicos.

1.2 CONCEPTO DE PSICOSIS (3).

La psicosis es conocida como una condición relativamente común con consecuencias serias. La psicosis como término es di-

fácil de definir; con frecuencia es utilizado erróneamente. La psicosis es un síndrome, una mezcla de signos y síntomas que pueden asociarse a muchos trastornos psiquiátricos diferentes sin que constituyan un trastorno específico en clasificaciones como la CIE-10 o el DSM-IV, (ver Tabla 2).

Tabla 2. Trastornos psiquiátricos en los que la psicosis es un síntoma.

Trastornos en los que la psicosis es una característica definitoria:	Trastornos en los que la psicosis es una característica
<ul style="list-style-type: none">• Esquizofrenia• Trastornos psicóticos inducidos por sustancias• Trastorno esquizofreniforme• Trastorno esquizoafectivo• Trastorno delirante• Trastorno psicótico breve• Trastorno psicótico compartido (ó inducido)• Trastorno psicótico debido a una afección médica general.	<ul style="list-style-type: none">• Manía• Depresión• Trastorno cognitivo• Demencia de Alzheimer

Las distorsiones de la percepción y las alteraciones motoras pueden estar asociadas a cualquier tipo de psicosis.

Clásicamente las psicosis se han clasificado en **Paranoide** (con predominio de las creencias delirantes, la beligerancia hostil y la expansividad grandiosa), **desorganizada-excitada** (caracterizada por desorganización conceptual, desorientación y excitación), **depresiva** (con frecuencia acompañada de retardo, apatía, sentimientos de culpa y auto-castigo)

1.2.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA PSICOSIS (3).

Dentro de los signos y síntomas de la psicosis se destacan:

- **Ilusiones**, observación de las cosas de forma diferente. Son de difícil pronóstico.
- **Alucinaciones**, percepción desordenada de los sentidos, incluyendo voces, imágenes visuales, gustos y sensaciones

olfativas y táctiles extrañas. Es posible que los pacientes actúen sobre estas percepciones.

- **Aislamiento, retirada y apatía social**, disminución del contacto social.
- **Perturbaciones cognitivas del pensamiento**, los pacientes pueden creer que sus pensamientos están siendo insertados o sacados de su mente; o que sus pensamientos están siendo difundidos; ellos pueden tener pensamientos desordenados y comunicarse de una manera extraña o incoherente.
- **Alteraciones del humor.**
- **Comportamiento imprevisto o extraño.**

1.2.2 CONDICIONES MÉDICAS COMUNES Y DIFERENCIALES DE PSICOSIS (3).

Algunos problemas médicos comunes pueden causar estados de psicosis, como son:

D (M)=	medicamentos
E =	endocrino, por ejemplo Síndrome de Cushing
Me =	metabolismo
E =	etanol, alcoholismo
N =	neoplasias (primaria y secundaria)
C =	cabeza, trauma encefalocraneano
I =	infecciones (intracraneales y sistémicas)
A =	arteriosclerosis

1.2.3 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES PARA PSICOSIS (3).

Generalmente, en un paciente con psicosis, el médico puede identificar diferentes alteraciones, tales como:

- **Desorden psicótico agudo o transitorio**, usualmente asociado a estrés agudo y con resolución a las 2 o 3 semanas.
- **Trastorno bipolar**, también llamado depresión maníaca, desorden cíclico caracterizado por episodios maníacos y depresivos repetidos.
- **Desorden ilusorio persistente**, caracterizado por ilusiones simples o varias ilusiones relacionadas; no existen alucinaciones ni perturbaciones en el humor, el discurso, o el comportamiento.
- **Depresión postnatal y psicosis**. La psicosis posparto puede estar caracterizada, entre otras manifestaciones, por ilusiones y alucinaciones, sentimientos de culpa, humor bajo (puede alternar con alegría y euforia repentinas), alteraciones del sueño, problemas de apetito, confusión y ambivalencia hacia el bebé.
- **Abuso de sustancias psicoactivas.**
- **Depresión severa con rasgos sicótico.**

1.2.4 CAUSAS FÍSICAS DE PSICOSIS (3).

La psicosis puede aparecer como resultado de algunas causas físicas, tales como son:

- Fiebre.
- Historia de ataque psicótico reciente.
- Nivel de depresión.

- Diagnóstico de diabetes.
- Pérdida de conciencia del entorno.
- Inicio reciente de confusión, desorientación y pérdida de la memoria.
- Signos de traumatismo craneal / historia reciente de traumatismo craneal (2 semanas).
- Sospecha de infección en las mamas y en el tracto urinario.

1.3 CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y EVOLUCIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

1.3.1 CONCEPTO

La EZ es un problema de salud mental grave y de mucha frecuencia, que se manifiesta a través de diversos síntomas complejos, de evolución y desenlace variables con difícil manejo.

Gráfico 1. Síntomas característicos de la Esquizofrenia



a. Tomado y modificado de: Carretero M. Esquizofrenia Tratamiento con un nuevo antipsicótico atípico. Avances farmacológicos OFEARM 2007; 26: 104-6

Esquizofrenia: Características, criterios diagnóstico y epidemiología

La EZ es, por lo general, un síndrome grave, crónico, debilitante y deteriorante. Los síntomas suelen aparecer al final de la adolescencia o al inicio de la edad adulta y persisten durante toda la vida. En el gráfico 1 se presentan los síntomas más comunes que se pueden identificar en un paciente con EZ (4, 5).

Algunos síntomas positivos son más comunes que otros: en este sentido en la tabla 3 se presenta la frecuencia de los síntomas positivos en pacientes con EZ.

Tabla 3. Síntomas positivos más frecuentes en Esquizofrenia (2)

Síntoma	%
Falta de introspección	97
Alucinaciones auditivas	74
Ideas de referencia	70
Delirios de referencia	67
Aplanamiento afectivo	66
Ideas delirantes	64
Delirios de persecución	64
Pensamiento lento	52
Pensamientos en voz alta	50

Tomado de: National Collaborating Centre for Mental Health. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. Update 2009: 197-201

1.3.2 CLASIFICACIÓN (6).

Los diferentes subtipos de esquizofrenia aceptados por el DSM-IV, se derivan de la antigua clasificación de E. Bleuler, quien subdividía la enfermedad en simple, hebefrénica, catatónica y paranoide. El subtipo simple, caracterizado por una pérdida gradual de la ambición y conducción sin ideas delirantes o alucinaciones persistentes, es ahora considerado por el DSM-IV como trastorno simple con deterioro progresivo. Respecto a las otras, es conveniente presentar las siguientes consideraciones:

Catatónica

Marcado disturbio psicomotor con negativismo, estupor, mutismo, rigidez, obediencia automática, catalepsia (tendencia a

sostener determinadas posiciones), flexibilidad cérea (el sujeto se puede colocar en cualquier posición permaneciendo en ella por largo tiempo) y ecopraxia (repetición mimética de los gestos realizados por un interlocutor. Implica respuestas motoras de carácter continuado e impulsivo). Algunos pacientes presentan excitación catatónica, caracterizada por agitación, estereotipias, conducta violenta y ecolalia sin propósito alguno y sin desencadenantes medioambientales.

Hebefrénica

Se caracteriza por la presencia de síntomas afectivos e ideativos. Desde el punto de vista emocional, lo más notable es la euforia insulsa, con risa fácil, sin motivo aparente o la incongruencia afectiva en su más clara expresión. Las ideas delirantes son pobres, poco estructuradas y fragmentarias. El lenguaje está profundamente alterado, presentando irrelevancia, disgregación y neologismos. La conducta es desorganizada, primitiva y pueril.

Desorganizada

Se caracteriza por un lenguaje y un comportamiento desorganizados, un afecto plano o inapropiado, es de inicio temprano y mal pronóstico. Adicionalmente, euforia insulsa, ideas delirantes pobres y fragmentarias, conducta pueril, apariencia descuidada, desinhibición sexual, apetito aumentado. Los delirios o alucinaciones, si se presentan, son fragmentarios y sin coherencia. Se asocia a personalidad premórbida pobre, inicio temprano e insidioso, y curso continuo sin remisiones significativas.

Paranoide

Se caracteriza por la presencia de ideas delirantes prominentes o alucinaciones auditivas en un contexto de relativa conservación del funcionamiento cognitivo y afectivo; es la forma típica y la más diagnosticada. Los delirios son de tipo persecutorio, de

grandiosidad o ambas; pueden ser múltiples, pero usualmente organizadas en torno a un tema. Las alucinaciones están relacionadas con el contenido delirante. La ansiedad, el miedo, el retraimiento y la argumentación son otras características de este tipo de EZ. Los temas persecutorios pueden predisponer al individuo al suicidio, y la combinación de ideas persecutorias y de grandiosidad, a la violencia. Presenta mejor respuesta al tratamiento y una edad tardía de aparición.

Residual

Se caracteriza por síntomas negativos o dos o más síntomas positivos atenuados: cuando luego de un episodio de EZ no se identifican síntomas positivos prominentes (delirios, alucinaciones, lenguaje y comportamiento desorganizados). La presencia del trastorno puede manifestarse en forma prolongada por varios años, con o sin exacerbaciones agudas.

Pocos pacientes tienen todos los síntomas al comienzo, la mayoría cursan con trastornos bizarros, tales como síntomas de ansiedad y depresión, problemas sociales, cambios de comportamiento, dificultades en la concentración y abandono de la vida social normal.

1.3.3 EVOLUCIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

Los trastornos esquizofrénicos se preceden desde una fase **preórbida** con ninguna o pocas manifestaciones hacia una fase **prodromal**, caracterizado por aparición temprana en el deterioro del funcionamiento personal. La sintomatología pueden incluir disturbios del sueño, ansiedad, irritabilidad, leve depresión, problemas de concentración, fatiga, además de retiro social, problemas en la comunicación, ideas y experiencias perceptivas

inusuales, descuido de la higiene personal, desinterés y poca motivación. Estos cambios pueden afectar la capacidad de la persona para mantener un trabajo, su vida académica, o su interacción con los amigos y la familia.

El período **prodromal** evoluciona hasta el inicio de una **fase psicótica aguda**, la que se diferencia por la presencia de características psicóticas más marcadas, especialmente de **síntomas positivos**. Los **síntomas negativos** llegan a ser a menudo más severos y, generalmente, los pacientes no se pueden cuidar por sí mismos apropiadamente. La fase **psicótica aguda** evoluciona hacia una **fase de recuperación o de estabilización**, la que aparece a los 6-18 meses después del tratamiento agudo. Durante la **fase estable**, los síntomas negativos y positivos residuales son relativamente constantes en magnitud y generalmente menos severos que en la fase aguda. Algunos pacientes pueden ser asintomáticos, mientras que otros experimentan síntomas no psicóticos, tales como tensión, ansiedad, depresión, o insomnio.

Aunque este patrón se puede describir como típico, el curso de la esquizofrenia varía considerablemente. Por ejemplo, algunos pacientes pueden experimentar los síntomas de la EZ por muy poco tiempo, otros pueden experimentar los síntomas por períodos mucho más largos. Ciertos pacientes no experimentan ningún período prodromal y el desorden comienza con un episodio agudo repentino. Otros tienen solamente episodios ocasionales del problema de salud con recuperación más o menos completa, mientras que otros tienen una mayor frecuencia de episodios con una recuperación menos completa. En otros casos, un problema de salud esquizofrénico se convierte en un trastorno crónico, en el que la persona siempre presenta síntomas, aunque la severidad de los mismos puede variar.

Durante los primeros 2 años de tratamiento, aproximadamente la mitad de pacientes con esquizofrenia recae y requiere de readmisión. La recaída se puede afectar por las circunstancias cotidianas y pueden ser más significativas en los pacientes que viven relaciones intensas, especialmente con los miembros de la familia, al igual que por otro tipo de tensiones, tales como el estrés relacionado con las finanzas y el empleo **(2, 7)**.

Personas inmigrantes, africanos y caribeños tienen un mayor riesgo de padecer EZ. Además, ciertos factores sociales y ambientales se han implicado en el incremento del riesgo **(8)**.

1.4 EPIDEMIOLOGÍA

La EZ se presenta típicamente en adultos jóvenes o al final de la adolescencia. Al momento del diagnóstico el promedio de los hombres es más joven que el de las mujeres, y aquellos pueden padecer formas más severas de EZ con más síntomas negativos. La EZ es un desorden multifactorial, pero el más grande factor de riesgo es la historia familiar. En población general este riesgo es menor del 1% y en presencia de historia familiar el riesgo es de 6.5%. Una revisión sistemática de Saha y cols del año 2005, muestra una incidencia de esquizofrenia de 15/1000 habitantes y una prevalencia de 7.2/100000 habitantes **(1)**.

Los aspectos relacionados con el bajo peso al nacer, la prematuridad y la anoxia perinatal se consideran factores de riesgo. En esta dirección, se ha encontrado que los adultos con estos antecedentes, cuando se enfrentan a ciertos agentes estresantes ambientales, tales como el aislamiento social, el estado de inmigrante, desplazado y la vida citadina, desarrollan

con mayor frecuencia este problema. En pacientes con estos riesgos (genéticos y de estrés perinatal), el origen caribeño o africano, el papel del ambiente familiar en su desarrollo puede generar atenuantes psicosociales o factores protectores diferentes al de familias que se desenvuelven en situaciones críticas y hostiles donde la posibilidad de sufrir EZ es mas franca. Por su parte, se sabe que ciertos agentes estimulantes, como la cocaína y las anfetaminas y otras drogas psicoactivas como la marihuana, pueden precipitar crisis de EZ paranoide (7).

Varios tratamientos psicológicos pueden ayudar a disminuir los síntomas y a la recuperación funcional, también previenen la recaída. Una revisión sistemática muestra que la terapia conductual cognoscitiva puede reducir los síntomas persistentes y puede mejorar el conocimiento de sí mismo y tomar conciencia de su problema (9). Las pautas de la **National Insitute for Clinical Excellence** (NICE) recomiendan que la terapia conductual se realice mínimo una vez a la semana por tres meses (10). También es necesaria la terapia de apoyo y la educación a la familia. Con esta terapia se reduce la frecuencia de recaídas, la tasa de hospitalizaciones, los síntomas, y la carga de quienes están al cuidado, así como la adherencia al tratamiento. Por su parte, la terapia de la remediación cognoscitiva y el entrenamiento de habilidades sociales son otros tipos de tratamientos con algún grado de evidencia.

1.5 PRONÓSTICO

La percepción común que la EZ tiene una pronóstico pobre no es verdad. Más del 80% de pacientes con un primer episodio de psicosis se recuperará, y menos de 20% nunca tendrán un segundo episodio. Aunque muchos pacientes con EZ son muy sensibles a recurrencias durante la evolución de la enfermedad, una proporción importante no recae y tienen una recuperación funcional buena.

CONCEPTOS CLAVES

- ***Una evolución insidiosa, una respuesta pobre al tratamiento, un curso prolongado con síntomas negativos prominentes se asocia a un peor pronóstico. Un ataque agudo, un precipitante psicosocial de base, y una buena respuesta al tratamiento mejoran el pronóstico.***

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA



“Si pudiéramos profundizar en la vida íntima de nuestros enemigos, encontraríamos tanta tristeza y sufrimiento que desarmarían cualquier hostilidad nuestra”. Lord Byron

2. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO A PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

2.1 BENEFICIOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE SFT EN UNA UNIDAD DE ATENCIÓN A PACIENTES CON EZ

La implementación de programas de SFT en Colombia (11, 12, 13) ha mostrado beneficios para el **Sistema de Salud** y el **paciente**, asociado, entre otros aspectos, a efectos notorios sobre el logro de los objetivos terapéuticos, a la disminución de tasas de fracaso terapéutico y a la reducción de los problemas de seguridad, en especial por problemas de uso de los medicamentos por el paciente. Por otro lado, se contribuye a la generación de una cultura sobre el uso adecuado de los medicamentos. En este sentido, la idoneidad y conocimiento del profesional farmacéutico le ofrecen la oportunidad en el campo asistencial de crear una cultura sobre el uso adecuado de los medicamentos y de integrarse a los equipos inter y multidisciplinarios de atención integral en salud.

Las instituciones que manejan servicios y unidades de atención hospitalaria o ambulatoria de pacientes con enfermedades mentales se benefician de manera directa de programas de SFT. La optimización del recurso humano, el fortalecimiento de sus equipos de trabajo, el mejoramiento del servicio prestado, los nive-

les de satisfacción de los usuarios, el control de los pacientes, la minimización de los fallos terapéuticos y de las interacciones medicamentosas adversas, la disminución de las hospitalizaciones, consultas ambulatorias o de urgencias por problemas de ineffectividad o por problemas de seguridad, entre otras son indicadores de la gestión en salud que se van a impactar positivamente.

No obstante, el beneficiario más importante de un Programa de SFT es el paciente. En este caso el paciente con EZ, puesto que contribuye a alcanzar los mejores resultados terapéuticos posibles con sus tratamientos, asociado a una mayor efectividad y seguridad de la farmacoterapia. Adicionalmente, mejora su percepción de la realidad y su calidad de vida, al igual que su interacción con el medio social y con su entorno. Mejora el conocimiento que tiene de sus medicamentos y problemas de salud, lo que facilita una mejor adherencia al tratamiento y utilización de los medicamentos de una manera más comprometida.

Estos aspectos anotados son relativamente fáciles de medir, pero existen un sinnúmero de beneficios intangibles que apuntan a la mejoría de las relaciones interpersonales, del entorno productivo, laboral y económico de los pacientes, como también al bienestar físico, social de los pacientes que alcanzan sus propias metas.

2.2 CONSIDERACIONES GENERALES

En general, la problemática de los medicamentos se relaciona con la oferta, los costos, la demanda, los errores de medicación (la forma como se prescriben, dispensan, administran y usan), con los resultados buscados y con los efectos no deseados so-

bre el estado de salud del paciente o la comunidad. Aspectos que se vienen trabajando con la participación del farmacéutico, mediante la *identificación, prevención y resolución de los problemas relacionados con los resultados (Resultados Negativos Asociados a los Medicamentos -RNM-)* y con el proceso de uso de los medicamentos (*Problemas Relacionados con la Utilización de Medicamentos-PRUM*), considerados como *Problemas Relacionados con Medicamentos -PRM- en España (14)*). En este sentido, dicha labor se convierte en el objetivo central del SFT, bien sea en el ámbito hospitalario o ambulatorio. Por ello, en el marco del concepto de la Atención Farmacéutica, el SFT es una vía para que el farmacéutico contribuya a la utilización efectiva, segura y económica de los medicamentos y al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes, dentro del proceso de atención en salud, cumpliendo con las funciones básicas de **informar y educar al paciente, y realizar el seguimiento de los resultados alcanzados con la farmacoterapia.**

La realización de actividades de Atención Farmacéutica (15), en especial el SFT, requiere, como mínimo, del entendimiento y aplicación de los conceptos y orientaciones establecidas en el **Consenso español sobre Atención Farmacéutica (16)**, el **Documento de Consenso FORO de Atención Farmacéutica (17)**, el **Segundo Consenso de Granada sobre PRM (18)**, el **Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM (14)**, y en el **Método Dáder (19, 20, 21)**. Entre estas publicaciones, resulta pertinente destacar los siguientes aspectos:

- **Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM):** aquellas situaciones que en el proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación (14). **Este término podría considerarse equivalente al de Problemas Relacionados con**

la Utilización de Medicamentos (PRUM), definido en la legislación de Colombia (22), los cuales se entienden como causas prevenibles de RNM, asociadas a errores en la medicación (prescripción, dispensación, administración ó uso por parte del paciente o encargado de su cuidado), incluyendo las falencias y deficiencias en el Sistema de Suministro de Medicamentos, asociados principalmente a la ausencia en los Servicios Farmacéuticos de procesos de gestión técnico-administrativos que garanticen la existencia de medicamentos necesarios, efectivos, seguros, que cumplan con criterios de calidad establecidos y con la documentación e información suficiente, actualizada y clara para su utilización correcta.

- **Clasificación de los PRUM.** Dependiendo del momento y de la fase del proceso de uso (cadena terapéutica) en que se puedan presentar, los PRUM pueden ser de 6 tipos:
 - PRUM relacionado con la disponibilidad
 - PRUM relacionado con la calidad
 - PRUM relacionado con prescripción
 - PRUM relacionado con dispensación
 - PRUM relacionado con la administración
 - PRUM relacionado con el uso

- **Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM):** *resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos (14).*

Clasificación de los RNM: La clasificación de los RNM se fundamenta en las tres necesidades básicas de una farmacoterapia: necesaria, efectiva y segura; a partir de las cuales el Tercer Consenso de Granada establece los siguientes RNM:

CONCEPTOS CLAVES

RNM de Necesidad:

- *Problema de Salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.*
- *Problema de salud por medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita*

RNM de Efectividad:

- *Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.*
- *Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación*

RNM de Seguridad:

- *Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.*
- *Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento*

“**ATENCIÓN FARMACÉUTICA** es la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades” (16). Más recientemente, se ha establecido que la “**Atención Farmacéutica es la participación activa del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente, mediante la dispensación, indicación farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico.** Esta participación implica la cooperación con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente, así como su intervención en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades” (17).

2.3 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y MÉTODO DÁDER

2.3.1 CONCEPTO

EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO (SFT) es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección de problemas relacionados con la medicación (PRM) (PRUM en el caso de Colombia), y la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente. Con este servicio se busca alcanzar la máxima efectividad y seguridad de los medicamentos que el paciente va a utilizar o ya está utilizando (14). **De esta definición de SFT es preciso se consideren ciertos aspectos (15):**

- El SFT aborda de manera global todos los problemas de salud y los medicamentos que utiliza el paciente, **centrándose en la valoración de la necesidad, efectividad y seguridad de la farmacoterapia**. Por ello, debe ser un servicio que el farmacéutico debe priorizar, en los casos en los que considere que un paciente, por sus características clínicas, requiere de una evaluación y seguimiento más cercano de los resultados que se buscan con la utilización de la farmacoterapia, o existe un alto riesgo de la presentación de efectos no deseados. En este sentido, **los pacientes con problemas de salud crónicos son uno de los**

grupos de pacientes que tienen una mayor probabilidad de presentación de RNM o PRUM.

- La detección, prevención y resolución de RNM requiere de la valoración y evaluación continuada de los efectos de los medicamentos que utiliza el paciente. Por ello, el SFT es una actividad clínica, en la que el farmacéutico debe detectar (identificar) cambios en el estado de salud del paciente atribuibles a la utilización de la farmacoterapia. Función que requiere de la definición y valoración de variables clínicas (síntomas, signos, eventos clínicos, mediciones metabólicas o fisiológicas) que permitan determinar si la farmacoterapia es necesaria, efectiva y/o segura, idealmente de forma cuantitativa **(23)**.
- La realización del SFT requiere de la colaboración e integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar de salud que atiende al paciente. Dentro de este equipo, el farmacéutico debe conocer y definir su rol y limitaciones, en el manejo y cuidado de los problemas de salud, aportando cuando lo crea conveniente, su juicio clínico desde la perspectiva del medicamento.
- El SFT debe proveerse de forma continuada y, por tanto, el farmacéutico debe cooperar y colaborar con el paciente durante el tiempo que lo requiera. Para ello, debe centrarse, además de la prevención o resolución de los RNM, en el tratamiento integral de los problemas de salud del paciente. Para intentar prolongar su continuidad en el tiempo, en el SFT debe diseñarse de un plan de actuación para preservar o mejorar el estado de salud del paciente, así como para evaluar de forma continua los resultados de las intervenciones realizadas para alcanzar tal fin.
- El SFT se realiza de forma sistematizada y se ajusta a unas directrices o pautas coherentes y relacionadas entre sí, con

el objetivo de mejorar o mantener el estado de salud del paciente. El SFT necesita del diseño y desarrollo de procedimientos (métodos), fácilmente aplicables en cualquier ámbito asistencial, que establezcan un modo estructurado y ordenado de actuar, centren el trabajo (intervención) del farmacéutico y aumenten la probabilidad de éxito de la intervención.

- El SFT debe realizarse de forma documentada y, por tanto, requiere que el farmacéutico adopte un papel activo en el diseño y elaboración de sistemas de registro que le permitan documentar su actividad y asumir la responsabilidad correspondiente.

CONCEPTOS CLAVES

- ***El SFT, centrado en identificar, prevenir y resolver RNM, es una estrategia que permite un mejor control de la farmacoterapia y, por tanto, se convierte en una solución viable y factible a un problema sanitario que causa sufrimiento humano y costos innecesarios. Por ello, una de las funciones fundamentales del farmacéutico, como profesional de la salud experto en medicamentos, es ayudar a la prevención de los riesgos iatrogénicos evitables y a mejorar la efectividad y seguridad de los medicamentos mediante el seguimiento farmacoterapéutico, dando respuesta a la necesidad social existente y que demanda ser atendida (15).***

2.3.2 MÉTODO DÁDER

El MÉTODO DÁDER (19, 20, 21) es una herramienta desarrollada por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (España), para facilitar la realización y el logro de los objetivos establecidos con el SFT. Aunque en el método se identifican claramente 9 pasos o etapas, se puede

establecer que las fases centrales del proceso de seguimiento farmacoterapéutico son la **elaboración del primer estado de situación del paciente, la evaluación e identificación de sospechas de RNM, intervención para resolver los RNM y el nuevo estado de situación del paciente.**

a. Elaboración del primer estado de situación. A cada paciente, el farmacéutico le elabora el primer estado de situación. La información necesaria la obtiene de una entrevista concertada con el paciente y a la que éste acude con sus medicamentos y la información de sus problemas de salud. Para ello, el farmacéutico le informa de la importancia de traer a la cita, la bolsa de medicamentos y los resultados de pruebas de laboratorio más recientes que tenga. Es muy adecuado que la información de la entrevista sea complementada con la obtenida de la historia clínica del paciente y que se resuelvan las inquietudes que surjan con el médico responsable del tratamiento del paciente. En el estado de situación quedaron registrados los problemas de salud (fecha de inicio, si está controlado o no y si le preocupa o no al paciente) y, en la misma línea en la que aparece el problema de salud, los medicamentos (inicio de su utilización, principios activos que componen el medicamento o la estrategia terapéutica, pauta posológica del medicamento prescrita y la que utiliza el paciente. En general, en Colombia, en las instituciones en las que se tienen este tipo de servicios, se dispone, además de la entrevista, de la historia clínica y los profesionales responsables de la atención en salud, como fuentes de información para elaborar el estado de situación **(11, 13, 13)**

b. Evaluación e identificación de sospechas de RNM. El cumplimiento de esta fase requiere de la revisión y docu-

mentación bibliográfica de los aspectos claves sobre problemas de salud y medicamentos, en la situación clínica concreta del paciente definida por el estado de situación.

CONCEPTOS CLAVES

- ***En el caso de SFT de pacientes con esquizofrenia, el objetivo de la primera entrevista es obtener la mayor información ÚTIL desde la perspectiva farmacéutica para el SFT integral del paciente. Por ello, se debe indagar al paciente por diagnósticos médicos que indiquen la presencia o ausencia de problemas de seguridad de los medicamentos que utiliza el paciente, al igual que problemas de adherencia. Desde el punto de vista terapéutico, no se puede olvidar que, aunque los APs son siempre necesarios, no son suficientes, necesitándose complementos psicoterapéuticos, cognitivos, de habilidades, y otras necesidades específicas como (1) permitir la desinstitutionalización de los pacientes en los que este objetivo sea alcanzable, (2) mantener la mejoría y la funcionalidad entre los episodios agudos, (3) prevenir la aparición de nuevos episodios, (4) mejorar los síntomas anímicos y cognitivos del paciente, y (5) mejorar la calidad de vida del paciente y su familia.***

De los problemas de salud es necesario identificar: objetivos a conseguir en el control del problema, hábitos higiénico-dietéticos saludables y tratamiento no farmacológico coadyuvante, otros problemas de salud relacionados que pudiesen contribuir al agravamiento de las consecuencias del problema de salud y sus indicadores correspondientes, prevención primaria de los problemas de salud, consecuencias posibles de la falta de control del problema de salud y estrategias farmacológicas habituales.

Por su parte, de los medicamentos, se debe buscar claridad sobre las siguientes aspectos: PARA QUÉ: indicaciones aprobadas. QUÉ LE HACE EL FÁRMACO AL ORGANISMO, CÓMO ACTÚA, EFECTOS y CUÁNDO: mecanismo de acción, efectos generados y tiempo que debe transcurrir para que se presenten. Alteraciones que puede generar sobre resultados de pruebas de laboratorio (**interacciones medicamentos-pruebas de laboratorio**) o en la disponibilidad o efectos de nutrientes (**interacciones fármaco-nutrientes**), al igual que problemas de salud o estados fisiológicos en los que sus efectos pudiesen variar cuantitativa o cualitativamente (**interacciones medicamento-enfermedad**), definidas habitualmente como precauciones y contraindicaciones). Otros fármacos que pudiesen potenciar o antagonizar sus efectos deseados o no deseados (**interacciones farmacodinámicas**). Y QUE LE HACE EL ORGANISMO AL FÁRMACO (COMO LO ABSORBE, DISTRIBUYE Y ELIMINA): aspectos claves que determinan las concentraciones plasmáticas que se alcanzan con la pauta utilizada del fármaco, incluyendo los factores que pueden generar cambios biofarmacéuticos o farmacocinéticos y favorecer el aumento o disminución en sus concentraciones, lo que puede conducir (causas) de problemas de efectividad o seguridad (**interacciones farmacocinéticas**).

CONCEPTOS CLAVES

- *La definición de la situación clínica específica del paciente facilita entender los objetivos terapéuticos que el médico busca y la intensidad del tratamiento. La claridad y precisión de esta situación clínica es clave para identificar posibles RNM de ineffectividad de los tratamientos empleados y de necesidad.*

Con la información recolectada y analizada, el farmacéutico debe proceder a identificar las sospechas de RNM. Para ello, a los medicamentos de cada línea del estado de situación les debe plantear las siguientes cuestiones.

1. El (los) medicamento (s) es (son) necesario (s): la pregunta se hace para la estrategia terapéutica (uno o más medicamentos). Se acepta que los medicamentos que tratan el problema de salud son necesarios si están indicados para tratar dicho problema. Si la respuesta era “no es necesario” es porque no se identifica un problema de salud que justificará el uso de un medicamento.
2. El (los) medicamento (s) es (son) efectivo (s): como sucede para el caso de la necesidad, la pregunta de efectividad se hace conjuntamente para todos los medicamentos implicados en el abordaje del respectivo problema de salud, ya que en caso de que no exista tal efectividad, resulta difícil atribuírselo a un medicamento concreto. Se considera que la estrategia terapéutica es efectiva (respuesta “sí”) cuando se han conseguido los objetivos terapéuticos identificados en la fase de estudio y en el tiempo suficiente para dicha valoración, el cual puede variar para los diferentes medicamentos. Por el contrario, la respuesta era “no”, cuando no se han alcanzado dichos objetivos. En este caso se identifica una sospecha de RNM por ineffectividad, que puede ser dependiente o no de la cantidad de medicamento.
3. El medicamento es seguro: a diferencia de los apartados anteriores, la seguridad es particular de cada medicamento; por ello, la pregunta debe hacerse a cada uno de los integrantes de la estrategia terapéutica, y el RNM por inseguridad debe asignarse al medicamento que pueda producir el problema. Si la respuesta es “sí” existe una sospecha de RNM por inseguridad, la cual puede ser dependiente o no de la cantidad de medicamento.

4. Más medicamentos: si hubiese más medicamentos en el estado de situación, el farmacéutico debe avanzar a la siguiente línea del estado de situación y seguir el proceso indicado antes.
5. Algún problema de salud que no está siendo tratado y que no sea causado por una ineffectividad o inseguridad de alguno de los medicamentos anteriores: si la respuesta es “sí” se identifica una sospecha de RNM asociado a no recibir una medicación necesaria.

c. Intervención para resolver los RNM (fase de intervención). En esta fase se busca resolver los RNM detectados, al igual que los PRUM, y establecer un plan de seguimiento para evitar la aparición de nuevos RNM. La intervención puede realizarse con el paciente directamente, o con el médico (cuando el problema de salud necesite de la valoración médica o esté relacionado con medicamentos de prescripción médica) y finaliza con la verificación del resultado de la decisión del médico, es decir si ha desaparecido o no el motivo de la intervención, en el tiempo suficiente para que ello se pueda valorar.

Nuevo estado de situación del paciente: el desenlace de la intervención genera otro estado de situación del paciente. En función de que los RNM se mantengan ó no, se continuaba con el plan de actuación, el cual debe ser susceptible de modificaciones con el paciente o con el médico si no está generando el resultado esperado, o se realiza un plan de seguimiento de los problemas del paciente, de acuerdo a las características de dichos problemas y a la idiosincrasia del paciente.

APORTES PARA LA REALIZACIÓN DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA



“La dificultad atrae al hombre de carácter, porque es en la adversidad que el verdadero hombre se conoce a sí mismo”. Charles De Gaulle

3. APORTES PARA LA REALIZACIÓN DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA

A continuación, se presentan algunos elementos que pueden servir de apoyo para la realización del seguimiento farmacoterapéutico a pacientes con EZ, empleando como referencia los delineamientos establecidos por el método Dáder, los cuales son complementados y ajustados con la experiencia práctica de los resultados de programas pilotos de SFT a pacientes con EZ en Colombia:

- En primera instancia, es necesario hacer el ofrecimiento del programa a la Institución de salud, definir los responsables, la duración, el espacio físico, los recursos logísticos, el talento humano, y la población objeto.
- Explicar, a la población objeto, el tipo de programa a realizar y obtener el consentimiento informado de los pacientes.
- Tener una comunicación directa y continua con todo el grupo multidisciplinario del programa de EZ (Psiquiatras, Psicólogos clínicos, Médicos Generales, Trabajadores Sociales,

Enfermero(a)s, personal de apoyo y tener acceso a la información requerida (historia clínica, test psicológicos, resultados de pruebas de laboratorio, registros de farmacia, etc.).

- Realizar la captación de los pacientes (telefónicamente o por remisión del médico).
- Presentar y retroalimentar continuamente los resultados al personal de salud de la institución en la que se desarrolla el servicio.
- Asegurar el acceso y la utilización de la historia clínica del paciente.

3.1 ASPECTOS RELACIONADOS CON LA NECESIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.

3.1.1 OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El principal propósito del terapeuta en EZ es el establecimiento de una relación de empatía y de apoyo con el paciente y sus familiares desde el comienzo del tratamiento, informándoles acerca del problema de salud con el fin de **disminuir o suprimir los signos y síntomas, evitar las recaídas, maximizar la calidad de vida, recuperar las funciones cognitivas, afectivas y laborales, promover hábitos saludables y mantener controlados los efectos debilitantes del problema de salud.** Los médicos no especialistas en psiquiatría deben conocer los aspectos fundamentales que llevan al diagnóstico, ya que pueden ser consultados en las primeras fases de la enfermedad. Además, muchos pacientes crónicos reciben farmacoterapia de mantenimiento y son controlados por médicos generales.

Se reitera que el diagnóstico de la EZ debe ser hecho tras un concienzudo análisis y con un adecuado diagnóstico diferen-

cial. Una vez iniciado el tratamiento, este debe ser enérgico y permanente, trabajando sobre el paciente y su medio familiar y social.

CONCEPTOS CLAVES

Son objetivos del tratamiento:

- a) Evitar o retardar el progreso de la Enfermedad.**
- b) Disminuir el número de recaídas, su duración y gravedad.**
- c) Garantizar que el rendimiento cognitivo se mantenga tan alto como sea posible.**
- d) Disminuir los síntomas del humor (básicamente la depresión asociada) que acompañan a la enfermedad.**
- e) Permitir la reintegración del paciente a la sociedad y al medio laboral.**
- f) Garantizar una adecuada comprensión, una información clara y un acompañamiento efectivo de las familias a los pacientes con EZ.**
- g) Reducir al mínimo el abandono del tratamiento, manteniendo la adherencia al mismo.**

3.1.2 CONSIDERACIONES PREVIAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

El tratamiento de la EZ por parte del médico requiere una anamnesis, una exploración física y una evaluación profunda y sistemática de la esfera mental del paciente y de los diagnósticos diferenciales de los problemas de salud mental. La intervención farmacoterapéutica óptima de la esquizofrenia incluye un enfoque biológico, psicológico y social. Inevitablemente, todos estos aspectos, en alguno de los momentos evolutivos de la enfermedad, tendrán que ser abordados en alguna medida, bien sea de forma individualizada o en conjunto.

En este propósito de atención integral al paciente con EZ, la participación del profesional Químico Farmacéutico puede ser fundamental y ésta debe extenderse más allá del rol farmacéutico tradicional de dispensador de medicamentos APs y pasar al de educador en salud, proveedor de información relacionada con el tratamiento y el problema de salud, y como en otras actuaciones farmacéuticas, ser el profesional encargado del cumplimiento, la adherencia y del SFT.

Así los objetivos inicialmente fijados para el tratamiento del paciente con EZ se reforzarían en cuanto a aumentar la efectividad y la seguridad de la terapia APs, apuntando también al mejoramiento de la calidad de vida del paciente y su familia.

En Colombia, el profesional Químico Farmacéutico está capacitado para hacer SFT y con ello puede facilitar las retroalimentaciones necesarias al equipo de salud y a las familias para contribuir al mejor control de las manifestaciones clínicas de la EZ, y a minimizar la aparición de problemas de seguridad de la farmacoterapia.

CONCEPTOS CLAVES

Entre las principales causas de recaídas del paciente con EZ se destacan:

- a) Las derivadas de la propia evolución de la enfermedad.***
- b) Las derivadas del abandono del tratamiento.***
- c) Las derivadas del fracaso terapéutico del tratamiento en curso.***

El Químico Farmacéutico puede colaborar en el adecuado control sintomático del paciente actuando sobre esas tres causas. En cualquier caso, debe contribuir a la educación de los pacientes y sus familiares, adaptándose al nivel de comprensión de todos **(24)**:

- 1) Realizando la adecuada dispensación de los medicamentos y asegurando su calidad. Antes del alta hospitalaria, el paciente o sus familiares necesitan comprender adecuadamente el régimen de tratamiento APs (nombre, descripción, administración, dosificación, almacenamiento adecuado, etc.).
- 2) Asegurando el cumplimiento del tratamiento, lo que no sólo mejora el estado clínico y funcional del paciente, sino la disminución de las complicaciones y el sobre costo para el sistema de salud. Además, debe reportar oportunamente los abandonos del tratamiento.
- 3) Siguiendo la efectividad y la seguridad de la terapia antipsicótica. Se deben identificar, prevenir y resolver problemas con el proceso de uso y con los resultados de los medicamentos (ver seguimiento farmacoterapéutico). Además, debe reportar los problemas de seguridad generados por la utilización de los medicamentos APs a la institución de salud, al ente regulador y al laboratorio productor del medicamento sospechoso del problema.
- 4) Mejorando la satisfacción del paciente y su familia acerca de los cuidados y la calidad de vida.
- 5) Reduciendo el tiempo de intervenciones para los médicos y otros miembros del equipo de salud mental. Se debe tener presente que los APs son el recurso más oneroso en el tratamiento de la EZ. La mayor carga económica proviene de los costos indirectos relacionados a un trata-

miento inadecuado (hospitalizaciones, incapacidades, polimedicación innecesaria, interacciones medicamentosas, sobredosificaciones y reconsultas, entre otras).

- 6) Ayudando a los pacientes a organizar su esquema de dosificación y los horarios de las tomas.
- 7) Colaborando en mantener el estado ambulatorio del paciente, mejorando su reintegración social y laboral.

CONCEPTOS CLAVES

Algunos pacientes deben ser remitidos a SFT para un cuidado más especial por:

- ***Pobre adherencia al tratamiento.***
- ***Pobre respuesta al tratamiento.***
- ***Problemas relacionados con el uso del medicamento.***
- ***Incremento del perfil de riesgo.***

3.1.3 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA ESQUIZOFRENIA

El diagnóstico de la EZ debe ser hecho tras un concienzudo análisis con un adecuado diagnóstico diferencial, y aunque el tratamiento con fármacos APs es el eje central del tratamiento, existe soporte de la utilidad y acciones, tales como:

- a) Tratamiento psicoterapéutico de sostén individual y colectivo.
- b) Acompañamiento terapéutico.
- c) Terapia familiar.
- d) Grupos de apoyo (Asociaciones de familiares).
- e) Laborterapia y Terapia Ocupacional.
- f) Musicoterapia.

Los entes estatales, las asociaciones de profesionales y los prestadores de los Servicios de Salud tienen un indelegable papel en el tratamiento de los pacientes y en el apoyo a sus familias, así como una lucha sostenida contra la estigmatización que desafortunadamente acompaña a esta patología.

Se han explorado otras terapias no farmacológicas complementarias: la terapia electroconvulsiva y las intervenciones psicosociales.

Terapia electroconvulsiva (TEC).

Es siempre un tratamiento de segunda elección en la esquizofrenia, indicado tras el fracaso de los antipsicóticos, siendo las indicaciones más frecuentes: esquizofrenia catatónica, casos graves que cursan con intensa agitación y/o desorientación, contraindicación de antipsicóticos (por la posibilidad de causar síndrome neuroléptico maligno), depresión secundaria y trastornos esquizoafectivos resistentes.

La evaluación previa a la TEC debe incluir la historia clínica psiquiátrica y un examen psiquiátrico para verificar la iniciación del tratamiento, examen médico general para identificar posibles factores de riesgo (historia clínica y exploración física, valoración de constantes vitales, hemograma, determinación de electrolitos séricos y electroencefalograma), evaluación anestésica para evaluar el carácter y el grado del riesgo anestésico, obtención del consentimiento informado y una evaluación que resuma las indicaciones del tratamiento y los riesgos y que sugiera si están indicadas otras técnicas de evaluación adicionales, modificaciones del tratamiento o cambios en la técnica de la TEC. El infarto de miocardio reciente, algunas arritmias cardíacas y lesiones ocupantes de espacio intracraneal deben ser motivo de

precaución, puesto que la TEC causa aumento transitorio de la frecuencia cardíaca, carga de trabajo cardíaco, presión arterial, presión intracraneal y permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Los principales efectos secundarios de la TEC son de tipo cognitivo, asociándose a un estado confusional transitorio y a un período más prolongado de alteración de la memoria anterógrada y retrógrada, que se resuelve habitualmente a las pocas semanas del cese del tratamiento **(25)**.

Intervenciones psicosociales.

El tratamiento farmacológico del paciente con EZ se considera útil e imprescindible para controlar los síntomas psicóticos y para la reducción de la vulnerabilidad a las recaídas. Por su parte, las intervenciones psicoterapéuticas o psicosociales disminuyen las limitaciones de un abordaje exclusivamente psicofarmacológico, aumentando los recursos para hacer frente a los conflictos, problemas o tensiones interpersonales.

También pueden favorecer el análisis o la modificación de estilos perceptivos o mecanismos de defensa. En este sentido, las intervenciones psicosociales engloban una serie de medidas encaminadas a minimizar la vulnerabilidad del paciente ante las situaciones de estrés, reforzando su adaptación y funcionamiento social. Estas intervenciones pueden incidir en áreas como la prevención de recaídas, la adquisición de habilidades sociales y el funcionamiento social y ocupacional.

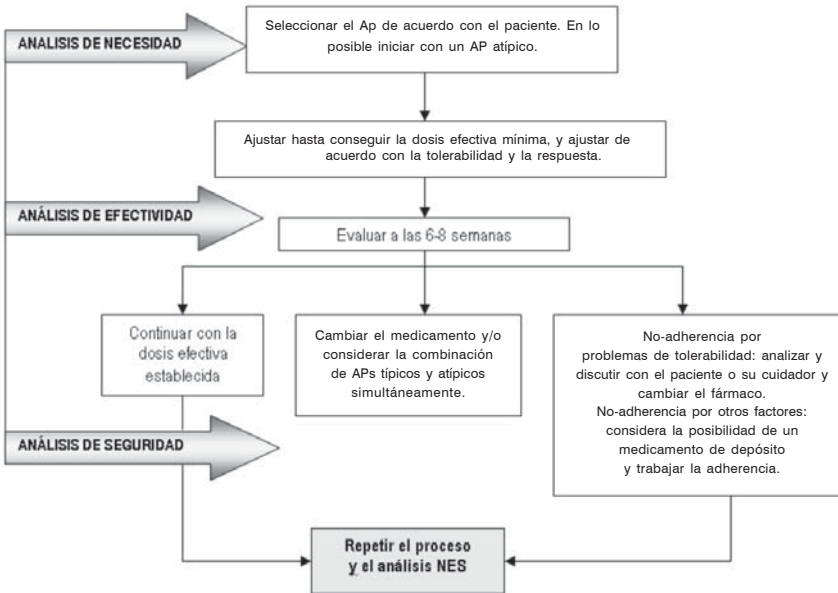
La elección de un abordaje específico estará determinado tanto por el paciente, su situación clínica, necesidades, capacidades y preferencias, como por los recursos existentes en un momento dado **(26)**.

3.1.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA TRATAR LA ESQUIZOFRENIA.

Las alternativas de tratamientos farmacológicos actuales son un elemento indispensable en los pacientes con EZ. La farmacoterapia se utiliza para el tratamiento de los episodios agudos, para la prevención de futuros episodios y para la mejoría de los síntomas entre episodios. Los medicamentos APs son el principal tratamiento farmacológico de los pacientes con esquizofrenia.

Sin embargo, otros medicamentos como los estabilizantes del estado de ánimo y otras medicaciones coadyuvantes, también resultan útiles en determinados subgrupos de pacientes.

Gráfico 2. Aspectos relacionados con la necesidad, efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con antipsicóticos (27).



Tomado y modificado de Taylor D, Kerwin R, Paton C. The Maudsley 2005-2006 prescribing guidelines, 8th ed. London: Taylor and Francis, 2005

En el gráfico 2 se presenta un diagrama de los aspectos relacionados con la necesidad, efectividad y seguridad (NES) del tratamiento farmacológico con antipsicóticos.

Consideraciones previas al inicio del tratamiento.

En el momento en que es establecido el diagnóstico, es importante brindarle información al paciente y a sus familiares en cuanto a la etiología y los factores desencadenantes del problema de salud y de sus recaídas, el curso de la enfermedad, su pronóstico, las incapacidades o inhabilidades que se generan, los tratamientos disponibles, las medidas terapéuticas complementarias y los indicadores de mejoría o empeoramiento **(25)**.

Inicio del tratamiento (25).

El tratamiento del paciente con EZ puede estar matizado por diferentes situaciones: comienzo del primer episodio, gravedad y predominancia de los síntomas, necesidad o no de hospitalización, alteraciones en otros sistemas y en otros órganos (enfermedades concomitantes) pero en especial de su situación clínica de base.

En este sentido, debe tenerse precaución especial con la realización de exámenes de laboratorio que excluyan problemas hormonales: hiperglucemia e hiperprolactinemia; factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, hipertensión, dislipidemias, diabetes; y los efectos secundarios de tipo adverso asociado a la medicación que el paciente recibe previamente como los cardiovasculares, los neurológicos, los hematológicos, los metabólicos y endocrinos y los sexuales. Desde una perspectiva general, se recomienda al comienzo y en el transcurso del tratamiento (inicialmente a los 3 meses y luego cada 6 meses), realizar los siguientes exámenes:

- Hemoleucograma y Sedimentación.
- Recuento celular con extendido periférico de sangre.
- Glucemia en ayunas.
- Electrocardiograma.
- Perfil lipídico (colesterol total, HDL, triglicéridos, LDL).
- Aminotransferasas hepáticas: ALT, AST.
- Prolactina (PRL) en las mujeres en edad reproductiva.
- Gonadotropinas hipofisiarias.
- Urea y creatinina séricas.

Para el tratamiento farmacológico es necesario programar controles médicos periódicos, promover estilos y hábitos de vida saludables para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular. En este sentido, se considera conveniente recomendar y lograr la realización de una actividad física aeróbica de forma regular, eliminación de los hábitos de consumo de otros agentes psicotrópicos no indicados, de cigarrillo y del alcohol. Se considera importante, en el seguimiento clínico de estos pacientes, realizar también controles periódicos de presión arterial y peso.

CONCEPTOS CLAVES

Se debe tener especial cuidado con las funciones del eje hipotálamo hipofisiario, los efectos colaterales de tipo neurológico que afectan el centro termorregulador, la secreción de PRL y gonadotropinas pueden llevar a la ganancia de peso, a trastornos endocrinos de la reproducción y de la libido, a complicaciones de la diabetes mellitus y a un incremento de los desórdenes lipídicos del tipo de las hipertrigliceridemias.

Actualmente, en los pacientes con EZ se promueve a los nuevos antipsicóticos como el tratamiento de primera elección, debido a que favorecen la adherencia y se asocian a una menor tasa de abandonos. De forma general, los problemas de seguridad son menos comunes respecto a los que pueden causar los APs típicos.

Por otro lado, las preparaciones de depósito (liberación prolongada) previenen los inconvenientes de administración que pueden aparecer con los regímenes diarios de dosificación. Se deben tratar de utilizar las dosis eficaces más bajas posibles de APs; el uso de APs concomitante debe limitarse a los servicios de salud mental especializados. Los medicamentos anticolinérgicos no deben ser prescritos de rutina, debido a sus efectos adversos sobre la cognición y la memoria y a un incremento de las tasas de recaídas. A continuación se detallan algunos de estos aspectos relacionados **(28)**.

3.1.5 FARMACOTERAPIA DE LOS SÍNTOMAS POSITIVOS.

El tratamiento de primera línea para los síntomas positivos lo constituyen los APs atípicos, no solo para EZ sino también para otros trastornos psiquiátricos. Sin embargo, los APs típicos y las benzodiazepinas siguen siendo útiles para su administración intramuscular en episodios agudos (en caso de emergencia). Además, los APs típicos depots son útiles en los pacientes que tienen problemas de adherencia, y son la alternativa a los APs atípicos. La combinación de APs típicos y atípicos se considera de segunda y tercera línea para los síntomas positivos de la psicosis.

3.1.6 FARMACOTERAPIA DE LOS SÍNTOMAS AFECTIVOS.

Los APs atípicos resultan eficaces en la estabilización del estado de ánimo en varios trastornos, entre ellos los psicóticos y actualmente se consideran el tratamiento de primera línea de muchos otros problemas de salud que requieren de la estabilización del estado de ánimo y resistentes a otros tratamientos. Los APs atípicos pueden reducir incluso el índice de suicidio entre los pacientes con EZ.

3.1.7 FARMACOTERAPIA DE LOS SÍNTOMAS COGNITIVOS.

Los fármacos APs atípicos pueden mejorar las funciones cognitivas en pacientes con EZ. Los APs atípicos pueden ser útiles para suspender cualquier medicación anti-colinérgica, lo que es una ventaja cuando se cambia el tratamiento con los APs típicos a los atípicos.

3.1.8 FARMACOTERAPIA DE LOS SÍNTOMAS NEGATIVOS.

A diferencia de los APs típicos, los APs atípicos mejoran los síntomas negativos de la EZ. En este sentido, en los pacientes con EZ, sobre los síntomas negativos, la olanzapina y la risperidona tienen un mejor efecto que el haloperidol y la ziprasidona. Por su parte, la quetiapina tiene un efecto similar al haloperidol.

3.1.9 FARMACOTERAPIA DE LOS SÍNTOMAS AGRESIVOS.

De forma general, los APs atípicos se consideran de primera línea para el tratamiento de la agresión, la hostilidad y el control de los impulsos, debido a sus perfiles de seguridad más favorables. Sin embargo, en un episodio agudo, los APs típicos o las benzodiacepinas intramusculares pueden ser útiles, y cuando los APs atípicos no sean efectivos se pueden necesitar APs típicos.

3.1.10 MEDICAMENTOS APROBADOS PARA TRATAR LA ESQUIZOFRENIA

CONCEPTOS CLAVES

Se debe tener presente que generalmente:

- ***Ninguna alternativa de tratamiento por si sola es capaz de alcanzar las metas de tratamiento en la EZ.***
- ***Es necesario combinar dos o más estrategias o alternativas terapéuticas con una coordinación adecuada entre ellas, buscando la mejor sinergia posible.***
- ***Es importante establecer metas factibles de lograr y una secuencia de objetivos a cumplir con cada paciente.***
- ***La actitud del equipo de salud encargado y el compromiso con el paciente debe ser constante, dinámica, directa, respetuosa, receptiva, activa, afirmativa, paciente, tolerante, evaluable, adaptable y versátil.***

Los tratamientos para la EZ han avanzado y mejorado, debido a que este problema de salud tiene diversas manifestaciones clínicas y es evidente que un único AP o varios que actúen de la misma manera, no puede ser igualmente eficaz y alcanzar los

objetivos terapéuticos en todos los pacientes. Por otra parte, el desarrollo de la EZ se modifica a lo largo de la evolución del problema de salud, de las características del paciente como el género, edad, historia clínica, etc., y en gran medida del entorno familiar y social.

Los avances en el tratamiento de la esquizofrenia se deben a:

- Una mejor diferenciación de la sintomatología.
- Un mejor conocimiento de la neurobiología.
- Los nuevos medicamentos.
- Los nuevos objetivos.

3.1.11 ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS O CLÁSICOS

Conocidos también como antipsicóticos clásicos, convencionales o de primera generación. Los APs típicos son medicamentos utilizados para el tratamiento de las diversas formas de EZ. También se utilizan en la manía y cuadros de agitación, entre otros. Los APs típicos se caracterizan por ser antagonistas competitivos de los receptores dopaminérgicos D2, específicamente en la vía mesolímbica, aunque también actúan sobre receptores de otros neurotransmisores (adrenérgicos, muscarínicos, seroto-ninérgicos, etc).

Producen muchos efectos adversos y, en general, no son muy bien aceptados por los pacientes. Además, son poco eficaces sobre la sintomatología negativa. En la Tabla 4, se muestran los antipsicóticos típicos autorizados para ser comercializados en el ámbito mundial.

Tabla 4. Antipsicóticos típicos autorizados para ser comercializados mundialmente

Antipsicóticos Típicos
Bronperidol, butaclamol, clorpromazina, droperidol, flufenazina, flupentixol, fluperlapina haloperidol, levomepromazina, loxapina, mesoridazina, molindona, oxyperlina, perfenacina, perlapina, pimozida, pipotiazina, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, zuclopentixol.

Respecto a su actividad sedativa e incisiva (acción antiesquizofrénica relacionada con la potencia), los APs típicos se pueden clasificar, en orden decreciente de efecto sedativo, de la siguiente manera: levomepromacina > tioridacina > clorpromacina > flufenacina > haloperidol.

Los APs típicos de baja potencia requieren ser administrados a altas dosis para lograr el efecto terapéutico deseado, lo que hace que evidencien de forma predominante su efecto sedante. Por su parte, los de alta potencia, precisan dosis inferiores y muestran mayores y mejores efectos neurológicos. Existen diferencias en su perfil de acción clínica.

El perfil de efectos adversos puede determinar la elección de un antipsicótico con un efecto predominantemente anticolinérgico (por ejemplo tioridazina) o extrapiramidal (por ejemplo haloperidol), según las características del paciente (edad, deterioro intelectual, estado físico). El efecto sedativo de los antipsicóticos clásicos puede ser interesante para otras indicaciones, como en pacientes agitados o de elevado nivel de ansiedad. En este tipo de situaciones, los antipsicóticos de alto poder sedativo (clorpromacina, levopromacina, tioridacina, zuclopentixol) son los fármacos de elección.

En la mayoría de los pacientes con EZ, después de varias semanas de tratamiento, los APs típicos o convencionales reducen los síntomas positivos. Sin embargo, la suspensión del tratamiento causa una recaída aproximada del 10% por mes; por ello, a los seis meses del abandono del tratamiento cerca al 50% o más de los pacientes han recaído.

El tratamiento prolongado con los APs, debido al bloqueo de las cuatro vías dopaminérgicas y sus consecuentes problemas de seguridad, está asociado a una alta tasa de abandonos de problemas de adherencia.

En esta dirección, muchos pacientes interrumpen el tratamiento, recaen y llevan una vida tipo “puerta giratoria”, entrando y saliendo del hospital. Con demasiada frecuencia, los pacientes prefieren el riesgo de recaer a los efectos secundarios, subjetivamente inaceptables de los APs típicos **(28)**.

3.1.12 ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS O DE SEGUNDA GENERACIÓN

Conocidos también como APs nuevos, no convencionales o de segunda generación. Los APs atípicos siguen siendo relativamente nuevos. Aunque, la utilidad de los APs atípicos está mejor documentada para los síntomas positivos de la EZ, también son de gran utilidad en el tratamiento de los síntomas positivos asociados a otros trastornos. Los APs atípicos se han convertido en tratamientos de primera línea, tanto para episodios agudos como de mantenimiento de la EZ. Además, están indicados en los trastornos psicóticos en niños y adolescentes.

El desarrollo de los APs atípicos se ha orientado al logro de una mayor selectividad anti-dopaminérgica (como sulpiride, amisulpride), o anti-serotoninérgica y anti-dopaminérgica simultáneamente (como clozapina, risperidona, olanzapina, sertindol, quetiapina y ziprasidona). En la Tabla 5, se muestran los APs atípicos autorizados para comercializados en el ámbito mundial.

Tabla 5. Antipsicóticos atípicos desarrollados en al actualidad

Antipsicóticos atípicos
Amisulprida, amperocida, aripiprazol, benperidol, clozapina, melperona, olanzapina, quetiapina, raclopride, risperidona, savoxepina, sertindol, sulpirida, tiaprida, ziprasidona, zotepina

Entre las características destacables que tienen los nuevos APs se pueden mencionar:

- ***Son eficaces tanto sobre los síntomas positivos como negativos.***
- ***Son eficaces en pacientes resistentes a tratamientos clásicos.***
- ***Son eficaces en las formas agudas y crónicas.***
- ***Producen menos efectos indeseables (afectan menos a la PRL y tienen pocos efectos extrapiramidales (EEP) y, al parecer, poca incidencia de discinesia tardía).***
- ***Disminuyen el riesgo de recaídas.***
- ***La aceptación por parte del paciente es mayor.***
- ***Disminuyen los días de hospitalización y es mejor la integración sociolaboral y familiar.***
- ***Son fármacos de primera elección y no únicamente para casos resistentes.***

Entre las indicaciones más aceptadas de los nuevos APs están:

- Tratamiento de pacientes que no toleran otros APs.
- Pacientes con predominio de síntomas negativos.
- Pacientes resistentes.
- Pacientes esquizoafectivos.
- Demencia con psicosis.
- Psicosis en enfermedad de Parkinson.
- Misnusvalías psíquicas con psicosis.

3.1.13 MEDICAMENTOS APROBADOS EN COLOMBIA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

CONCEPTOS CLAVES

En Colombia, en las Normas Farmacológicas, a junio de 2008 se encuentran 21 medicamentos aprobados para ser comercializados como APs (28):

- **APs Típicos:** clorpromazina, haloperidol, levomepromazina, flufenazina, pipotiazina, tioridazina, flupentixol, periciazina, tioproperazina, trifluoperazina, zuclopentixol.
- **APs Atípicos:** clozapina, quetiapina, olanzapina, risperidona, aripiprazol, amisulprida, sulpirida, sultopride, tiapride, zotepina.

Las dosis equivalentes de clorpromazina fueron ideadas para comparar el uso de las combinaciones de APs. En un ajuste clínico, un conocimiento de los equivalentes de las dosis puede ayudar a evitar el aumento o la disminución de la dosis antipsicótica al cambiar entre diversas alternativas farmacoterapéuticas, así como la aparición de efectos adversos, tales como la sedación y los efectos extrapiramidales, de gran

importancia y magnitud clínica. La equivalencia de la dosis, sin embargo, no se compara con la equivalencia de la tolerabilidad, y se debe considerar como un concepto general.

Se pueden clasificar en grupos según la dosis necesaria para alcanzar el efecto AP; esta clasificación basada en su potencia contempla 3 grupos: a) alta potencia (como haloperidol, flufenazina); b) potencia intermedia (como loxapina, perfenazina); c) baja potencia (como clorpromazina, tioridacina) **(26)**. Un ejemplo de la relación de potencia se describe en la Tabla 6.

Tabla 6. Relación de la potencia de los Antipsicóticos típicos (25)

APs por grupo farmacológico		Dosis equipotentes (mg)
Fenotiazinas alifáticas	Clorpromazina	100
	Levomepromazina	100
Piperidinas	Tioridazina	100
Piperazinas	Flufenazina	2
	Perfenazina	10
	Trifluoperazina	5
Tioxantenos	Tiotixeno	4
	Flupentixol	2
	Zoclopentixol	25
Butirofenonas	Haloperidol	2
Difenilbutilpiperidinas	Pimozida	1.3
Dibenzoxacepinas	Clotiapina	20
	Loxapina	10
Benzamidas	Sulpiride	200

Tomado de: San Emeterio M, Aymerich M, Faus M, Guillaumon I, Illa J, Lalucat L, et al. Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. 2003: 3-25.

3.1.14 FORMULACIONES DEPOTS: VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Con los nuevos hallazgos farmacotécnicos, han sido posibles nuevas formas de liberación de principios activos, entre ellas las formulaciones de depósito (depots) o de liberación controlada,

que consisten químicamente en un éster del fármaco en una solución aceitosa, la cual es administrada por vía intramuscular IM. El APs se libera lentamente del sitio o punto de inyección, proporcionando niveles plasmáticos en períodos relativamente estables con administraciones prolongadas, incluso con diferencias entre varias semanas. Sin embargo, esto también representa una potencial desventaja, ya que hay poco control por parte de los profesionales de la salud encargados de la administración del medicamento, el ajuste de una dosificación, la prevención y/o resolución de posibles efectos adversos locales y sistémicos.

Estudios controlados de tratamiento de mantenimiento con APs depot a bajas dosis, sugieren que cualquier incremento del riesgo de recaída, debido a una reducción de la dosis, puede tomar meses o años para llegar a ser evidenciado. Además, ha habido informes de dolor, edema, prurito y a veces de una masa palpable en el sitio de la inyección. Sin embargo, una revisión sistemática muestra que algunos pacientes prefieren los APs depot en comparación a la terapia oral, en gran parte por ser más convenientes (29).

3.2 ASPECTOS RELACIONADOS CON LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN ESQUIZOFRENIA (2,7,26)

El abordaje de la efectividad de los APs en EZ es multidimensional y requiere una completa comprensión del lugar que ocupa cada uno de los factores desencadenantes, así como del papel de cada uno de los actores del equipo de salud en la terapéutica.

En este enfoque, el poder obtener información sobre la respuesta en fase aguda, la prevención de recaídas, la efectividad en

casos especiales, como la EZ refractaria, y en los síntomas negativos primarios, es muy importante. La efectividad debe considerarse de manera separada para APs típicos y atípicos en cada una de las dimensiones expresadas anteriormente.

Para evaluar la efectividad del tratamiento con APs se deben tener en cuenta inicialmente algunas recomendaciones:

- El tratamiento farmacológico con APs es muy importante. No obstante, la tendencia asistencial actual se soporta de un enfoque que combina el empleo de los medicamentos con un abordaje psicoterapéutico más integral (educacional, laboral, familiar, social,...), basado en el principio de una relación interpersonal y grupal más sólida entre el paciente y su entorno. Esta combinación permite lograr mayores beneficios terapéuticos y una mejor evolución del paciente.
- Los fármacos APs típicos son efectivos, por lo general, para el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero no para el tratamiento de los síntomas negativos. Se admite que la presencia de síntomas negativos en el momento de ingreso hospitalario se asocia a una peor respuesta en el tratamiento.
- El tratamiento con fármacos APs no es curativo. Los fármacos APs convencionales mejoran los síntomas de la EZ, pero están seriamente limitados, principalmente por su escasa eficacia y mala tolerancia, lo que dificulta el cumplimiento terapéutico. La respuesta a los fármacos APs convencionales es variable: sólo en un 15% de pacientes es completamente satisfactoria. Otro 15% no responde en absoluto y un 70% experimenta una reducción de los síntomas positivos de forma parcial.
- Muchos de los pacientes en tratamiento recaen tras una mejoría inicial. Los pacientes con EZ muestran una amplia

variedad de déficits cognitivos: afectación de la atención, de la memoria y del procesamiento de la información. Al parecer, los fármacos APs convencionales empeoran la función cognitiva con la misma frecuencia con la que la mejoran, posiblemente por el requerimiento adicional de medicación anticolinérgica.

- Los pacientes con EZ también presentan con frecuencia trastornos del estado de ánimo; un 25% presenta síntomas depresivos, lo que se asocia con un deterioro de la calidad de vida y con ideas suicidas.

Generalmente, los psiquiatras consideran que los APs atípicos son la primera línea de medicamentos para pacientes con el primer episodio de Psicosis, debido a su mejor perfil de seguridad sobre los APs clásicos.

Sin embargo, exceptuando el caso de la clozapina, en la mayoría de los ensayos clínicos controlados, los APs atípicos no han demostrado una mayor efectividad que los típicos. Por ello, en los pacientes con enfermedad establecida que toman un APs típico, clínicamente estables y sin problemas de seguridad importantes, no debe cambiarse su tratamiento por un APs atípico. El cambio se debe evaluar en los casos en los que se presenten EEP notorios e incapacitantes.

En este caso, los regímenes de dosificación intermitentes y asociaciones de medicamentos, para reducir los efectos colaterales, no se recomiendan debido al incremento del riesgo de las recaídas.

Se debe tener presente, que uno de los principales problemas del paciente con EZ es el abandono del tratamiento y, de forma general, los problemas de adherencia al tratamiento, lo que cau-

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

sa recaídas en estos pacientes. Esta situación se atribuye a la falta de conciencia del paciente de su enfermedad o a los problemas de seguridad molestos e incluso incapacitantes de algunos de estos medicamentos.

CONCEPTOS CLAVES

Al prescribirse un fármaco para el tratamiento de la EZ, los especialistas buscan controlar los síntomas agudos dado que cuando se produce una descompensación, la cual sigue siendo la causa del ingreso de la mayoría los pacientes a los cuidados psiquiátricos hospitalarios, se quieren revertir los síntomas negativos, afectivos y cognitivos y que se consiga la reinserción del paciente en su medio de la forma más completa y rápida posible. En este sentido, se busca que la recuperación alcance la meta de conseguir el funcionamiento que tenía antes de su enfermedad. Además, los especialistas destacan que es importante hacer entender al paciente y a su familia o cuidadores que, aunque hayan desaparecido gran parte de los síntomas de su enfermedad, es necesario que siga tomando el tratamiento para evitar las recaídas, de ahí que se insista en su tolerabilidad y, por otra parte, en vías de administración cómodas.

3.2.1 CONSIDERACIONES ESPECIALES EN EL SEGUIMIENTO A LA EFECTIVIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Los resultados negativos asociados a problemas de efectividad de los APs, incluyendo fracaso terapéutico o como parte de un síndrome de resistencia a los APs, pueden aparecer como resultado de problemas relacionados con la prescripción, la adherencia, el mal uso del medicamento por parte del paciente o sus cuidadores, los problemas de calidad de algunos preparados

farmacéuticos, la dificultad de acceso a los servicios farmacéuticos y la falta de disponibilidad del medicamento. Por ello, en la búsqueda de explicaciones para la falta de efectividad del tratamiento se deben analizar esta gama de posibles causas.

La capacidad de los agentes APs de controlar la EZ aguda, incluyendo los síntomas positivos y negativos, en las primeras cinco a doce semanas de iniciado el tratamiento es común para todos los APs comercializados. En este sentido, los APs típicos y los atípicos son más efectivos que el placebo para el control de los síntomas agudos de EZ. Los APs típicos son igualmente efectivos cuando se comparan en dosis equipotentes. Entre un 40 al 75% de los pacientes que utilizan APs típicos experimentan mejoría de los síntomas agudos en las seis primeras semanas de tratamiento; mientras que una tercera parte de los pacientes no responde.

CONCEPTOS CLAVES

La resistencia a los APs está definida como el fracaso para responder a dos o más APs (uno de los cuales debe ser un atípico) dados a una dosis adecuada durante por lo menos seis a ocho semanas.

Excluyendo la clozapina, la efectividad sobre los síntomas negativos primarios, la efectividad en la EZ refractaria y en la prevención de las recaídas no es suficientemente clara para los APs atípicos. Por ello, la extrapolación de la información de la clozapina a los nuevos agentes APs atípicos debería evitarse, hasta que no se realicen los estudios específicos. De forma general, los estudios de eficacia se han centrado en el control de los síntomas sicóticos, pero esto no siempre se corresponde con una mejoría funcional. En este sentido, se acepta que:

- Los APs atípicos son equivalentes terapéuticos con los APs clásicos para el manejo de la EZ no refractaria en pacientes con predominio de los síntomas positivos y negativos.
- Los APs típicos son menos efectivos en el manejo de los síntomas negativos que de los positivos. En algunos casos se ha visto que estos medicamentos empeoran los síntomas negativos por inducción de acinesia.
- La clozapina ha mostrado mejorar los síntomas negativos, asimismo, otros agentes atípicos se comportan de manera semejante; no obstante, se necesitan más estudios para demostrar el mecanismo por el cual se sucede esta mejoría. Sin embargo, no se ha visto que los APs atípicos empeoren los síntomas negativos por incremento de los problemas de acinesia

3.2.2 REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS CON APs COMO BASE DE LA EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD

El **nivel o grado de evidencia clínica** (Tabla 7) es un sistema jerarquizado, con profundas bases de la epidemiología clínica y fundamentado en el análisis de las pruebas y de los estudios derivados de la investigación, que ayuda a los profesionales de la salud a valorar la solidez de la evidencia asociada a la condición clínica y a los resultados obtenidos en una estrategia diagnóstica o terapéutica. Para obtener información detallada de un AP, en especial acerca de su efectividad y seguridad, es necesaria la realización de búsquedas en bases de datos primarias, como revistas con artículos originales, secundarias, como Pubmed/Medline, Clinical Evidence, Tripdatabase, Colaboración Cochrane y terciarias **(30)**.

Tabla 7. Niveles y grados de evidencia clínica

Niveles de evidencia	
Ia	Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados.
Ib	Al menos un ensayo clínico aleatorizado.
IIa	Al menos un estudio controlado sin aleatorización.
IIb	Al menos cualquier otro tipo de estudio cuasi-experimental.
III	Estudios descriptivos, tales como estudios comparativos, de correlación o series de casos.
IV	Informes u opiniones de comités de expertos o experiencia clínica de expertos en el tema.
Grados de recomendación	
A	Basado directamente en nivel de evidencia I
B	Basado directamente en nivel de evidencia II o III
C	Basado directamente en nivel de evidencia IV

Tomado de: Straus S, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Medicina Basada en la Evidencia. Cómo practicar y enseñar medicina basada en la evidencia. Churchill Livingstone, an Elsevier imprint. 3ª ed. Madrid.2006. 313 p.

Ejemplos de grados de recomendación sobre la intervención farmacológica basados en los niveles de evidencia (2,7,25)

- Los meta-análisis han mostrado que la clozapina resulta efectiva en el 20-30% de pacientes que son resistentes al tratamiento convencional. Este medicamento es el único AP que puede reducir síntomas negativos y positivos en los pacientes con resistencia a los APs, y debe prescribirse cuanto la resistencia al tratamiento se ha confirmado. **Recomendación de grado A.**
- No se recomienda que los APs típicos o atípicos se prescriban simultáneamente para cubrir un cambio de fármaco, excepto por cortos períodos. **Recomendación de grado C.**
- Durante la fase aguda, se debe tener en cuenta la respuesta previa del paciente al tratamiento, el perfil de problemas de seguridad del mismo y las preferencias por una determinada medicación, en función de la experiencia previa y la vía de administración prevista, antes de prescribir un AP. **Recomendación de grado C.**

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

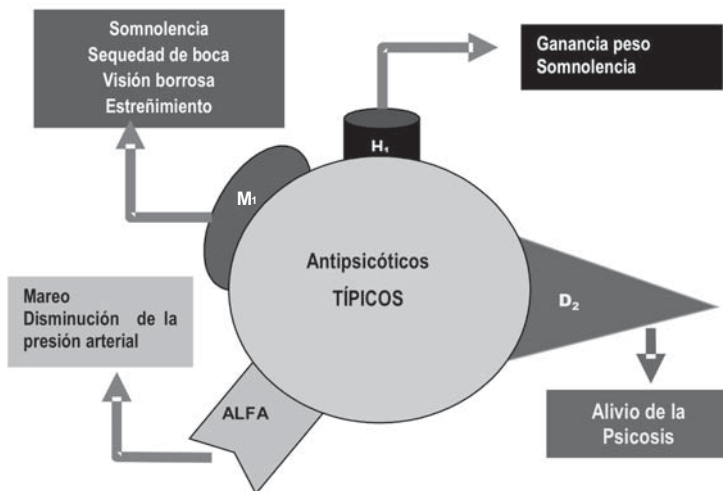
- En pacientes resistentes al tratamiento, bien por falta de efectividad, problemas de seguridad, preferencia del paciente o por probable falta de adherencia al tratamiento, la utilización de medicamentos coadyuvantes (litio, carbamacepina, ácido valproico y benzodiazepinas) se debe reservar para los casos en que la clozapina no sea apropiada. **Recomendación de grado C.**
- La supresión o la reducción prematura del tratamiento farmacológico AP instaurado en la fase aguda debe evitarse, debido al riesgo de recidiva rápida en la fase de postcrisis. La continuación del tratamiento durante 1 o 2 años después de una crisis debe analizarse. **Recomendación de grado C.**
- Se puede reducir la dosis de forma gradual, en pacientes estables que no presentan síntomas negativos, hasta llegar como mínimo a una quinta parte de la dosis de mantenimiento habitual. **Recomendación de grado C.**
- Puede analizarse un período de prueba sin medicación, en un paciente que haya presentado sólo un episodio de sintomatología positiva y no haya sufrido ningún síntoma durante el año siguiente de tratamiento de mantenimiento. **Recomendación de grado C.**
- Se puede, también plantear una supresión de la medicación en pacientes con múltiples episodios previos que se hayan mantenido estables durante 5 años, sin síntomas positivos y que cumplan bien el tratamiento. **Recomendación de grado C.**
- Se recomienda tratamiento indefinido en pacientes con antecedentes de intentos de suicidio graves o de conductas violentas y agresivas. **Recomendación de grado C.**
- Al tomar la decisión de suspender la medicación antipsicótica, se deben adoptar precauciones para reducir al mínimo el riesgo de recidiva: reducción gradual de la dosis durante

varios meses, visitas más frecuentes y empleo de estrategias de intervención precoz. **Recomendación de grado C.**

Comparaciones entre los APs típicos y atípicos.

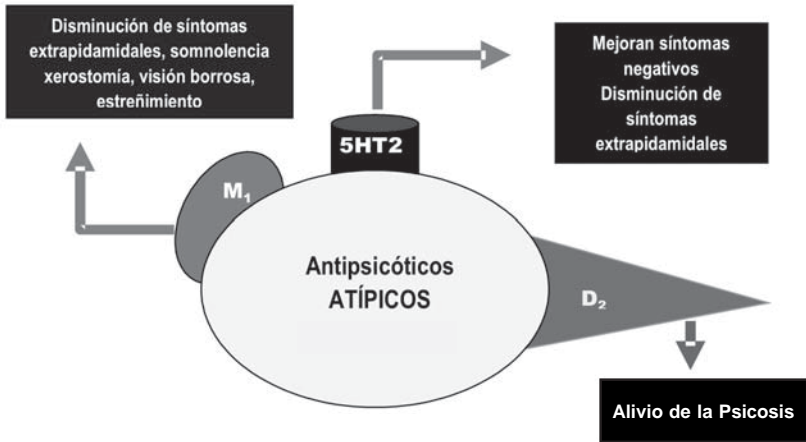
Para comprender las diferencias clínicas y terapéuticas de la efectividad y la seguridad entre los APs típicos y atípicos y la clozapina como prototipo de los APs atípicos, es importante analizar las diferencias moleculares de todos ellos, los cuales se pueden visualizar en los gráficos 3, 4 y 5:

Gráfico 3. Diferentes receptores asociados con los efectos deseados y no deseados con la utilización de los antipsicóticos típicos.



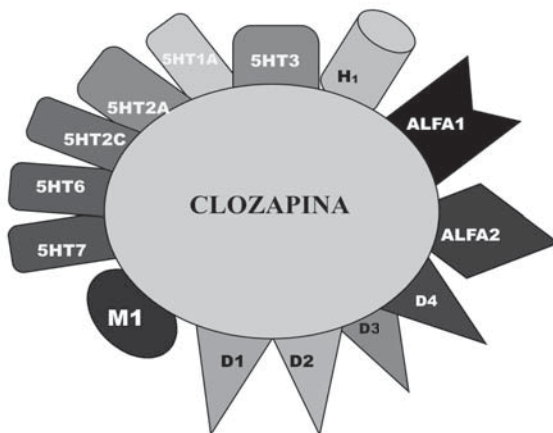
Tomado y modificado de Stahl Stephen. Agentes Antipsicóticos. En: Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas v aplicaciones clínicas. 2.a edición. Ariel Neurociencia 2002: 445-512.

Gráfico 4. Diferentes receptores asociados con los efectos deseados y no deseados con la utilización de los antipsicóticos atípicos.



Tomado y modificado de Stahl Stephen. Agentes Antipsicóticos. En: Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. 2.a edición. Ariel Neurociencia 2002; 445-512.

Gráfico 5. Diferentes receptores asociados con los efectos deseados y no deseados con la utilización de la clozapina



Tomado y modificado de Stahl Stephen. Agentes Antipsicóticos. En: Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. 2.a edición. Ariel Neurociencia 2002; 445-512.

Existen diferentes fuentes que describen revisiones basadas en la evidencia clínica **(6,7,25,28)** comparando las alternativas de APs típicos vs. APs atípicos, de las cuales se reportan las siguientes conclusiones más relevantes:

- Diversos reportes de estudios de 2 años de duración, muestran que aproximadamente 30% de los pacientes tienen recaídas durante el tratamiento con APs típicos comparado con 80% sin tratamiento.
- Risperidona, quetiapina, sertindol, amisulpride, olanzapina y clozapina son igual o más eficaces que los APs típicos para aliviar los síntomas globales de la esquizofrenia.
- Clozapina y risperidona, tan igual o más eficaces que los APs típicos para prevenir recaídas.
- La clozapina es más eficaz que los APs convencionales en la mejoría de los síntomas negativos en pacientes resistentes al tratamiento. Del mismo modo, la clozapina es más eficaz que los APs típicos en aquellos pacientes que no han respondido previamente al tratamiento.
- Todos los APs atípicos causan menos EEP que los típicos y menos acinesia.
- La sedación puede aparecer más frecuentemente en los pacientes tratados con clozapina que en los tratados con los APs típicos. La olanzapina, amisulpride, sertindol y, quizá, risperidona pueden causar menos somnolencia. No se dispone de evidencia científica suficiente que sugiera que los otros APs atípicos sean más o menos sedantes que los típicos.
- Los efectos secundarios anticolinérgicos y antiadrenérgicos pueden presentarse más frecuentemente en los pacientes tratados con clozapina y sertindol, y menos frecuentemente en los tratados con quetiapina u olanzapina, que en los tratados con APs típicos.

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

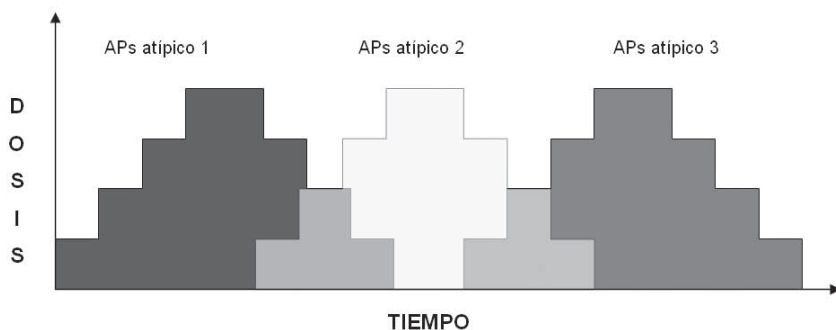
- Los pacientes con EZ pueden percibir los APs atípicos más aceptables que los típicos. En este sentido, los pacientes tratados con atípicos (con excepción de ziprasidona) abandonan menos los estudios.
- A diferencia de la clozapina, en los pacientes resistentes al tratamiento, ningún APs atípico se destaca por ser más eficaz que el resto de los otros. Estos fármacos tienen perfiles de efectos secundarios ligeramente diferentes entre sí, y la importancia puede variar en función del paciente y sus familias o cuidadores.
- Si la EZ es crónica, hay poca diferencia en el tratamiento con un AP típico o uno atípico, a excepción de los casos en que los efectos secundarios, tales como parkinsonismo, que obligan a abandonar el estudio.

3.2.3 SUSTITUCIÓN GRADUAL DE LA FARMACOTERAPIA

Sustitución de un AP atípico que haya mostrado ser poco efectivo.

Cuando se pasa de un AP atípico a otro, es prudente hacer una **sustitución gradual**, disminuyendo la dosis del primero, a la vez que se aumenta la dosis del segundo, lo cual lleva a la administración transitoria de los 2 medicamentos. Esto es necesario para evitar un rebote de los síntomas de la enfermedad y para prevenir la aparición de posibles problemas de seguridad de los medicamentos APs. En el Gráfico 6 se presenta un ejemplo que ilustra la forma como se debe realizar la sustitución de un AP atípico.

Gráfico 6. Sustitución de un Antipsicótico atípico con problemas de efectividad

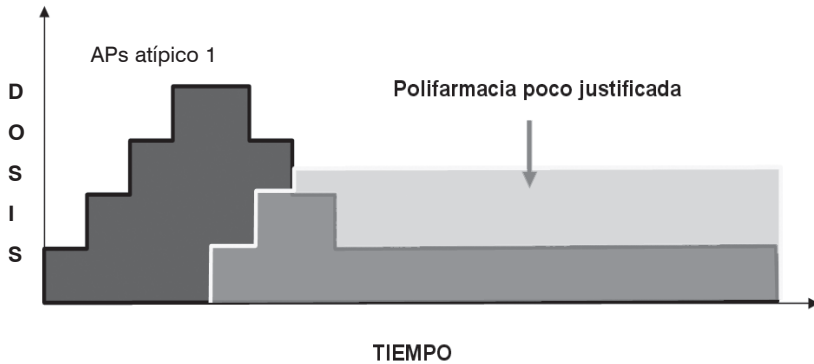


Tomado y modificado de Stahl Stephen. Agentes Antipsicóticos. En: Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. 2.ª edición. Ariel Neurociencia 2002; 445-512.

En algunos casos, es posible que el médico deje al paciente la responsabilidad de la sustitución, mientras se realiza el cambio de un AP atípico a otro, debido a la mejoría de sus síntomas en plena sustitución gradual **(28)**.

Se considera que este tipo de esquemas no es necesario ni ventajoso en un comienzo, ya que buena parte de las guías para el manejo de la EZ, entre ellas las de la American Psychiatric Association APA **(7)** reporta que sólo después de fracasos con monoterapias secuenciales, incluida la terapia con clozapina, se podrían administrar dos APs a largo plazo, como se puede ver en el Gráfico 7 **(28)**.

Gráfico 7. Polifarmacia poco justificada en la sustitución gradual.



Tomado y modificado de Stahl Stephen. Agentes Antipsicóticos. En: Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. 2.ª edición. Ariel Neurociencia 2002; 445-512.

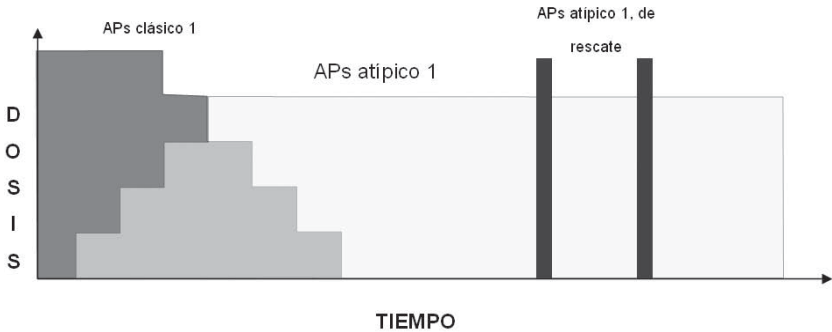
Estrategia al utilizar un AP típico para preparar o rescatar una terapia con APs atípicos.

Este es uno de los usos más importantes y justificados de la terapia con APs, cuando un paciente no medicado hace una crisis aguda de síntomas positivos (agresividad o descontrol). Estos pacientes pueden necesitar terapia de rescate periódicamente, lo cual permite un alivio más rápido de los síntomas y más sólido, del que podría lograr un aumento de la dosis del AP atípico. Como en los casos anteriores, se debe empezar una terapia de sustitución decreciente del AP típico y se incrementa gradualmente el AP atípico. En caso de exacerbaciones, se repite el procedimiento, como se puede ver en el Gráfico 8 (28).

3.2.4 ESTRATEGIA EN CASO DE RESPUESTA INADECUADA DE UN ANTIPSICÓTICO ATÍPICO

Cuando por alguna razón, un medicamento AP no alcanza la efectividad necesaria y se reemplaza por un AP atípico y nuevamen-

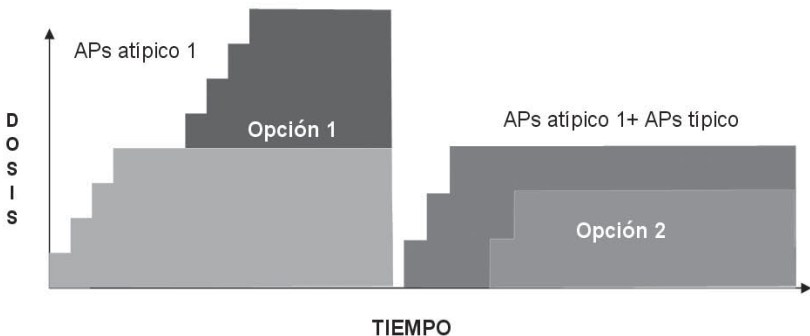
Gráfico 8. Uso de antipsicóticos típicos para preparar o rescatar antipsicóticos atípicos.



Tomado y modificado de Stahl Stephen. Agentes Antipsicóticos. En: Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. 2.a edición. Ariel Neurociencia 2002; 445-512.

te con el medicamento de segunda línea hay fracaso terapéutico, se puede utilizar la opción de aumentar la dosis de este o, en su defecto, agregar un AP típico para potenciar al primero. Esto resulta costoso y se pierden las ventajas terapéuticas atípicas, pero es una buena alternativa terapéutica para evitar las recaídas, en caso de fallas por monoterapia. En el Gráfico 9 se puede observar esta estrategia (28).

Gráfico 9. Estrategia clínica de antipsicóticos típicos y atípicos en caso de fallas terapéuticas.



Tomado y modificado de Stahl Stephen. Agentes Antipsicóticos. En: Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. 2.a edición. Ariel Neurociencia 2002; 445-512.

3.2.5 ESQUIZOFRENIA EN SITUACIONES ESPECIALES

En la infancia y la adolescencia (25).

El proceso de desarrollo de las diferentes áreas en el niño y adolescente, implica una diferenciación progresiva de funciones psiconeuroevolutivas, interrelacionando con el entorno.

Las manifestaciones clínicas y la psicopatología, al igual que, el curso y el pronóstico quedan sujetos a variaciones según la edad, el momento evolutivo y las variables del entorno, dependiendo de la maduración emocional, cognitiva y relación de la persona con su familia y su ambiente educativo y recreativo.

El médico debe realizar una evaluación diagnóstica exhaustiva que incluya, siempre que sea posible, una entrevista con el niño o adolescente y su familia. La exploración debe incluir una evaluación detallada de los síntomas psicóticos requeridos para el diagnóstico.

CONCEPTOS CLAVES

Los aspectos que deben tenerse en cuenta, son los siguientes:

- ***Historia psiquiátrica familiar (en especial, de enfermedades psicóticas).***
- ***Exámen del estado mental.***
- ***Curso de la enfermedad.***
- ***Presentación de los síntomas.***
- ***Coexistencia de síntomas de patología comórbida, como historia significativa de problemas de desarrollo, trastornos del estado de ánimo o uso de sustancias.***

En cuanto a la exploración física, el médico debe descartar posibles causas médicas u orgánicas de los síntomas psicóticos. No existe suficiente evidencia científica sobre el tratamiento para niños y adolescentes, las diferentes estrategias de tratamiento, tanto farmacológicas como psicosociales, variarán en función de la fase del problema de salud.

Agitación y conductas violentas (10).

Si no existe una historia de abuso de sustancias, el tratamiento de elección para el manejo de la agitación aguda es el uso de una benzodiazepina en forma oral o parenteral. Si existe historia de abuso, el tratamiento de elección es la instalación de valproato sódico, litio o carbamazepina. Otros fármacos utilizados son los beta bloqueadores, la buspirona, la trazodona y otros anticonvulsivantes.

En el caso de las conductas violentas, el tratamiento de elección es el uso de valproato. Como segunda línea son útiles el litio, la carbamazepina y las benzodiazepinas. El uso de medidas, como el aislamiento y la contención física, deben ser utilizados sólo para protección y beneficio del paciente por indicación médica. Los pacientes en quienes sea necesario utilizarlas deben ser constantemente vigilados.

Paciente con esquizofrenia y con insomnio o disforia (10).

El tratamiento de elección para el insomnio, en el caso que no exista historia de abuso de sustancias psicoactivas, es la adición de una benzodiazepina. Otros fármacos usados son el zolpidem, la zopiclona, la difenhidramina y la trazodona, los cuales se prefieren si existe historia de abuso.

Para el caso de disforia, la recomendación de primera línea es la adición de un fármaco inhibidor de la recaptación de la serotonina,

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

los que, por su perfil de seguridad, son preferibles, a los antidepresivos tricíclicos. Otros fármacos, posiblemente útiles, son los antidepresivos con escaso efecto anticolinérgico. Las benzodiazepinas tienen sólo un beneficio marginal.

3.2.6 TRATAMIENTOS RECOMENDADOS

Episodio psicótico agudo (2, 7).

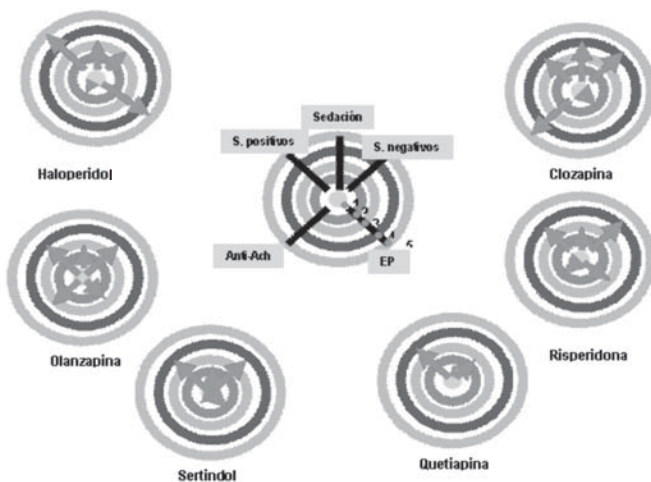
Durante un episodio agudo los medicamentos APs son necesarios. La mejor opción deber ser un solo AP, utilizando las dosis mínimas efectivas y no utilizar altas dosis de carga. La respuesta y los efectos secundarios clínicos se deben monitorizar regularmente. Durante un episodio agudo, algunos pacientes pueden estar agitados y pueden necesitar tranquilización rápida.

Las metas del tratamiento durante la fase aguda (definida por un episodio psicótico agudo) son prevenir las secuelas y controlar los comportamientos alterados, reducir la severidad de la psicosis y los síntomas asociados (p.e, agitación, agresión, síntomas negativos, síntomas afectivos), determinar y tratar los factores que desencadenan la ocurrencia del episodio agudo.

Los factores relacionados con las recaídas son: la no adherencia a los APs, el uso de sustancias psicoactivas, y los acontecimientos de vida estresantes. Las recaídas, como resultado del curso natural del problema de salud y a pesar del tratamiento, son comunes. Si se sospecha de no adherencia, se recomienda que las causas sean evaluadas y consideradas en el plan del tratamiento. Finalmente, mientras que la mayoría de los pacientes prefieren la medicación oral, los pacientes con las recaídas recurrentes relacionadas con no adherencia, son candidatos a una medicación antipsicótica inyectable depot, al igual que los pacientes que prefieren este modo de administración.

Se recomienda risperidona como tratamiento de elección en el primer episodio psicótico, independientemente de que el predominio sea de los síntomas positivos o de los síntomas negativos. Las recomendaciones de primera línea, en estas dos situaciones clínicas, son: en el primer caso, APs convencionales de alta potencia; como el haloperidol y la olanzapina; y en el segundo, cuando predomina la sintomatología negativa, la olanzapina **(26)**. En el gráfico 10 se muestran las principales características diferenciales por su utilidad de algunos APs, con el fin de seleccionar la mejor alternativa terapéutica de acuerdo a la condición clínica del paciente.

Gráfico 10. Relación de la eficacia con base en el control de los síntomas positivos y negativos.



1 (Interior): < Efecto
5 (Exterior): > Efecto

Tomado y modificado de Stahl Stephen. Agentes Antipsicóticos. En: Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas. 2.a edición. Ariel Neurociencia 2002; 445-512.

Hospitalización de un episodio agudo de Esquizofrenia en la fase aguda

Cuando la hospitalización es necesaria, debido a una exacerbación aguda de una EZ crónica, asociada a factores estresantes

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

psicosociales ó a incumplimiento terapéutico, los psiquiatras recomiendan una hospitalización breve (1-2 semanas) y que tenga como objetivo fundamental la remisión de los síntomas y trabajar, conjuntamente con el equipo ambulatorio, en la identificación de los factores estresantes y los factores que puedan explicar la no adherencia. Se destaca la importancia de un contacto temprano (primeros tres días hábiles) con la familia, durante la hospitalización, con el objetivo primario de obtener una historia del tratamiento previo y de la respuesta del paciente, y también evaluar las interacciones familiares. Ofrecer al paciente psicoeducación sobre el problema de salud y su tratamiento y las estrategias cognitivo-conductuales se consideran también fundamentales durante la hospitalización **(26)**.

3.2.7 SEGUIMIENTO Y MANTENIMIENTO

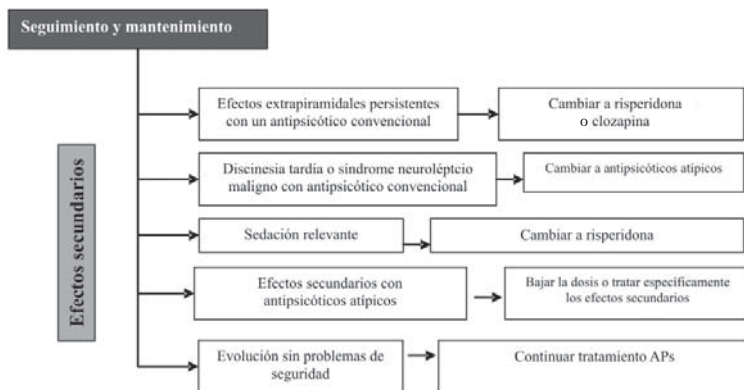
Uno de los aspectos más importantes y que más debe preocupar al equipo médico, es asegurar, cuando se le da de alta al paciente, que durante los primeros días esté bien controlado y que acuda a la primera consulta ambulatoria. Tratando de programar dicha cita, en un plazo de una o dos semanas después del alta. Asimismo, se considera importante suministrar al paciente la suficiente medicación hasta la primera visita.

Uno de los aspectos primordiales en el éxito del tratamiento de la EZ es la adecuación y mantenimiento del tratamiento a largo plazo, con el objetivo de prevenir o retrasar las recaídas.

Se considera que si el paciente ha evolucionado positivamente al tratamiento farmacológico, el mismo debe mantenerse durante períodos prolongados (12-24 meses e incluso durante períodos mayores de 3 a 5 años).

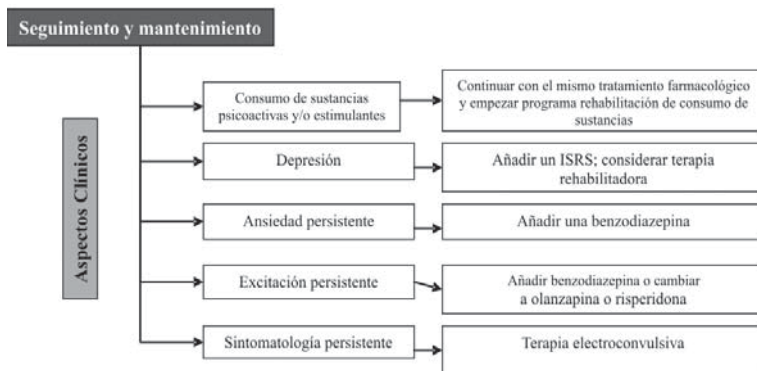
En el caso de pacientes con varios episodios de EZ y con buena respuesta terapéutica, se recomienda períodos de mantenimiento todavía más amplios, de más de 5 años e, incluso, durante toda la vida (26). Otras recomendaciones para el seguimiento y mantenimiento se exponen en los Gráficos 11 y 12.

Gráfico 11. Recomendaciones para el seguimiento y mantenimiento de la seguridad de los antipsicóticos.



Tomado de Sociedad Española de Psiquiatría SIP. Consenso Español sobre Evaluación y Tratamiento de la Esquizofrenia. España 2000.

Gráfico 12. Recomendaciones para el seguimiento y mantenimiento de los aspectos clínicos al tratamiento antipsicóticos.



Tomado de Sociedad Española de Psiquiatría SIP. Consenso Español sobre Evaluación y Tratamiento de la Esquizofrenia. España 2000.

3.2.8 MÉTODOS PARA EVALUAR LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO (2,7,26)

La identificación y medición de la efectividad de los fármacos APs suele ser compleja, tal vez porque no hay un parámetro cuantificable estándar que permita comprobar la mejoría de la enfermedad y la efectividad del tratamiento. Por ello, se han desarrollado distintas escalas que tratan de facilitar esta labor al profesional de la salud responsable del SFT.

Existen 5 escalas que se han desarrollado específicamente para la evaluación psicopatológica y efectividad del tratamiento farmacoterapéutico de la EZ: la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), la escala de Manchester o de Krawiecka, The Scales for the Assessment of Positive and Negative Symptoms (SAPS, SANS), The Positive And Negative Syndrom Scale (PANSS), y The Clinical Global Impresión - CGI. En la Tabla 8 se comparan los diferentes síntomas que valoran las primeras cuatro escalas mencionadas.

BPRS: La versión original incluye 16 ítems, aunque se han realizado múltiples modificaciones, algunas de ellas traducidas al español. Los síntomas y parámetros de esta escala abarcan un amplio espectro. Es de fácil aplicación y se basa en la entrevista clínica. Esta escala se compone de 4 factores dimensionales: psicosis, síntomas negativos, suspicacia/hostilidad y depresión-ansiedad.

MANCHESTER: Es la más sencilla de todas las escalas de evaluación de los síntomas esquizofrénicos, ya que se compone de 8 ó 9 ítems. Se ha empleado sobre todo en Gran Bretaña, tanto en estudios de respuesta al tratamiento como en la evaluación clínica de pacientes con EZ crónica. Además, de síntomas esquizofrénicos, incluye dos ítems para evaluar

depresión y ansiedad. El rango de puntuación es de 0 (ausente) a 4 (grave).

Tabla 8. Propiedades comparativas entre las escalas de evaluación de la efectividad psicopatológica de la esquizofrenia.

	SAPS/SANS	PANSS	Manchester	BPRS
Delirios	X	X	X	X
Alucinaciones	X	X	X	X
Trastornos del pensamiento	X	X	X	X
Conducta extraña	X	P	-	P
Excitación	P	X	-	X
Grandiosidad	P	X	-	X
Susplicacia	P	X	-	X
Hostilidad	P	X	-	X
Embotamiento Afectivo	X	X	X	X
Alogia	X	X	X	X
Abulia-Apatía	X	P	-	-
Anhedonia-insociabilidad	X	P	-	-
Retraimiento emocional	P	X	-	X
Contacto pobre	P	X	-	-
Pensamiento abstracto	-	X	-	-
Pensamiento estereotipado	P	X	-	-
Afectividad inapropiada	X	P	P	P
Depresión	-	X	P	P
Retardo motor	-	X	-	X
Ansiedad	-	X	X	X
Síntomas catatónicos	-	X	-	-
Conciencia de enfermedad	-	X	-	-
Desorientación	-	X	-	X
Atención	X	X	-	-

- no evaluada, X evaluado, P parcialmente evaluado.

Tomado de: Sociedad Española de Psiquiatría SEP. Consenso de expertos para recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia. 2000: 9-24.

SAPS/SANS: Se han convertido en los instrumentos de evaluación clínica de la EZ más ampliamente utilizados en todo el mundo. Aunque estas escalas pueden emplearse de forma independiente, habitualmente se utilizan de forma conjunta. Los síntomas de estas escalas fueron extraídos de descripciones clásicas del problema de salud. Su gran inconveniente es que a pesar de estar compuestas por un elevado número de ítems (50 en total), el contenido de los mismos está limitado a aquellos de carácter positivo o negativo.

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

PANSS: Fue desarrollada a partir de la BPRS con el objeto de mejorar sus propiedades psicométricas y ampliar notablemente la evaluación de los síntomas negativos. Consta de tres subescalas: positiva, negativa y psicopatología general. La última permite la evaluación de numerosos síntomas, además de los positivos y negativos. A diferencia de las otras escalas de EZ, la PANSS requiere una entrevista semiestructurada pero que se integra perfectamente en la entrevista clínica habitual. Los síntomas positivos y negativos están perfectamente balanceados, lo que permite el diagnóstico del subtipo positivo y negativo en función de la valencia de la puntuación diferencial de ambas subescalas. Esta escala es quizá la que mejor ha sido estudiada desde el punto de vista psicométrico. El hecho de que contenga una gran diversidad de síntomas permite una evaluación multidimensional de la EZ.

En las Tablas 8 y 9 se expone un resumen de los datos disponibles actualmente sobre las propiedades comparativas entre las escalas para valorar la efectividad del tratamiento AP. Todas las escalas poseen una adecuada fiabilidad interobservador. Desde un punto de vista descriptivo, los síntomas positivos están mejor descritos y representados en la SAPS; sin embargo, la escala que contiene más diversidad de síntomas es la PANSS, que incluye al menos 5 dimensiones clínicas de la EZ.

El síndrome negativo evaluado con la PANSS es el que tiene la consistencia interna más alta. Todas las escalas son fáciles de aplicar en la práctica clínica, si bien la PANSS requiere algo más de tiempo, debido al elevado número de síntomas que evalúa y a que requiere una entrevista semiestructurada. La PANSS es la única escala que permite tipificar los resultados de la farmacoterapia directamente a los pacientes en el subtipo positivo vs negativo de la EZ. La escala de Manchester tiene el inconveniente de que evalúa muy pocos síntomas.

Tabla 9. Características generales y psicométricas de las escalas de evaluación de la efectividad psicopatológica de la esquizofrenia.

	SAPS/SANS	PANSS	Manchester	BPRS
Nº de síntomas positivos	4	7	3	4
Nº de síntoma negativo	5	7	3	3
Síntoma psicopatología general.	0	16	2	11
Comprensividad de la escala	++	++++	+	+
Definición de ítems	+++	+++	++	++
Anclajes de los ítems	++	+++	++	+
Fiabilidad del observador	+++	+++	++	+
Consistencia interna de Síntomas positivos	++	++	++	?
Consistencia interna de Síntomas negativos	++	+++	++	?
Fiabilidad test-retest	++	++	++	?
Validez factorial	+/-	+/-	+/-	+/-
Validez concurrente	+++	+++	++	?
Validez de criterio (externo)	P	P	P	P
Validez discriminante	+	+	?	?
Derivación de modelos multidimensionales	++	+++	++	++
Derivación de subtipos de esquizofrenia	++	+++	+	+
Tiempo de aplicación	30´	30-45´	20´	15´
Forma de entrevista	Libre	Semiestruct.	Libre	Libre
Aplicabilidad clínica	+++	++	+++	+++

+/- Poco determinado + Mínimo, ++ Aceptable, +++ Alto ? Indeterminado P Presenta

Tomado de: Sociedad Española de Psiquiatría SEP. Consenso de expertos para recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia. 2000: 9-24.

La escala de más fácil aplicación es la de Manchester, la que contiene un mayor número de dimensiones psicopatológicas es la PANSS, y las SAPS/SANS las que proporcionan un mayor poder descriptivo de los síntomas psicóticos y negativos.

Sin importar cual sea la escala a utilizar, para evaluar la efectividad de la farmacoterapia, se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con esquizofrenia

- En 6 y 8 semanas se sabe si un paciente es un verdadero «no respondedor».
- Se necesitan entre 3 a 6 meses para determinar la efectividad global en un «respondedor».
- La medición de los niveles plasmáticos de los APs, permiten identificar a los no cumplidores o metabolizadores rápidos, a los pacientes con niveles altos y efectos indeseables que se confunden con la psicopatología, pero ello sólo es posible para algunos APs, y en instituciones con tecnología apropiada.
- En el caso de la realización de SFT, la efectividad se puede medir por la disminución de los síntomas en la valoración de las diversas escalas realizadas por los médicos psiquiatras o los médicos encargados del seguimiento clínico.

3.2.9 RECOMENDACIÓN PARA EL SEGUIMIENTO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO AL PACIENTE CON ESQUIZOFRENIA

Aunque existen varias escalas para la valoración del paciente con EZ, en algunas instituciones de Colombia se ha vuelto frecuente el uso de la escala de Impresión Clínica Global, la cual ha sido adaptada de acuerdo a la psicopatología, bien sea depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedad bipolar, etc. Para el caso del seguimiento a pacientes con EZ, esta sencilla escala puede servir para evaluar en el tiempo la gravedad del problema de salud (para la cual existen 8 indicadores; 0-7) y la mejoría global, con indicadores numerados de la misma manera, pero pensando en la percepción de la mejoría por parte del evaluador, la cual se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impresión, CGI)

Gravedad del problema de salud		Mejoría global		
Basándose en su experiencia clínica, cual es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?		Comparando con el estado inicial, como se encuentra el paciente en estos momentos? (puntúe la mejoría total independientemente de que a su juicio se deba o no por completo al tratamiento):		
0.	No evaluado	0.	No evaluando	
1.	Normal, no enfermo	1.	Mucho mejor	
2.	Dudosamente enfermo	2.	Moderadamente mejor	
3.	Levemente enfermo	3.	Levemente mejor	
4.	Moderadamente enfermo	4.	Sin cambios	
5.	Marcadamente enfermo	5.	Levemente peor	
6.	Gravemente enfermo	6.	Moderadamente peor	
7.	Entre los pacientes más extremadamente enfermos	7.	Mucho peor	

Fecha	Gravedad	Mejoría	Evaluador	Comentarios

En el caso de valorar la efectividad de un tratamiento AP la disminución en el valor de mejoría global indica indirectamente la mejoría de los síntomas.

3.3 ASPECTOS RELACIONADOS CON LA SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.

La utilización de medicamentos para la EZ se puede acompañar de problemas de seguridad. En algunos casos, estos problemas llevan a interrupción del tratamiento por parte del paciente, lo cual genera una falta de adherencia al tratamiento con consecuencias graves sobre el pronóstico del problema de salud. Algunas de estas consecuencias son las recaídas y la tolerancia a los medicamentos, las cuales alteran el entorno funcional familiar, social y laboral del paciente.

La seguridad de los APs también ha sido un tema de mucha discusión, debido al aumento de la frecuencia de efectos adversos y con ellos la aparición de riesgos serios para la vida del paciente. Por lo anterior, el conocimiento previo de estas reacciones y de la forma de tratarlas puede ser de gran beneficio en el momento de prescribir y de mantener la terapia antipsicótica.

3.3.1 INDICADORES DE SEGURIDAD

Desde el punto de vista de la parametrización, las reacciones adversas a los medicamentos pueden ser poco relevantes clínicamente aunque estadísticamente sean frecuentes, pero en ciertas ocasiones pueden afectar la vida, causando retiros de la medicación, disminución de las dosis o cambio de los esquemas de tratamientos.

Cualquier persona puede tener una reacción adversa a un medicamento. Sin embargo, los usuarios de tres o cuatro medicamentos diarios, como es el caso de algunos pacientes con tera-

pia antipsicótica, podrían tener una mayor probabilidad de padecer problemas de seguridad con los medicamentos, asociada al incremento de posibles IMx. En las Tabla 11 y 12 se detallan los principales problemas de seguridad de los APs.

Tabla 11. Principales efectos secundarios frecuentes de los antipsicóticos típicos (1,7,10,25,26,31).

Medicamento		Reacciones adversas
Fenotiazinas	Clorpromazina	<p>Probables: sedación, sequedad de boca, estreñimiento, dificultad en la micción, congestión nasal, visión borrosa, midriasis, taquicardias, alteraciones del ECG, arritmias cardíacas, hipotensión, reacciones de hipersensibilidad (urticaria, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, sensibilidad por contacto). Pigmentación de piel y ojos, reacciones de fotosensibilidad.</p> <p>Poco probable: parkinsonismo, distonía, acatisia, discinesia tardía, convulsiones, agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, leucopenia, delirio, agitación, catatonía, insomnio o sopor, pesadillas, depresión, miosis, inhibición de la eyaculación, impotencia y priapismo, aumento de peso, intolerancia a la glucosa, hipo e hipertermia.</p>
	Perfenazina	<p>Probables: Somnolencia, sedación, sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento, síntomas extrapiramidales, ictericia colestásica, eosinofilia, leucopenia transitoria, fotodermatitis, urticaria, erupciones cutáneas, prurito, angioedema, insomnio, mareos, íleo parálítico.</p> <p>Poco probables: hipotensión ortostática, arritmia cardíaca, colapso, agranulocitosis, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, con síntomas como fiebre, rigidez muscular generalizada, acinesia, hipertonia faríngea y alteraciones respiratorias, galactorrea, amenorrea, retinopatía pigmentaria, convulsiones.</p>

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con esquizofrenia

Medicamento		Reacciones adversas
Fenotiazinas	Pipotiazina	<p>Probables: hipotensión ortostática, depresión respiratoria, arritmias, auriculares, bloqueo AV, taquicardia ventricular y fibrilación, Cambios en el ECG, distonías agudas o discinesias, temblor, acinesia, galactorrea, ginecomastia, amenorrea, hipertermia, rigidez y compromiso de la conciencia.</p> <p>Poco probables: obstrucción nasal, sequedad bucal, insomnio, agitación, dermatitis de contacto, cambios oculares, coloración de la piel.</p>
	Flufenazina	<p>Probables: distonía, discinesia, acatisia, visión borrosa, constipación, náuseas, vómitos y congestión nasal, reducción de la actividad motora, apatía, indiferencia, despreocupación, somnolencia.</p> <p>Poco probables: Taquicardias, alteraciones del ECG, arritmias cardíacas, delirio, agitación, catatonia, insomnio o sopor, pesadillas, depresión, miosis, convulsiones, inhibición de la eyaculación, impotencia y priapismo, reacciones de hipersensibilidad, pigmentación de piel y ojos, reacciones de fotosensibilidad, anemia hemolítica, anemia aplásica, púrpura trombopénica, leucocitosis y agranulocitosis potencialmente mortal, distonia tardía, síndrome similar al parkinsonismo y acatisia.</p>
	Levomepromazina	<p>Probables: sedación, sequedad de boca, estreñimiento, dificultad en la micción, congestión nasal, visión borrosa, midriasis, taquicardias, alteraciones del ECG, arritmias cardíacas, hipotensión, reacciones de hipersensibilidad (urticaria, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, sensibilidad por contacto). Pigmentación de piel y ojos, reacciones de fotosensibilidad, púrpura.</p> <p>Poco probables: parkinsonismo, distonia, acatisia, discinesia tardía, convulsiones, agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia aplásica, leucopenia, delirio, agitación, catatonia, insomnio o sopor, pesadillas, depresión, miosis, inhibición de la eyaculación, impotencia y priapismo, aumento de peso, intolerancia a la glucosa, hipo e hipertermia.</p>

Medicamento		Reacciones adversas
Fenotiazinas	Mesoridazina	<p>Probables: Sedación, somnolencia, mareo, sequedad de boca, visión borrosa, alteraciones de la acomodación, congestión nasal, hipotensión ortostática, galactorrea, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia.</p> <p>Poco probables: confusión, agitación, alucinaciones, irritabilidad, cefalea, convulsiones, temblores, acatisia, discinesia, disfonía, hipercinesia, depresión, insomnio, pesadillas, síndrome neuroléptico maligno, náuseas, vómitos, estreñimiento, pérdida del apetito, retención urinaria, incontinencia, palidez, cambios en el ECG, taquicardia, arritmia, amenorrea, irregularidades menstruales, cambios de peso, alteraciones en la erección, hepatitis, dermatitis, rash, fotosensibilidad.</p>
	Tioridazina	<p>Probables: temblores, agitación, arritmias, hipotensión, cardiotoxicidad, prolongación del intervalo QT relacionada con la dosis, muerte súbita, disfunción sexual, disminución de la agudeza visual y trastornos de la visión nocturna.</p> <p>Poco probables: tensiones en la lengua, movimientos extraños en la cara, boca o mandíbula, dificultad para tragar, tambaleo al caminar, convulsiones, coloración amarillenta en la piel y los ojos.</p>
	Tioproperezina	<p>Probables: reacciones neuromusculares (extrapiramidales) dosis dependientes, sialorrea, sudor profuso y lagrimeo, ansiedad o apatía, exaltación o depresión, insomnio y/o somnolencia, dolores de cabeza.</p> <p>Poco probable: náuseas y vómitos, constipación o diarrea.</p>
	Trifluoperazina	<p>Probables: somnolencia, diskinecias tardías, reacciones cutáneas, rash, sequedad, insomnio, fatiga.</p> <p>Poco probables: mareos, resequedad de boca, aumento de peso, amenorrea, fatiga, debilidad muscular, anorexia, visión borrosa y reacciones extrapiramidales.</p>

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

Medicamento		Reacciones adversas
Fenotiazinas	Trifluoperazina	Probable: Se han presentado ocasionalmente taquicardia, constipación, retención urinaria, hiperpirexia, retinopatía, prolongación del QT, síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hiperpirexia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia e inestabilidad autonómica.
Difenilbutilpiperadina	Pimozide	Probable: astenia, dolor de pecho, hipotensión postural, náuseas, vómitos, mareos, temblores, parkinson, sudación, erupciones, visión borrosa, cataratas, nicturia. Poco probable: reacciones extrapiramidales, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, cambios en el ECG.
Butiferrona	Haloperidol	Probables: parkinsonismo, distonía, acatisia, discinesia tardía, catatonía, ansiedad, depresión, insomnio, euforia, agitación, cefalea, confusión, delirio, convulsiones, hipertermia, rigidez muscular y pérdida de conciencia, ginecomastia, galactorrea, erupción maculopapular o acneiforme, fotosensibilidad. Poco probables: sequedad de boca, congestión nasal, visión borrosa o midriasis, retención urinaria y estreñimiento, taquicardia, hipertensión, alteración del ECG, hipotensión ortostática, leucopenia o leucocitosis transitoria, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis, disfunción eréctil y disminución de la libido, priapismo, alteraciones del ciclo menstrual, ictericia colestásica y eosinofilia, hiponatremia, dispepsia, náuseas, sialorrea, retinopatía pigmentaria, broncoespasmo y alopecia.
Tioxantenos	Flupentixol	Probables: estreñimiento, somnolencia, cambios de visión, boca seca. Poco probables: agitación, rigidez muscular, debilidad, pérdida del equilibrio, temblor o sacudida, vértigo, movimientos incontrolables, dificultad urinaria, erupción/ decoloración de la piel, dolor de garganta, coloración oscura de los ojos y la piel.

Medicamento		Reacciones adversas
Tioxantenos	Zuclopentixol	<p>Probables: sedación intensa, sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, estreñimiento.</p> <p>Poco probables: trastornos de la acomodación ocular, sudoración, parkinsonismo, distonía, acatisia, discinesias,</p>
Dibenzodiacepina	Loxapina	<p>Probables: náuseas, vómito, seborrea, disnea, cefalea, parestesias, sofocos, pérdida o aumento de peso y polidipsia, hiperglucemia, manía, sequedad de boca, estreñimiento, dificultad en la micción, congestión nasal, visión borrosa, midriasis, taquicardias, alteraciones del ECG, arritmias cardíacas.</p> <p>Poco probables: hipotensión, delirio, agitación, catatonía, insomnio o sopor, pesadillas, depresión, miosis, convulsiones, inhibición de la eyaculación, impotencia y priapismo, reacciones de hipersensibilidad (urticaria, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, sensibilidad por contacto). Pigmentación de piel y ojos, reacciones de fotosensibilidad, anemia hemolítica, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica leucocitosis y agranulocitosis potencialmente mortal. Distonía, parkinsonismo y acatisia</p>

Tabla 12. Principales efectos secundarios frecuentes de los antipsicóticos atípicos (1, 7, 10, 25, 26, 32).

Medicamento		Reacciones adversas
Dibenzodiacepina	Clozapina	<p>Probable: neutropenia reversible que puede progresar a agranulocitosis, sedación, somnolencia, fatiga, mareos, cefalea, sequedad de boca, visión borrosa, aumento de peso, taquicardia, hipotensión ortostática, retención urinaria, incontinencia, fiebre.</p> <p>Poco probable: confusión, inquietud, agitación, delirio, temblor, acatisia, distonía aguda, disfagia, priapismo, hiperglucemia grave, convulsiones, discinesia tardía, náuseas, vómito, estreñimiento, ansiedad.</p>

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

Medicamento		Reacciones adversas
Dibenzodiacepina	Olanzapina	<p>Probables: somnolencia, aumento de peso, hiperglucemia, sedación, vértigo, constipación, pérdida de la libido e impotencia.</p> <p>Poco probable: ginecomastia, galactorrea, mareos, acatisia, aumento del apetito, edema periférico, hipotensión ortostática, agranulocitosis, aturdimiento, distonía aguda, discinesia tardía, insomnio, dispepsia, ansiedad, náuseas, temblor, taquicardia, diaforesis, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, prolongación del intervalo QT, trastornos menstruales, amenorrea.</p>
Dibenzotiacepina	Quetiapina	<p>Probables: sedación, somnolencia vértigo, mareo, estreñimiento, sequedad de boca, cefalea, insomnio, hipotensión ortostática y aumento de peso, irregularidades de las enzimas hepáticas.</p> <p>Poco probables: dolor, infección, hostilidad, hipertensión arterial, náuseas, vómito, agitación, nerviosismo, acatisia, hipertonía, temblor, depresión, parestesia, faringitis, ambliopía.</p>
Benzamida	Amisupirida	<p>Probables: parkinsonismo, distonía, acatisia, insomnio, ansiedad, hiperkinesia y agitación, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno caracterizado por hipertermia y rigidez muscular. Aumento de peso, ginecomastia, galactorrea, trastornos menstruales, amenorrea, pérdida de la libido e impotencia.</p> <p>Poco probables: estreñimiento y sequedad de boca por efecto anticolinérgico, hipotensión ortostática, taquicardia y prolongación del intervalo QT a dosis altas.</p>
	Sulpirida	<p>Probables: sedación, parkinsonismo, distonía, acatisia, discinesia tardía, convulsiones, síndrome neuroléptico maligno, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular y pérdida de conciencia, mastodinia y galactorrea. Sequedad de boca, visión borrosa o midriasis, retención urinaria y estreñimiento.</p> <p>Poco probables: hipotensión ortostática, hipertensión, taquicardia, alteración del ECG, insuficiencia cardíaca congestiva.</p>

Medicamento		Reacciones adversas
Benzamida	Sulpirida	<p>Probables: leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis. Urticaria, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, ictericia colestásica y aumento de transaminasas hepáticas.</p> <p>Poco probables: disminución de la libido y disfunción eréctil, aumento de peso.</p>
	Tiaprida	<p>Probables: sedación, ginecomastia, galactorrea, sequedad de boca, visión borrosa o midriasis, retención urinaria y estreñimiento.</p> <p>Poco probables: parkinsonismo, distonía, acatisia, discinesia tardía, convulsiones, hipotensión ortostática, hipertensión, taquicardia, alteración del ECG, insuficiencia cardíaca congestiva, urticaria, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, ictericia colestásica.</p>
	Aripiprazol	<p>Probables: cefalea, dispepsia, ansiedad, náuseas, mareo vómito e insomnio, ansiedad, somnolencia.</p> <p>Poco probables: dolor en diferentes partes del cuerpo, rigidez, hipotensión, anorexia, calambres, agitación, baja incidencia de sintomatología extrapiramidal, depresión, alucinaciones.</p>
Bencixoxazol	Risperidona	<p>Probable: insomnio, agitación, ansiedad, cefaleas.</p> <p>Poco probable: somnolencia, fatiga, mareos, falta de concentración, constipación, dispepsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, visión borrosa, disfunción eréctil, rinitis, eritema, temblor, rigidez, salivación, bradicinesia, acatisia, distonía aguda, hipotensión ortostática, taquicardia, aumento de peso, edema, discinesia tardía, convulsiones.</p>
	Sertindol	<p>Probables: congestión nasal, hipotensión postural, sedación, taquicardia, disminución del volumen eyaculatorio y aumento de peso.</p> <p>Poco probable: mareos, acatisia, hipotensión ortostática, agranulocitosis, distonía aguda, discinesia tardía, insomnio, ansiedad, náuseas, temblor, taquicardia.</p>

Medicamento		Reacciones adversas
Derivados del Indol	Ziprasidona	<p>Probables: cefalea, somnolencia, astenia, náuseas y dispepsia, incremento de peso significativo, cefalea, mareos, agitación, distonías, temblor, hipotensión, acatisia, estreñimiento, sequedad de boca, dispepsia, sialorrea, vómitos, flatulencia, elevación del intervalo QT.</p> <p>Poco probables: convulsiones, ginecomastia, galactorrea, calambres, sequedad ocular, rigidez muscular, rinitis, fiebre, migraña.</p>

Los efectos adversos mas frecuentes relacionados con el uso de los APs son consecuencia de su modo acción sobre los receptores dopaminérgicos, debido al bloqueo competitivo de ellos. Otros efectos como los autonómicos y la sedación son resultado del bloqueo de receptores colinérgicos muscarínicos, alfa adrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos.

La clasificación de los efectos adversos de los APs, se puede realizar teniendo en cuenta los sistemas afectados (por ejemplo: neurológicos, endocrinos, cardiovasculares, metabólicos) o teniendo en cuenta la explicación farmacodinámica de los APs: anticolinérgicos, antidopaminérgicos y antiadrenérgicos.

Los efectos adversos de naturaleza extrapiramidal, como el parkinsonismo, las distonías agudas y la acatisia, son los más frecuentes. Por su parte, el síndrome neuroléptico maligno y la discinesia tardía son infrecuentes pero pueden poner en peligro la vida del paciente. En la Tabla 13 se hace un resumen de las reacciones adversas diferenciales entre los dos grupos de APs, con el fin tener una base de los eventos más reportados para cada grupo de APs.

Tabla 13. Efectos adversos mas comunes de los antipsicóticos (33).

Efectos adversos mas comunes de los APs
APs Típicos
- Movimientos desordenados, como distonía, bradicinesia, temblor, discinesia tardía, acatisia, coreoatetosis, anhedonia, sedación.
- Ganancia moderada de peso, alteraciones de la temperatura corporal, hiperprolactinemia, con galactorrea y amenorrea en mujeres y ginecomastia en hombres, disminución de la función sexual en ambos.
- Hipotensión postural.
- Hipersensibilidad a los rayos del sol con fototoxicidad.
- Prolongación del intervalo QT y riesgo aumentado de arritmias.
- Efectos sobre la cognición.
APs Atípicos
- Ganancia moderada a severa de peso, diabetes, hipercolesterolemia.
- Sedación, movimientos desordenados, hipotensión, hiperprolactinemia.
- Ataques de apoplejía, salivación nocturna, agranulocitosis, miocarditis.
- Opacidad en el cristalino.

Tomado y adaptado de: JJ, Wood MD. Schizophrenia. N Engl J Med 2003; 349: 1738-1749.

Consideraciones importantes con la seguridad de los antipsicóticos típicos principalmente fenotiazínicos

Para el tratamiento profiláctico de los EEP más frecuentes producidos por los APs típicos, algunos autores recomiendan la utilización de medicamentos anticolinérgicos con actividad principalmente antiparkinsoniana a dosis profilácticas, principalmente en pacientes con antecedentes previos de sensibilidad y en los que la prevención de síntomas positivos y negativos y la falta de adherencia se pueda ver empeorada por la aparición de EEP. Para esto han utilizado tradicionalmente el clorhidrato de biperideno como primera alternativa. No obstante, existe una corriente importante de autores que evitan el uso profiláctico de agentes anticolinérgicos por inducir trastornos en la memoria y en la cognición, así como la

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

posibilidad de incrementar las recaídas. Otro aspecto importante a tener en cuenta, es que los APs típicos de otros grupos químicos diferentes a la fenotiazinas tienden a semejarse a estas últimas; por ello, sus efectos adversos se pueden calificar como estándares para el resto de APs por su frecuencia y tipo de manifestaciones. Las fenotiazinas, de acuerdo con sus EEP, en primer lugar y en segundo lugar por los efectos antimuscarínicos y sedantes se clasifican en 3 grupos:

CLASIFICACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS APs FENOTIAZÍNICOS

- **Grupo 1:** (p.ej., pipotiazina, tioridazina, periciacina): se caracteriza por tener menos efectos sedantes, antimuscarínicos y EEP que los grupos 2 y 3.
- **Grupo 2:** (p.ej., clorpromazina, levomepromazina, promazina): se caracteriza por los efectos sedantes pronunciados y **efectos antimuscarínicos y extrapiramidales moderados.**
- **Grupo 3:** (p.ej., flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina): caracterizado por tener menos efectos sedantes y antimuscarínicos pero EEP mas pronunciados que los grupo 1 y 2.

Consideraciones importantes con la seguridad de los Antipsicóticos atípicos

Aunque, los APs atípicos presentan menos EEP y un perfil de seguridad relativamente favorable, ellos tienen su propio espectro de reacciones adversas, incluyendo la hipotensión, las convulsiones, la ganancia de peso y el incremento de la aparición de diabetes e hiperglucemia. En la Tabla 14 se muestra las principales diferencias entre los APs atípicos con relación a la seguridad y su frecuencia de aparición.

Tabla 14. Efectos adversos más comunes entre los principales antipsicóticos atípicos (8, 32, 48)

Efectos	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona	Amisulprida	Aripiprazol
Extrapyramidales	+	+	Raro	++	+	++	RaroSedación
+++	++	++	++	++	++	+	
Convulsiones	++	Raro	Raro	Raro	Raro	??	Raro
Anticolinérgicos	+++	++	++	+	+	Raro	Raro
Hipotensión ortostática	+++	+	+++	++	+	+	+
Taquicardia	+	Raro	+	+	+	??	+
Prolongación QT	Raro	Raro	+	+	++	+	No
Aumento de peso	+++	+++	++	++	+	++	+
Hiper glucemia	+++	+++	+	++	+	??	Raro
Hematológicos	+	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro	Raro
Hiperprolactinemia	Raro	+	Raro	++	Raro	+	Raro
Disfunción sexual	+	+	Raro	++	??	??	??

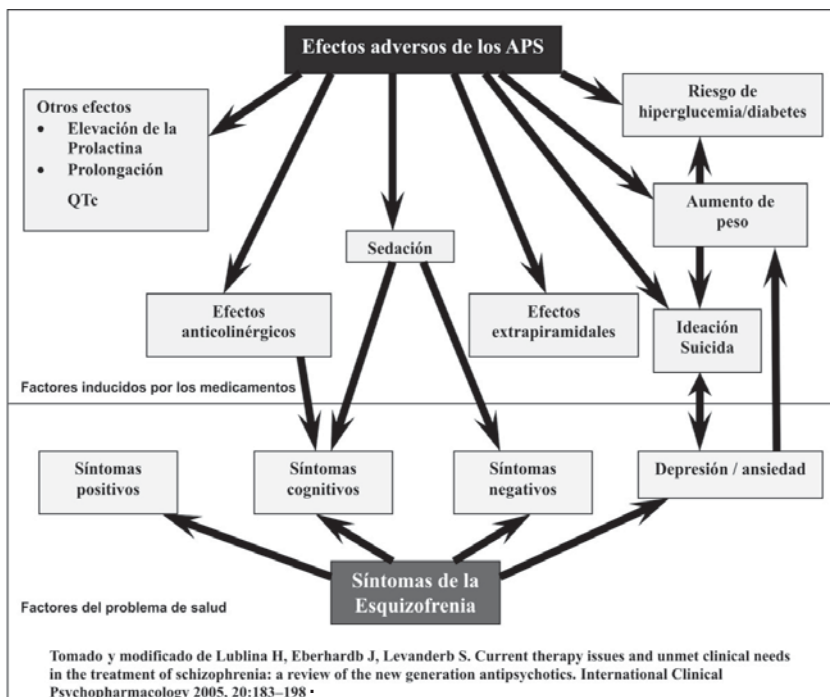
+ Poco, ++ Moderado, +++ Alto ?? Indeterminado

3.3.2 INTERRELACIÓN ENTRE LOS SÍNTOMAS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ESQUIZOFRENIA Y LAS REACCIONES ADVERSAS DE LOS MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS.

Un objetivo secundario del tratamiento antipsicótico tiene que ver con la selección de un régimen que, además de ser efectivo, sea seguro, lo cual requiere considerar las características individuales del paciente, el uso simultáneo de medicamentos, la historia previa de tolerancia y problemas de seguridad anteriores con medicamentos, principalmente APs.

Además, se sugiere realizar un análisis y evaluación entre los signos y manifestaciones clínicas relacionadas con la EZ, el grado del problema de salud y su pronóstico y finalmente las reacciones adversas de los medicamentos del tratamiento actual. En el Gráfico 13 se hace una relación de los signos de la EZ y la interrelación con los problemas de seguridad más significativos.

Gráfico 13. Relación de los signos de la esquizofrenia y la interrelación con los problemas de seguridad más significativos



3.3.3 RECOMENDACIONES EN CASOS ESPECÍFICOS RELACIONADOS CON LA SEGURIDAD CLÍNICA DEL TRATAMIENTO.

Síndrome metabólico y diabetes (hiperglucemia).

El Síndrome metabólico (SM), también llamado síndrome X o plurimetabólico, se caracteriza por coexistencia, en un mismo paciente, de cuatro factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus (DM) y enfermedad cardiovascular (ECV), como son obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión arterial (HTA) y dislipidemia. Aunque existe controversia, sobre la definición y la perspectiva clínica del SM, desde una concepción prác-

tica: 1) existe consenso en que el riesgo de ECV es mayor en un paciente con DM y SM que en uno sólo con DM, y 2) acorde con el National Cholesterol Education Program III (NCEP-III) **(34)** un médico puede diagnosticar un SM cuando identifica en su paciente como mínimo 3 de los factores detallados en la Tabla 14:

Tabla 14. Factores relacionados con el diagnóstico del síndrome metabólico

Factor	Identificación
Obesidad abdominal	Perímetro de cintura: hombres mayor 102 cm, mujeres mayor 88 cm
Triglicéridos aumentados	Triglicéridos > 150 mg/dl
Colesterol HDL disminuído	HDL-C < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres
Hipertensión arterial	Tensión arterial > 130/85 mmHg, o pacientes en tratamiento
Alteración de la glucemia	Glucemia ayunas > 110 mg/dL

La obesidad, en especial la abdominal, se encuentra asociada a la presencia de los otros 4 componentes del SM: HTA, hipertrigliceridemia, niveles bajos de HDL-C e hiperglucemia. Desde un enfoque preventivo, se reconoce que los pacientes que presentan 3 o más de los 5 factores del SM tienen un riesgo 5 veces mayor para el desarrollo de DM2 y 2-3 veces más para la ECV **(35)**.

Un amplio número de casos reportados, e incluso algunos estudios analíticos, han documentado una relación causal entre la utilización de clozapina (y otros antipsicóticos atípicos) con la descompensación de pacientes con DM, generando la aparición de crisis de hiperglucemia con cetoacidosis e incluso, casos nuevos de DM **(36)**. La utilización de este grupo de fármacos se ha relacionado con alteraciones metabólicas similares a los hallazgos del SM **(37)**. A pesar de ello, los beneficios sobre el cur-

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

so de la EZ de este tipo de fármacos superan este posible riesgo, motivo por el que no se considera la contraindicación absoluta de su uso en pacientes con DM; pero es necesario controlar los niveles de glucemia y otros parámetros de la química sanguínea relacionados.

Además, algunos reportes indican que los pacientes con EZ tienen más probabilidad de desarrollar DM, lo que contribuye a un aumento en complicaciones cardiovasculares; estos pacientes tienen dos o tres veces más probabilidad de morir de enfermedades cardíacas que el resto de la población.

Los pacientes en tratamiento con clozapina (38), olanzapina (39), quetiapina (40) y risperidona (41) presentan un aumento de peso significativo, anormalidades lipídicas y un mayor riesgo de desarrollar DM. El aumento de peso con APs, se relaciona de mayor a menor probabilidad así: clozapina > olanzapina > quetiapina > risperidona > haloperidol > amisulprida > ziprasidona (42). En la Tabla 15 se presentan estimaciones de la probabilidad de ganancia de peso con los APs atípicos más estudiados.

Tabla 15. Probabilidad y ganancia media de peso con la utilización de algunos antipsicóticos atípicos después de 10 semanas de tratamiento (43).

Antipsicótico Atípico	Ganancia de peso	
	Ganancia media de Peso (kg)	Probabilidad
Clozapina	4.45	Alta
Olanzapina	4.15	Media
Sertindol	2.92	Moderada
Risperidona	2.10	Baja
Ziprasidona	0.04	Ninguna

Tomado de: Gardner D, Baldessarini R, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. CMAJ 2005;172:1703-11

Otros reportes muestran que la utilización de clozapina y olanzapina puede estar significativamente más asociada a la aparición de alteraciones en las concentraciones séricas del colesterol y triglicéridos (44, 45). En la Tabla 16 se presenta

una relación de los efectos sobre el metabolismo de los principales APs atípicos.

Tabla 16. Efectos sobre el metabolismo y antipsicóticos atípicos (46).

Antipsicótico Atípico	Riesgo de Diabetes	Dislipidemia
Clozapina	+	+
Olanzapina	+	+
Risperidona	NE	NE
Quetiapina	NE	NE
Aripiprazol	0	0
Ziprasidona	0	0
Amisulprida	0	0

+ : aumenta el efecto; 0, efecto neutro; NE, no especificado

Tomado de: Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-70.

Otros problemas de seguridad no metabólicos.

Las alteraciones metabólicas no son los únicos problemas de seguridad asociados a los APs atípicos, existen otros problemas que pueden ser clínicamente relevantes y también deben ser tenidos en cuenta en el SFT por las características fisiopatológicas de su localización (sistemas nervioso, cardiovascular, endocrino y genital entre otros). En la Tabla 17 se presenta una relación de los problemas más comunes de seguridad de los APs atípicos y su probabilidad de aparición.

Tabla 17. Problemas de seguridad comunes de los antipsicóticos atípicos (47, 48).

Problema de seguridad	Antipsicótico atípicos y Probabilidad de aparición				
	Olanzapina	Risperidona	Quetiapina	Aripiprazole	Ziprasidone
Dislipidemia	Alta	Baja	Baja	Ausente	Ausente
Alteraciones en la glucemia	Moderada	Baja	Baja	Ausente	Ausente
Sedación	Alta	Moderada	Alta (inicio del tratamiento)	Baja	Baja
Síntomas extrapiramidales	Baja	Moderada		Baja	Baja
Aumento del QTc	Baja - Ausente	Baja - Ausente	Baja	Ausente	Baja
Hipotensión	Moderada	Baja	Moderada	Baja	Baja
Aumento de la prolactina	Baja - Ausente	Moderada	Ausente	Ausente	Baja
Efectos anticolinérgicos	Moderada	Baja	Moderada	Baja	Baja
Disfunción sexual	Baja	Moderada	Baja - Ausente	Baja - Ausente	Baja
Inducción de manía	Baja - Ausente	Baja - Ausente	Baja - Ausente	Baja - Ausente	Baja - Ausente

Tomado y modificado de: Haddad P, Sharma S. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911-36. Gardner D, Baldessarini R, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005;172:1703-11

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

Existe consenso entre los especialistas que al iniciar un tratamiento con APs atípicos, se debe valorar la historia familiar y personal de DM y dislipidemia, se deben medir: el índice de masa corporal, el perímetro de cintura, la presión arterial, la glucemia en ayunas y el perfil lipídico. El peso se debe controlar a las semanas 4, 8 y 12 de tratamiento y posteriormente cada 4 meses. Un aumento superior al 5% en el peso inicial, puede ser un indicador de un problema de seguridad. Entre más juicioso se sea con estos controles, la posibilidad de intervenir a tiempo puede prevenir primaria y secundariamente de manera efectiva el RCV. En la Tabla 18 se presenta una sugerencia de la frecuencia de valoración y seguimiento de los indicadores cuantificables de los problemas de seguridad más comunes de los APs atípicos.

Tabla 18. Parámetros de seguridad a seguir durante la utilización de antipsicóticos atípicos y frecuencia de realización (46).

Parámetro	Frecuencia de determinación							
	Inicio	Semana			Meses	Año		
		4	8	12	4	1	2	5
Peso (IMC)	X	X	X	X	X			
Circunferencia de cintura	X			X		X		
Alteraciones en la glucemia	X			X		X		
Presión arterial	X			X		X		
Glucemia en ayunas	X			X		X		
Perfil lipídico	X			X				X
Exámen ocular (quetiapina)							X	
Niveles de potasio y magnesio (Ziprasidone)	X						X	

Ziprasidone esta contraindicado en pacientes con historia de prolongación del QTC, IAM reciente o Insuficiencia cardiaca

Tomado de: Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. Int J Clin Pract 2007;61:1356-70.

Hiperprolactinemia.

La elevación de los niveles séricos de la PRL es un problema de seguridad que puede aparecer con la utilización de algunos APs, el cual requiere ser identificado y controlado, debido a que puede llevar a complicaciones importantes para el paciente y a la no adherencia al tratamiento. En este sentido, es necesario

indagar en el paciente los problemas asociados a la hiperprolactinemia, como la cefalea, la ginecomastia y la disfunción sexual.

Los APs típicos y algunos atípicos, caso de risperidona, amisulprida, olanzapina, clozapina, quetiapina y ziprasidona, han sido relacionados con la elevación de la PRL **(49)**. Entre estos medicamentos, la risperidona y la amisulprida son los considerados como los que pueden causar mayor elevación de la PRL **(50, 51, 52)**. En el caso de la olanzapina, se considera que puede incrementar de forma moderada los niveles de PRL **(53)**. Por su parte, el aripiprazol puede ser utilizado para corregir la hiperprolactinemia y sus manifestaciones asociadas inducidas por los APs atípicos **(54)**.

Problemas de seguridad asociados la hiperprolactinemia, hipogonadismo hiperprolactinémico, o ambos (55).

El exceso de PRL puede obedecer a múltiples causas; las más frecuentes, en el 65 % de los casos, son los tumores hipofisarios; por eso aún cuando los APs pueden generar hiperprolactinemia, siempre ante esta posibilidad, se deben descartar otras patologías. Se pueden mencionar otras etiologías como: embarazo, lactancia, stress, el uso de la metoclopramida, la metildopa, la reserpina, los estrógenos y los opioides, entre otros. También el diagnóstico de sarcoidosis, craneofaringiomas, hipotiroidismo primario, insuficiencia renal crónica ó cirrosis.

Aunque las mujeres pueden presentar oligomenorrea, amenorrea, infertilidad, la galactorrea se observa entre el 30 a 90 % de los casos. La asociación de amenorrea y galactorrea indica hiperprolactinemia en el 75% de las pacientes. El 10 a 40% de las mujeres con amenorrea padecen hiperprolactinemia. En los hombres, la sospecha puede aparecer con la disminución

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

de la libido, disfunción eréctil e impotencia. En algunas series se ha comprobado que el 8% de los varones con impotencia y el 5% de los varones estériles padecen hiperprolactinemia. En el varón rara vez se produce ginecomastia o galactorrea.

A continuación se listan otras de las manifestaciones clínicas relacionadas con la interacción de los APs sobre la hipófisis, que ayudan a pensar en hiperprolactinemia y en los efectos adversos asociados

- Irregularidades menstruales e interrupción del ciclo ovárico normal.
- Efectos secundarios sexuales (disfunción en la eyaculación, anorgasmia).
- Infertilidad (por trastornos en la espermatogénesis o en la oogénesis).
- Aumento de peso y obesidad.
- Posibles efectos sobre la función inmune.
- Posibles efectos sobre humor y aparición de otros síntomas psiquiátricos.
- Disminución de los vellos faciales y corporales, disminución de la distribución del cabello en las mujeres y/o disminución del tamaño y de la sensibilidad de los testículos en el hombre (debido a hipogonadismo).
- Sofocos, sequedad vaginal.
- Aumento del riesgo a largo plazo de osteoporosis y fracturas (debido a hipogonadismo).
- Posible incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres (debido a hipogonadismo).

Enfoque para el manejo de la hiperprolactinemia inducida por los antipsicóticos (55)

En caso de presentarse hiperprolactinemia, en el tratamiento con

APs, el profesional Farmacéutico puede sugerir:

- Interrupción de los APs.
- Reducción de la dosis de los APs
- Cambiar a aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina o ziprasidona.
- Adición de agonistas dopaminérgicos, como opción para inhibir la secreción de PRL, como pueden ser: bromocriptina, amantadina o cabergolina

La bromocriptina, se inicia administrando 1.25 mg al acostarse; la dosis se aumenta gradualmente hasta llegar a 2.5 mg dos veces por día con las comidas. También puede utilizarse en una dosis única diaria.

Los problemas de seguridad asociados a la bromocriptina son náuseas, vómitos, fatiga, congestión nasal e hipotensión postural. Los niveles de PRL se normalizan unos días después de alcanzar dosis terapéuticas; la menstruación suele iniciarse a los dos meses aunque a veces tarda hasta 1 año. Existe controversia con respecto a su administración durante el embarazo, aunque no se ha documentado que provoque efectos sobre el feto.

También se sugiere, en caso de baja respuesta a las medidas anteriores, la utilización de la terapia de reemplazo hormonal (estrógenos solos o en combinación con progesterona o testosterona para el hipogonadismo hiperprolactinéxico).

3.3.4 INTERVENCIONES COMUNES EN CASO DE PROBLEMAS DE SEGURIDAD ASOCIADOS A LOS ANTIPSICÓTICOS

Dada la importante probabilidad de presentación de reacciones

Aportes para la realización de seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con equizofrenia

adversas que generan problemas de seguridad asociados a los APs, se plantea a continuación una orientación a los Químicos Farmacéuticos y al personal médico hacia la intervención más adecuada, en caso que el efecto adverso ponga en peligro el cumplimiento de la farmacoterapia y con ello las metas terapéuticas fijadas para los pacientes con EZ. En la Tabla 19 se describe el tipo de efecto adverso, los medicamentos asociados en la presencia de dicho efecto adverso y la recomendación.

Tabla 19. Recomendaciones para la solución de una reacción

Efecto Adverso	Principales medicamentos involucrados	Recomendación
Ganancia de peso y obesidad	Clorpromazina, tioridazina, perfenazina olanzapina, risperidona, sertindole tioridazina, clozapina, quetiapina	<ul style="list-style-type: none"> - Vigile el IMC (Índice de Masa Corporal). - Estime el riesgo de IMC>25. - Intervenga si el IMC incrementa 1kg/m² - Evalúe circunferencia abdominal.
Diabetes	Clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, haloperidol, amisulprida, ziprasidona.	<ul style="list-style-type: none"> - Sugiera glucosa en ayunas al inicio, o hemoglobina glicosilada cada 4 meses y luego anualmente. - Haga hincapié en el control y vigilancia en la aparición de síntomas - Solicite que los pacientes diabéticos deban ser evaluados por un especialista.
Hiperlipidemia	Clozapina, olanzapina	<ul style="list-style-type: none"> - Recomiende un Perfil lipídico. - SFT estrecho en pacientes de alto riesgo.
Prolongación Intervalo QT	Mezoridazina, pimozida, tioridazina, ziprasidona, quetiapina, droperidol	<ul style="list-style-type: none"> - Recomiende el monitoreo ECG.
Elevación de PRL y eventos adversos sexuales	Risperidona, amisulpirida	<ul style="list-style-type: none"> - Indague por síntomas como la galactorrea y la amenorrea en las mujeres ó los trastornos de la libido y de la eyaculación en los hombres. - Recomiende y evalúe niveles de PRL cuando sea necesario.
Síndrome neuroléptico maligno	Clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, flufenazina, haloperidol, loxapine, clorpromazina	<ul style="list-style-type: none"> - Sugerir la Suspensión inmediata de los APs, apenas se sospeche la presencia del SNM, junto con las medidas clásicas de hidratación, alimentación y control clínico de la hipertermia

Efecto Adverso	Principales medicamentos involucrados	Recomendación
Disfunción sexual	Risperidona, quetiapina, clozapina, olanzapina, flufenazina, haloperidol, loxapina, clorpromazina	<ul style="list-style-type: none"> - Como en la mayoría de los casos, el AP es necesario y la disfunción sexual no pone en peligro la vida del paciente, se puede contemporizar con ella. - El uso de papaverina, fentolamina, prostaglandina E1, yohimbina, sildenafil se deja a discreción de los especialistas.
Cardiomiopatía o miocarditis	Clozapina	<ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda la suspensión del medicamento, con lo cual la lesión se limita rápidamente.

Síndrome neuroléptico maligno (60).

Es una rara complicación, a veces mortal, asociada a los APs de alta potencia farmacológica, sobre todo a dosis altas instauradas de forma rápida. El perfil clínico del síndrome consiste en **rigidez muscular, hipertermia, fluctuación del nivel de conciencia y disfunción autonómica** (taquicardia, HTA, taquipnea y diaforesis). Son frecuentes la confusión y el mutismo. Con frecuencia hay un **aumento de creatinfosfoquinasa (CPK)** por lesión muscular. Los síntomas, por lo general evolucionan durante 24-72 horas y el síndrome presenta una tasa de mortalidad del 15-25%, siendo más frecuente en varones. Factores de riesgo del síndrome neuroléptico maligno: jóvenes (80% son menores de 40 años), varones con patología orgánica (deshidratación), aumento de dosis rápido, administración del neuroléptico por vía intramuscular, neurolépticos de elevada potencia.

En caso de aparición de este problema de seguridad, se debe suspender de inmediato el AP, controlar los signos vitales y la función renal, e instaurar un tratamiento a base de agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) y dantrolen (relajante muscular). Cuando se reinicia el tratamiento AP, el clínico debería considerar cambiar a un fármaco de baja potencia o a clozapina.

Prolongación del intervalo QT (principalmente por tioridazina y droperidol)

El síndrome de prolongación del intervalo QT se caracteriza por el aumento anormal de la repolarización ventricular, lo que predispone al paciente a presentar arritmias ventriculares polimórficas en “torcidas de punta”. Los síntomas son debidos a las taquicardias, pudiendo presentarse presíncope, síncope, palpitaciones, convulsiones o muerte súbita.

El potencial efecto cardiotoxico de la tioridazina y droperidol es conocido, debido a su capacidad arritmogénica y muerte súbita. La tioridazina es el neuroléptico con más efectos cardiotoxicos (arritmias, taquicardias, prolongación del QTc) en sobredosis **(61, 62)**. El efecto específico de estos dos medicamentos sobre el intervalo QTc, arritmias o muerte súbita, no se han relacionado con sus niveles séricos e incluso se han observado a dosis bajas, lo que hace pensar en algún tipo de susceptibilidad individual o farmacogenético **(63)**. La prolongación del QTc se ha notado principalmente con otros medicamentos APs, y se puede establecer un orden de presentación de este efecto así: tioridazina > droperidol > ziprasidona > quetiapina > risperidona > olanzapina > haloperidol > otros APs **(64)**.

Miocarditis y toxicidad cardíaca por clozapina

La clozapina está asociada con un aumento en la aparición de miocarditis y cardiomiopatía en mayor magnitud que el resto de los medicamentos APs, estimándose una incidencia de 1 de cada 500 pacientes que utiliza este fármaco **(65)**. En algunos casos, la miocarditis hipersensible inducida por la clozapina puede ser mortal, incluso en adultos jóvenes **(66)**. La mayoría de los casos de miocarditis pueden producirse durante los dos primeros meses de tratamiento, mientras que los casos de cardiomiopatías aparecen en fases más tardías.

Además, el paciente en tratamiento con clozapina puede presentar alteraciones en el electrocardiograma (se normalizan con la suspensión del medicamento), hipotensión ortostática, letargia, tromboembolismo y taquicardia (alrededor en el 25% de los pacientes) **(67)**.

Los siguientes signos y síntomas pueden indicar la aparición de miocarditis relacionada a clozapina **(68, 69, 70)**:

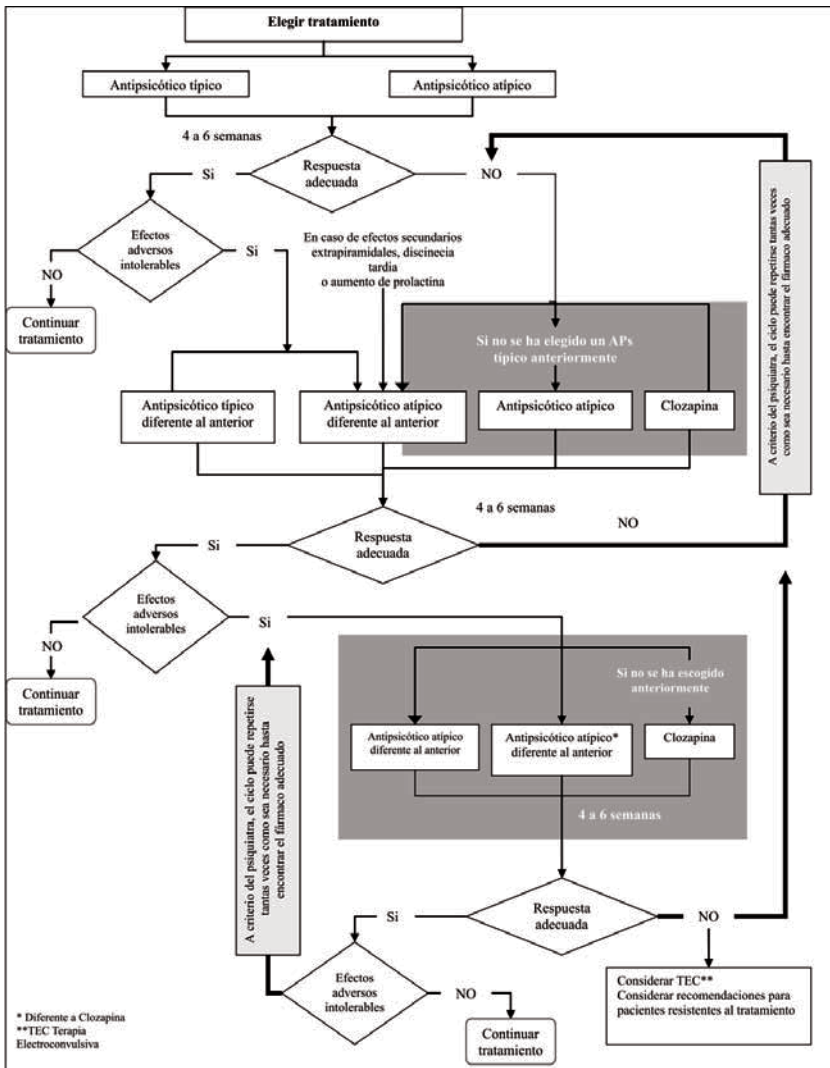
- Síntomas pseudogripales: fiebre sin agente causal, fatiga, letargo.
- Dolor en el pecho, palpitaciones.
- Síntomas respiratorios: taquiapnea, disnea, ortopnea, disnea nocturna, ruidos en la auscultación.
- Signos vitales anormales: hipotensión, disminución de la presión de pulso, taquicardia persistente al descansar.
- Signos cardiovasculares: aumento de la presión yugular, presencia de tercer o cuarto ruido cardíaco, primer ruido de corazón amortiguado, regurgitación en la mitral o la tricúspide, edema periférico.
- Cambios en el electrocardiograma: taquicardia sinusal, arritmia auricular o ventricular, hipertrofia ventricular izquierda, anomalías no específicas en el segmento T y la onda ST, alteraciones en conducción intraventricular.
- Cambios en la radiografía de tórax: posible alargamiento cardíaco, congestión pulmonar venosa y edema pulmonar
- Cambios hemodinámicos: hipereosinofilia.

Muchos de estos signos y síntomas no son específicos, pero si se presenta algunos de ellos en un paciente en tratamiento con clozapina, sobre todo si el inicio es repentino o inesperado, se debe remitir el paciente para que sea manejado por el cardiólogo o en unidades de cuidados especiales.

3.3.5 ALGORITMO PARA LA TOMA DE DECISIONES AL MOMENTO DE LA INTERVENCIÓN FARMACOTERAPÉUTICA; TENIENDO EN CUENTA LOS ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS Y LA EVOLUCIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA.

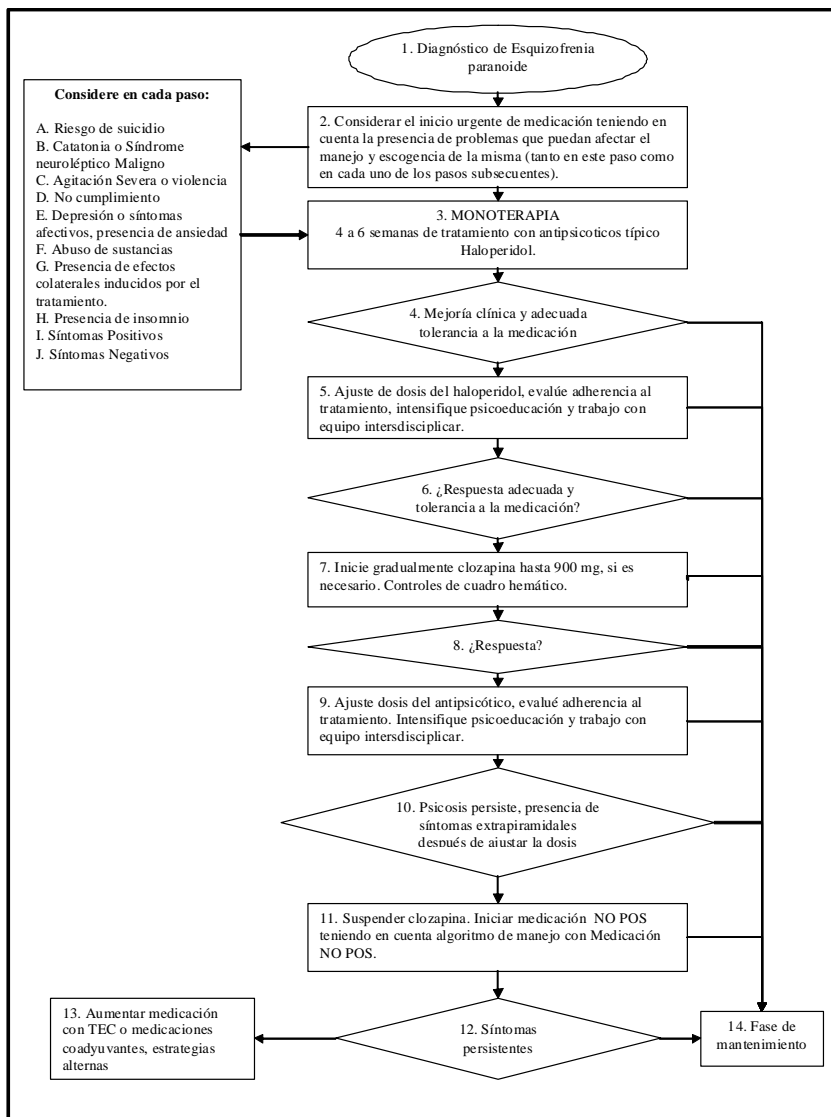
En gráficos 14, 15 y 16 se recomiendan posibles abordajes para la elección de la estrategia terapéutica más conveniente, de acuerdo con el estadio clínico, teniendo en cuenta los criterios de seguridad y efectividad de las intervenciones farmacoterapéuticas.

Gráfico 14. Ejemplo de algoritmo para la elección de la mejor alternativa terapéutica analizando los problemas de efectividad y seguridad (25)



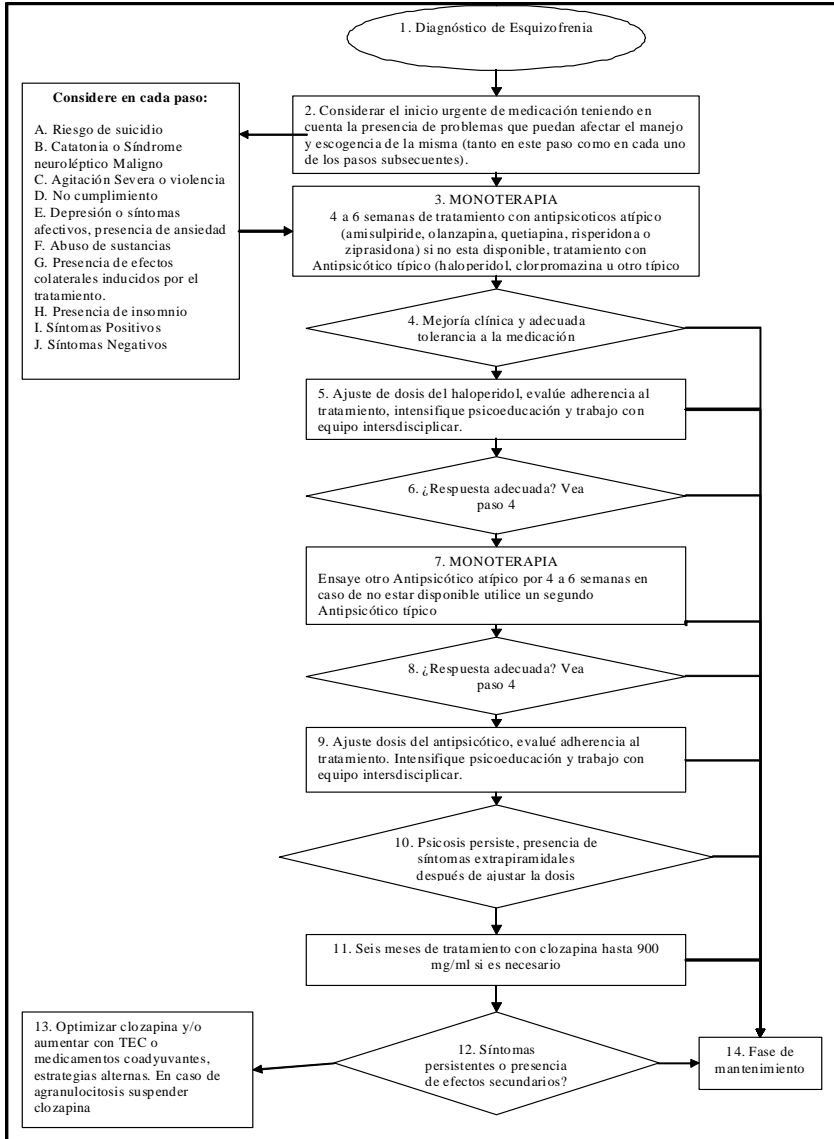
Tomado de: San Emeterio M, Aymerich M, Faus M, Guillamon I, Illa J, Lalucat L, et al. Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. 2003: 3-25.

Gráfico 15. Ejemplo de algoritmo para el manejo de la EZ en el Plan Obligatorio de Salud -POS- del Sistema General de Seguridad Social en Salud. (71)



Tomado de: Orden Hospitalaria San Juan de Dios: Provincia de nuestra señora del buen consejo. Guías de manejo en salud mental. Parte I: Guías de Manejo 1ª Ed. Tomo 1, 2008:114-37.

Gráfico 19. Ejemplo de algoritmo para el manejo de la EZ adicional al Plan Obligatorio de Salud -NO POS- del Sistema General de Seguridad Social en Salud. (71)



Tomado de: Orden Hospitalaria San Juan de Dios: Provincia de nuestra señora del buen consejo. Guías de manejo en salud mental. Parte I: Guías de Manejo 1º Ed. Tomo 1, 2008:114-37.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO



“La educación, más que la naturaleza, es causa de la notable diferencia de caracteres que observamos en los hombres”. Earl Chesterfield

4. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO

Aproximadamente un 30% de los pacientes con EZ pueden presentar poca o ninguna respuesta a los APs típicos; y algunos sólo muestran una respuesta parcial al tratamiento. Estas respuestas pueden ser secundarias a una EZ resistente, o a desensibilización, tolerancia o a una taquifilaxia, pero también puede deberse a un mal cumplimiento o no adherencia por parte del paciente, uno de los principales problema para alcanzar los objetivos terapéuticos. La falta de cumplimiento puede deberse a los efectos adversos o a que el paciente experimente una recaída durante el tratamiento y no pueda mantenerlo.

No se puede considerar a un paciente como resistente al tratamiento hasta que se hayan probado como mínimo dos APs diferentes durante un período adecuado, continuo y bien monitorizado. Si otros fármacos no son eficaces, puede utilizarse clozapina; esta debe administrarse durante 3 meses como mínimo, antes de recurrir a medidas como la terapia electroconvulsiva o el empleo de fármacos coadyuvantes.

Tras el control inicial de la EZ con APs, la incidencia de recaídas son elevadas en aquellos pacientes que abandonan el tratamiento; por tanto, el tratamiento de mantenimiento esta justificado (72).

4.1 ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.

La Organización Mundial de la salud -OMS- definió en el 2001 el cumplimiento o adherencia terapéutica como la magnitud con que el paciente sigue las instrucciones médicas. Sin embargo, desde 1979 se conceptúo, por un grupo en Baltimore USA, que la adherencia es la medida en que la conducta del paciente relacionado con la utilización de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de su estilo de vida coincidían con las indicaciones dadas por su médico, obteniendo así los objetivos clínicos y terapéuticos esperados, especialmente en aquellos problemas de salud crónicos **(73)**.

Por lo anterior, la adherencia terapéutica se entiende en términos de la magnitud y la eficacia en la que el comportamiento del paciente relacionado con la terapia farmacológica y no farmacológica, hábitos y estilos de vida, alimentación, creencias culturales, actitudes, conductas, conocimientos y prácticas se ajustan a lo pactado y acordado con su equipo integral de profesionales de la salud, desde el inicio la terapia, apoyado por su núcleo familiar y social (trabajo y amigos), tomando una buena disposición al tratamiento y a la capacidad de cumplir las instrucciones y recomendaciones al tomar los medicamentos. Todo ello, con el objetivo de tratar y/o controlar su problema de salud.

Otro aspecto, que se debe tener en cuenta a la hora de evaluar la adherencia, son los otros componentes de un tratamiento; como acudir a una terapia psicológica, cumplir una dieta determinada, realizar una actividad física. Igualmente se puede hablar de cumplimiento terapéutico, pudiéndose medir de forma cualitativa y cuantitativa para clasificar los pacientes

como cumplidores o no cumplidores, pero se debe ir más lejos y señalar que el cumplimiento se fortalece con la “adherencia”.

El estudio CATIE, (Ensayos Clínicos con Antipsicóticos sobre Efectividad en la Intervención) mostró que el 74% de los enfermos interrumpieron sus tratamientos antes de 18 meses y el 40% lo hizo por voluntad propia **(74)**. En la actualidad, existen diversos consensos, guías clínicas y actualizaciones en el área de la EZ que han ayudado a orientar y divulgar las diferentes iniciativas y modelos para optimizar el tratamiento APs **(75, 76, 77, 78, 79)**. Aún así, poca información existe en relación al desarrollo de intervenciones para mejorar la adherencia o cumplimiento terapéutico en pacientes psiquiátricos que proporcionen herramientas y orientaciones para alcanzar los objetivos terapéuticos, con el fin de disminuir las recaídas del problema de salud y la identificación de los factores precipitantes como los problemas de proceso.

El último consenso Español, sobre adherencia al tratamiento en EZ (2007), recopiló información de 326 psiquiatras sobre definición y valoración general de la adherencia en la EZ, factores implicados, estrategias de intervención en pacientes ambulatorios y en unidades de agudos y manejo de fármacos APs orales e inyectables de larga duración y otras terapias no farmacológicas. El consenso concluyó sobre la gravedad del problema de la adherencia, su repercusión en las recaídas, la evolución del paciente y el aumento de los costos asistenciales. Además, se sugirió como principales estrategias; el registro de la administración de los inyectables y la determinación de las concentraciones plasmáticas **(80)**.

4.2 LA FALTA DE ADHERENCIA COMO UN PROBLEMA

La adherencia al tratamiento APs es un buen predictor del pronóstico y la evolución de la enfermedad. Una pobre adherencia disminuye la probabilidad del éxito terapéutico y aumenta la de las recaídas, ingresos hospitalarios por crisis psicóticas o psicosis agudas, problemas de seguridad de la farmacoterapia, al tiempo que aumenta la interrupción del tratamiento por parte del paciente.

De acuerdo con la historia natural de la enfermedad, el 80% de los pacientes presentará al menos una recaída en los primeros 5 años de evolución siguiendo un curso de remisiones, exacerbaciones que culminará en un déficit cognitivo persistente y en graves alteraciones del funcionamiento social **(81)**.

La recaída se puede magnificar por las circunstancias cotidianas, la interrupción del tratamiento, las relaciones familiares estresantes y los problemas económicos y laborales, entre otros.

4.3 IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA EN EL TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.

Se estima que más del 60% de pacientes con EZ abandonan el tratamiento. Las consecuencias del incumplimiento pueden afectar la evolución de la enfermedad a largo plazo, provocar más recaídas, más hospitalizaciones e incluso, elevar el riesgo de suicidio y de actitudes violentas en los pacientes.

El riesgo de suicidio es mayor en aquellos pacientes que dejan el tratamiento, que han realizado intentos previos, que están en fase depresiva. Entre estos pacientes se estima que un 10% intento suicidarse.

Como resultado del intento fallido, la no adherencia incrementa hasta por cinco veces el riesgo de sufrir una recaída y la estancia hospitalaria se alarga hasta cuatro veces más. Por tanto, también aumenta el consumo de recursos en servicios y tratamiento derivados de esta atención. Todo esto conduce a una disminución en la calidad de vida del paciente, de su entorno familiar y a un deterioro de sus relaciones sociales.

4.4 FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO.

Existen diversos factores que están directa e indirectamente implicados en la adherencia de los pacientes con EZ.

Un grupo de estos factores está relacionado con las características fisiopatológicas y clínicas del paciente; otro engloba la terapéutica farmacológica utilizada y sus efectos secundarios; un tercer grupo se relaciona con el tratamiento no farmacológico, y un último grupo incluye todas aquellas situaciones técnicas, operativas y administrativas relacionadas con el sistema de salud, como se pueden ver en la Tabla 20.

Tabla 20. Consecuencias derivadas por la falta de adherencia

PACIENTE		TRATAMIENTO	APOYO Y ENTORNO	SISTEMA DE SALUD
Características	Actitudes y prácticas			
<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de soporte social o familiar. • Nivel socio económico. • Nivel educativo. • Vivienda inestable • Uso activo de drogas. • Ausencia de sintomatología de la enferm. • Alcoholismo. • Comorbilidad psiquiátrica. • Calidad de vida • Problemas de memoria. • Conocimientos y creencias acerca del tratamiento. • Edad joven. • Embarazo. • Ocupación extrema. • Viajes. • Vivir fuera de la ciudad 	<ul style="list-style-type: none"> • Desconfianza (sobre eficacia del tratam.). • Hostilidad hacia los profesionales). • Vergüenza (estigma social). • Temor (efectos adversos). • Pesimismo sobre la evolución. • Invulnerabilidad. • Baja percepción de autoeficacia. • Insatisfacción con la atención sanitaria y relación equipo de salud-paciente. • Grado de la comprensión de la enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> • Número de medicamentos. • Características organolépticas. • Dificultad en el manejo de envases. • Complejidad de la vía de administración • Frecuencia de dosificación. • Duración del tratamiento. • Restricciones con los alimentos • Efectos adversos. • Poca o nula aceptación del tratamiento en el estilo de vida del paciente. • Tipo de tratamiento AP. • Costo del tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Baja o deficiente comunicación con familiares y amigos. • Estrategias de apoyo y ayuda • Estrategias de intervención. • Estrategias en la pauta terapéutica. • Violencia doméstica. • Estigmatización social. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desinterés del personal médico por el tema. • Vías de comunicación de los profesionales médicos • Directivo/interactivo) • Problemas de accesibilidad (consulta de dudas o problemas). • Prejuicios. • Disponibilidad de recursos. • Continuo cambios de médico. • Dificultades de acceso a la atención médica y a los medicamentos. • Listado de medicamentos esenciales y no acordes a las necesidades de la población.

4.5. OTROS FACTORES QUE PUEDEN DIFICULTAR AL PACIENTE ADHERIRSE AL TRATAMIENTO SON:

- Edad joven.
- Si está de viaje.
- Si está muy ocupado.
- Si se siente enfermo o deprimido.
- Si se le olvida tomar los medicamentos.

- La falta de confianza entre el médico y el paciente.
- El consumo de alcohol o drogas psicoactivas.
- Las enfermedades mentales, como depresión o desequilibrios emocionales.
- La falta de educación e inhabilidad de los pacientes para identificar sus medicamentos.
- La falta de acceso a atención médica o a los medicamentos.
- Motivos culturales – sociales, relacionados con falsas creencias por conceptos religiosos u otros.

La adherencia terapéutica tiene consecuencias en los pacientes y supone que el paciente no sigue ni cumple correctamente las indicaciones establecidas por el personal de salud, por abuso o por omisión de estas. En la Tabla 21 se indican algunas consecuencias relacionadas con la subutilización o con la sobreutilización de los APs.

Tabla 21. Consecuencias derivadas por la falta de Adherencia (82)

Consecuencias por la subutilización	
Falta de respuesta terapéutica	- Retrasos en la efectividad del tratamiento AP. - Recaídas o recidivas. - Creación de resistencias y disminución de la eficacia. - Aparición de nuevas patologías.
Interferencia relación personal médico - paciente	- Desconfianza. - Falta de comunicación. - Suspensión de las citas ambulatorias.
Valoración errónea de la efectividad	- Aumento innecesario de dosis. - Introducción de otros medicamentos más potentes y con mayor tendencia a presentar efectos secundarios tipo extrapiramidales. - Probabilidad de interacciones medicamentosas al adicionar uno o varios medicamentos.

Continuación de la tabla 21. Consecuencias derivadas por la falta de Adherencia (82)

Consecuencias por la subutilización	
Almacenamiento de los medicamentos no consumidos.	<ul style="list-style-type: none">- Intoxicaciones accidentales.- Automedicación o autoprescripción.
Repercusiones económicas (los medicamentos se adquieren pero no se consumen)	<ul style="list-style-type: none">- Ausentismo laboral.- Falta de productividad.- Aumento del gasto sanitario.
Consecuencias debidas a sobreutilización	
Mayor riesgo de que aparezcan	<ul style="list-style-type: none">- Efectos secundarios.- Toxicidad.- Dependencia y tolerancia.

Tomado de: Basterra Gabarró M. El cumplimiento terapéutico. Pharm Care Esp 1999;1:97-106.

4.6 MÉTODOS PARA VALORAR LA ADHERENCIA

La importancia en la valoración o medida de la adherencia a la terapia antipsicótica se ha evidenciado notablemente, ya que es uno de los factores que más influye en la consecución del objetivo terapéutico y control de la enfermedad. Algunos marcadores directos que permiten predecir la adherencia del paciente son: el cumplimiento con las visitas a la consulta ambulatoria, la capacidad del paciente de nombrar sus propios medicamentos, las horas y las recomendaciones de la toma de alguno de ellos. Además, se puede evaluar el cumplimiento con placebos antes de la iniciación del tratamiento.

Existen numerosos métodos encaminados a valorar la adherencia. El método de medida debe ser altamente sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, reproducible y aplicable en diferentes situaciones, rápido y económico (79), motivos por los cuales muchos de estos métodos no son validados en la mayoría de las instituciones que lo requieren. Los métodos para la valoración de la adherencia pueden clasificarse en directos e indirectos, como se puede ver en la Tabla 22.

	Tipos	Características
Métodos Directos	<ul style="list-style-type: none"> - Medida de concentraciones plasmáticas de fármacos APs, metabolitos o algún marcador. - Evolución clínica y datos analíticos. - Valoración del logro de objetivos terapéuticos o efectividad del tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Específicos. - Fiables. - Válidos para algunos pacientes. - Aplicable para ciertos medicamentos. - Mayor exactitud. - Útiles en ensayos clínicos. - Costos elevados. - Aplicables en instituciones de alto nivel de complejidad. - Requieren mayor tiempo para evaluar resultados. - Molestias en los pacientes en las tomas de las muestras.
Métodos Indirectos	<ul style="list-style-type: none"> - Valoración de conocimiento del paciente sobre la enfermedad. - Valoración en la aparición de los efectos secundarios. - Sistema de monitorización electrónico. - Recuento de comprimidos o Pill counts. - Recuento por sorpresa. - Registros de dispensación. - Entrevista con familiares o cuidador. - Control de asistencia a visitas programadas. - Cumplimiento autocomunicado. - Cuestionarios de escala de evaluación del cumplimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> - No específicos. - Poco fiables. - Aplicable para cualquier paciente. - Válidos para cualquier medicamento. - Menor exactitud. Pueden sobreestimar el cumplimiento. - Baratos. - Aplicables en instituciones de todos los niveles de complejidad. - En algunos de los métodos es menor el tiempo para evaluar resultados.

Tomado de: Solán N, Sorri M, Villar J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. An Med Interna 2007;24:138-141.

4.6.1 COMBINACIÓN DE MÉTODOS.

A pesar del avance significativo en la caracterización de la especificidad y sensibilidad de los distintos métodos, debido a las limitaciones existentes en su validación y en el análisis, es recomendable utilizar una combinación de métodos con el propósito de obtener información, lo más real y con la mayor exactitud posible. En general, la asociación de un cuestionario validado conjuntamente con otros métodos indirectos como el registro de dispensación, el conteo de comprimidos (con una fre-

cuencia mensual o trimestral) puede considerarse aceptable. Además, en el contexto de un estudio clínico, con el propósito de valorar la efectividad de las intervenciones para mejorar la adherencia, es conveniente utilizar al menos uno de los métodos más objetivos: por ejemplo el sistema MEMS (Micro Sistemas Electro-Mecánicos), o determinación de niveles plasmáticos de fármacos o recuento de medicamentos.

4.6.2 ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN PARA MEJORAR LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICOS (79, 80, 81, 82, 83).

Estas estrategias se pueden resumir en tres tipos: estrategias psicosociales, psicoterapéuticas y farmacológicas.

Estrategias psicosociales.

Las estrategias deben utilizarse en sesiones individualizadas y en grupos de pacientes, independientemente de su nivel de adherencia, y estar centradas en la educación sanitaria, la comunicación y el apoyo social y familiar. Cada institución de salud debe adaptarse a su realidad asistencial, según el número de pacientes que atiende, recursos de personal y servicios de apoyo. En las estrategias de apoyo resulta fundamental la capacidad del equipo interdisciplinario de atención al paciente: médicos psiquiatras, farmacéuticos, trabajadores sociales, personal de enfermería, etc.

Aunque las estrategias psicosociales están enfocadas desde el personal de salud hacia el paciente, estas serán más exitosas, a medida que los pacientes se involucren con el equipo de salud y se concienticen de su responsabilidad y del papel tan importante que tienen en aspectos como:

Guía de actuación farmacéutica en pacientes con esquizofrenia

- Relación paciente-profesional de salud, lo cual mejora notoriamente la eficiencia de las intervenciones.
- Negociación del plan terapéutico, suministrarle al equipo de salud toda la información posible sobre efectos adversos o dificultades con el tratamiento.
- Manejo de la toma de medicamentos teniendo en cuenta las actividades cotidianas.
- Alianzas y vínculos de apoyo con la familia y allegados.

Estrategias psicoterapéuticas.

Las intervenciones psicoterapéuticas disminuyen las limitaciones de un abordaje exclusivamente psicofarmacológico, aumentando los recursos para hacer frente a los conflictos, problemas o tensiones interpersonales. También pueden favorecer el análisis o la modificación de estilos perceptivos o mecanismos de defensa. La intervención psicoterapéutica debe basarse en la combinación de intervenciones que proporcionen el intercambio de información y educación entre los profesionales de salud y el paciente, ello facilita un ambiente de confianza para una retroalimentación y compromiso, haciendo que el paciente comprenda el objetivo del tratamiento propuesto y la importancia de la adherencia al mismo.

Estrategias farmacológicas.

En la actualidad se disponen de diferentes alternativas farmacológicas con actividad antipsicótica que han mejorado el pronóstico de la EZ, favoreciendo de manera muy importante la adherencia al tratamiento. Aunque no existen en la actualidad formulaciones de medicamentos APs como si sucede en otras terapias crónicas (HTA, VIH/SIDA, manejo del dolor crónico) los avances tecnológicos han hecho posible la incorporación de

nuevas formas farmacéuticas, es el caso de los APs atípicos inyectables de larga duración (depots), recomendados como primera línea para facilitar la adherencia al tratamiento o la combinación de un APs típico oral con un APs atípico inyectable depot establecidos en algunos consensos (83). Los APs depots se administran cada dos o tres semanas en lugar de una o dos veces al día, lo que hace mucho más fácil el cumplimiento por parte de los pacientes. De hecho, cuando se plantea la indicación de la fórmula depot, el incumplimiento del tratamiento prescrito es la indicación de elección. Mientras que el rechazo a la medicación antipsicótica oral, falta de conciencia de enfermedad y escaso soporte familiar son indicaciones de primera líneas. La tabla 23 resume las ideas de los autores sobre las razones por las cuales un paciente con EZ se desconpensa cuando sale del medio hospitalario y le es mas difícil mantener la adherencia al tratamiento AP a nivel ambulatorio.

Tabla 23. Variables implicadas en el cumplimiento de la terapia AP a nivel ambulatorio y hospitalrio.

<i>Variable</i>	<i>Ambulatoria</i>	<i>Hospitalaria</i>
Administración oral de medicamentos.	Constante. Base del tratamiento.	Infrecuente. No es la base del tratamiento.
Administración parenteral*.	Infrecuente.	Frecuente. Base del tratamiento.
Estrés asociado al tratamiento.	Infrecuente.	Frecuente*.
Intervalos de seguimiento por cuidadores y prescriptores.	Irregulares.	Constantes.
Monitoreo a las dosis utilizadas.	Difícil.	Fácil.
Comodidad para el paciente	Mas cómodo.	Menos cómodo.

* Por la administración parenteral del medicamento.

Así mismo, es necesario que el tratamiento APs sea individualizado y adaptado a las necesidades y preferencias de cada paciente. En general, son aconsejables las pautas más sencillas en cuanto a número de comprimidos y a dosis diarias. Adicional-

mente, se han empleado estrategias para favorecer la recordación sobre la toma de los medicamentos, entre los cuales se encuentran los pastilleros, las alarmas, los sistemas de beepers, adicional a una serie de formatos que se han diseñado para facilitar la adherencia a los mismos.

4.7 CUANDO INTERVENIR PARA MEJORAR LA ADHERENCIA.

Es muy importante intervenir cuando un paciente ha sufrido recaídas debidas a problemas en la adherencia del tratamiento AP y esto repercute en aumentos de hospitalización y mal pronóstico del problema de salud, así como en pacientes con una evidente falta de conciencia de la enfermedad y su tratamiento. Aun así, se debe intervenir desde el comienzo que se inicie el tratamiento AP, manifestando quizá la necesidad de garantizar la adherencia del tratamiento desde el primer momento para mejorar el pronóstico del paciente. Igualmente, cuando el paciente ha abandonado totalmente la medicación o deja de tomar cerca del 80% o más de la medicación, se consideran situaciones claves para iniciar o reiniciar un nuevo proceso de adherencia.

4.8 RECOMENDACIONES

En el proceso de SFT se puede conocer al paciente y asegurarse de que ha asimilado todos los aspectos de su tratamiento y su problema de salud; es vital interactuar con sus familiares y amigos y volverlos partícipes de la terapia. Si no se alcanzan estos objetivos y se evidencia la no adherencia del paciente al tratamiento, el equipo de salud deberá:

- Analizar las causas y determinar mediante métodos cuantificables el tipo de incumplidor que es el paciente (poco cumplidor o no cumplidor).
- Buscar la alianza terapéutica con el paciente.
- Establecer objetivos terapéuticos basado en el riesgo-beneficio.
- Adaptar la información y la pauta al perfil característico del paciente. La idea es acomodar la farmacoterapia a su estilo de vida y no su estilo de vida a la farmacoterapia.
- Establecer un esquema individualizado para el paciente según su estilo de vida, horarios, actividades cotidianas y laborales.
- Utilizar herramientas didácticas para reconocimiento de cada medicamento y sus recomendaciones.
- Utilizar formatos o registros que mejoren la comprensión y memorización del tratamiento.
- Instruir al paciente para la utilización de formas farmacéuticas complejas, como los inyectables depots.
- Evitar dispensaciones para períodos muy largos; es frecuente la totalidad de medicación para un mes entero; ésto además acorta los tiempos entre evaluaciones y da pie para fortalecer la alianza farmacéutico-paciente.

Igualmente, el farmacéutico deberá educar al paciente sobre:

- Su enfermedad y el tipo de tratamiento establecido.
- Facilitar consejos que ayuden a modificar hábitos no saludables para mejorar la calidad de vida.
- Qué es el medicamento, cuál es su indicación, para qué sirve y como se utiliza.

- Cuál es el régimen terapéutico (dosis, pauta, duración).
- Observaciones de administración del medicamento.
- Condiciones de conservación.
- Precauciones y posibles efectos secundarios. Y cuáles y de qué forma se pueden prevenir.
- Tipos de recordatorios para no olvidar tomas.
- Efectos adversos (detectar los que puedan ser inevitables o temporales).

4.8.1 ASPECTOS A TENER EN CUENTA ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

Hay varios pasos que se pueden seguir antes de empezar el régimen terapéutico APs, que pueden ayudar a la adherencia:

- Comunicación médico-paciente acerca del régimen terapéutico. Se debe mantener disponibilidad emocional y brindar apoyo al paciente.
- Entregar una copia escrita del plan de tratamiento, en el que se indica cada medicamento, cuándo y cuánto tomar y si se deben tomar con los alimentos o con el estómago vacío.
- Generar la voluntad necesaria para que los medicamentos hagan parte de la rutina diaria de los pacientes.
- Concientizar sobre la importancia de la adherencia.
- Hacer un ensayo. Practicar el régimen de tratamiento utilizando mentas o dulces (confites) similares a los medicamentos. Esto ayudará a saber con anticipación cuáles dosis pueden ser difíciles de tomar correctamente.

- Desarrollar un plan que sea adecuado para cada paciente. A muchas personas les sirve identificar las actividades que realizan a las horas en las que tendrán que tomar los medicamentos. Las personas que planean su horario de medicamentos de acuerdo a la rutina diaria se adhieren mucho mejor al plan de tratamiento que aquellas que no.

4.8.2 ASPECTOS A TENER EN CUENTA DESPUÉS DE INICIAR EL TRATAMIENTO

- Que la toma de los medicamentos sea a la misma hora todos los días.
- Implementar el uso de cronómetros, despertadores o alarmas para que le recuerden tomar el medicamento.
- Mantener el medicamento en el lugar donde lo tomará. Se recomienda mantener reservas de su medicamento en el trabajo, en el maletín o en la cartera; de ser posible emplear pastilleros (con las debidas precauciones).
- Llevar un diario de los medicamentos. Escribir el nombre de los medicamentos que se tiene que tomar todos los días e ir marcando cada uno a medida que se los toma.
- Planear por adelantado los fines de semana, las fiestas y los cambios de rutina.
- Desarrollar una red de apoyo con familiares, amigos o compañeros de trabajo que le puedan recordar que se tome el medicamento. Algunas personas encuentran útil unirse a un grupo de apoyo para personas con problemas psiquiátricos.
- Monitorear el suministro de medicamentos.
- Realizar oportunamente las visitas para los controles clínicos.

4.8.3 ASPECTOS A TENER EN CUENTA SI SE TIENE PROBLEMAS CON LA ADHERENCIA AL RÉGIMEN TERAPÉUTICO.

Los regímenes pueden ser simplificados de muchas maneras: por reducción del número de tabletas y frecuencia de la terapia y por minimización de intervenciones medicamentosas y efectos adversos. Por ello es importante que se genere retroalimentación con el médico cuando se presente un problema con el plan de tratamiento, ya que si se experimentan efectos secundarios desagradables, tal vez se requiera un ajuste en la dosis o un cambio en el régimen. En los casos de saltos de dosis puede ser un indicador de que el plan de tratamiento es muy complicado o poco realista para seguirlo, por lo que es necesario hablar con el paciente acerca de otras opciones de tratamiento.

CONCEPTOS CLAVES

Es preciso estar bien informado para ayudar a que el paciente se beneficie al máximo del régimen de tratamiento.

Para valorar la adherencia es recomendable utilizar una combinación de métodos con el propósito de obtener información, lo más real y con la mayor exactitud posible. En general, la asociación de un cuestionario validado conjuntamente con otros métodos indirectos como el registro de dispensación, el conteo de comprimidos (con una frecuencia mensual o trimestral) pueden considerarse aceptable.

ANEXOS



*“En verdad no hay en la naturaleza un conocimiento tan fácil y asequible que no pueda llenar todo el espacio de una vida”. **Juan Luis Vives***

Tabla 24. Potencias de los antipsicóticos corrientes y de experimentación de los receptores neurotransmisores (84).

Receptor	Acción en D ₃ Dopaminérgicos	Acción en 5-HT ₂ Serotoninérgicos	Proporción 5-HT _{2a} /D ₂	Dopamina		Muscarínicos Colinérgicos	Adren α ₁
				D ₁	D ₄		
Ziprasidona	0.42	0.42	1	525	32	≥1000	10
cis-Tiotixeno	0.45	130	289	340	77	2500	11
Sertinol	0.45	0.38	0.84	28	21	≥10000	0.77
Flufenazina	0.60	19	24	15	9.30	2000	9
Zotepina	1	0.63	0.63	84	5.80	550	3.40
Perfenazina	1.40	5.60	4	--	---	1500	10
Tioridazina	2.30	41	17.8	2	12	10	1.10
Pimozida	2.50	13	5.20	--	30	---	---
Risperidona	3.30	0.16	0.05	750	17	>10000	2
Aripiprazol	3.40	3.40	1	265	44	>10000	57
Haloperidol	4	36	9	45	10	>20000	6.20
Ziprasidona	4.79	0.42	0.09	339	39	≥10000	10
Mesoridazina	5.00	6.30	1.26	--	13	---	---
Sulpirida	7.40	≥1000	135	≥1000	52	≥1000	≥1000
Olanzapina	11	4	0.36	31	9.60	1.89	19
Clorpromazina	19	1.40	0.07	56	12	60	0.60
Loxapina	71	1.69	0.02	--	12	62	28
Pipamperona	93	1.20	0.01	2450	---	≥5000	66
Molindona	125	5000	40	--	---	---	2500
Amperozida	140	20	0.14	260	---	1700	130
Quetiapina	160	294	1.84	455	1164	120	62
Clozapina	180	1.6	0.01	38	9.6	7.5	9
Melperona	199	32	0.16	--	230	---	---
Remoxiprida	275	≥10000	36	≥10000	3690	≥10000	≥10000

Tomado de: Abber J, Lue T, Luo J, Juenemann K, Tanagho E. Ptiapism induced by chlorpromazine and trazodone: mechanism of action. J Urol 1987 May;137:1039-42.

Tabla 25. Interacciones antipsicóticos típicos (85 - 200)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS FRECUENTES CON ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS					
MEDICAMENTOS		Fenotiazinas	Butiferonas	Tioxanteno	Dibenzodiazepina
		Clorpromazina Levomepromazina Tioridazina Trifluoroperazina Flufenazina Mesoridiazina Perfenazina	Bromperidol Droperidol Haloperidol	Flupentizol Zuclopentixol	Loxapina
Antiparkinsonianos. Antiviral	Amantadina	- Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con tioridazina	ND	↓ Efectos terapéuticos de la amantadina cuando se usa con flupentizol	ND
Hormonas	Androgenos	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por antagonismo	↓ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular del haloperidol	ND	ND
Antiácidos	Antiácidos	↓ La absorción de la clorpromazina por adherencia a las sales de magnesio (adsorción)	↓ Efectos terapéuticos del haloperidol	ND	ND
Anticonceptivos Orales	Anticonceptivos orales	↑ Niveles plasmáticos de la clorpromazina	ND	ND	ND
Opiodes y Opiáceos	Apomorfina	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central como convulsiones por sinergismo con el flupentixol.	ND
	Codeína	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se usa con flupentixol.	ND
	Fentanilo	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se usa con flupentixol.	ND
	Meperidina	↑ Clearance de la meperidina cuando usa en combinación con clorpromazina	ND	ND	ND
	Mesoridiazina	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	ND	ND

Guía de actuación farmacéutica en pacientes con esquizofrenia

MEDICAMENTOS		fenotiazinas	butiferonas	Tioxanteno	Dibenzodiacepina
		Clorpromazina Levomepromazina Tioridazina Trifluoperazina Flufenazina Mesoridiazina Perfenazina	Bromperidol Droperidol Haloperidol	Flupentizol Zuclopentixol	Loxapina
Opiodes y Opiáceos	Morfina	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel central como convulsiones por sinergismo con el flupentixol.	ND
	Tramadol	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel central como convulsiones por sinergismo con el flupentixol.	↑ Efectos tóxicos a nivel central como convulsiones por sinergismo
Anticolinérgicos	Benzatropina	↑Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	↓ Efectos terapéuticos del haloperidol y de los efectos adversos	ND	ND
	Orfenadrina	↓Niveles plasmáticos del clorpromazina	ND	ND	ND
Agonista Dopaminérgico	Bromocriptina	↑Niveles de la PRL, lo que puede conducir a la necesidad de incrementar la dosis de bromocriptina.	↑Niveles de la PRL, lo que puede conducir a la necesidad de incrementar la dosis de bromocriptina.	↓Efecto terapéutico de la bromocriptina cuando se utiliza junto con flupentizol.	ND
Inhibidores Específicos de la recaptación de Noradrenalina y Dopamina	Bupropion	↑Niveles plasmáticos de clorpromazina y levomepromazina	ND	ND	ND
Inhibidores de la fosfodiesterasa	Cisaprida	↑Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se usa con tioridazina	↓ Efectos terapéuticos del haloperidol. ↑ Los efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con bromperidol	ND	ND
Antibióticos. Macrólidos	Claritromicina	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular. ↑Las concentraciones plasmáticas del flupentixol.	ND

MEDICAMENTOS		Fenotiazinas	Butiferonas	Tioxanteno	Dibenzodiacepina
		Clorpromazina Levomepromazina Tioridazina Trifluoroperazina Flufenazina Mesoridiazina Perfenazina	Bromperidol Droperidol Haloperidol	Flupentizol Zuclopentixol	Loxapina
Antibióticos. Macrolidos	Eritromicina	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se usa con flupentizol.	ND
Antidepresivos. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Citalopram	↑Niveles plasmáticos de clorpromazina y levomepromazina	ND	ND	ND
	Escitalopram	↑Niveles plasmáticos de clorpromazina y levomepromazina	ND	ND	ND
	Fluoxetina	↑Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	↑Niveles plasmáticos del haloperidol	↑Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo	ND
	Fluoxamina	↑Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	↑Niveles plasmáticos del haloperidol	↑Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo	↑Efectos tóxicos a nivel endocrino, como amenorrea y galactorrea por sinergismo
	Paroxetina	↑Niveles plasmáticos de clorpromazina y levomepromazina	↑Niveles plasmáticos del haloperidol	ND	ND
	Sertralina	↑Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	↑Niveles plasmáticos del haloperidol y del haloperidol reducido	ND	ND
	Trazodona	↑Efectos tóxicos a nivel central y cardiovascular por sinergismo	↑Niveles plasmáticos del metabolito activo de la trazodona	ND	ND
	Venlafaxina	↑Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se usa con mesoridiazina y tioridazina	↑Niveles plasmáticos del haloperidol	ND	ND
Antidepresivos. Tricíclicos y tetracíclicos	Amitriptilina	↑Niveles plasmáticos de la amitriptilina	↑Niveles plasmáticos de la amitriptilina	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se usa con flupentizol	ND

Guía de actuación farmacéutica en pacientes con esquizofrenia

MEDICAMENTOS	Fenotiazinas	Butiferas	Tioxanteno	Dibenzodiacepina	
	Clorpromazina Levomepromazina Tioridazina Trifluoperazina Flufenazina Mesoridiazina Perfenazina	Bromperidol Droperidol Haloperidol	Flupentizol Zuclopentixol	Loxapina	
Antidepresivos. Tricíclicos y tetracíclicos	Clomipramina	↑ Niveles plasmáticos de la clomipramina	↑ Niveles plasmáticos de la clomipramina	↑ Niveles plasmáticos de la clomipramina	ND
	Desipramina	↑ Niveles plasmáticos de la desipramina	↑ Niveles plasmáticos de la desipramina	↑ Niveles plasmáticos de la desipramina	ND
	Imipramina	↑ Niveles plasmáticos de la imipramina	↑ Niveles plasmáticos de la imipramina	↑ Niveles plasmáticos de la imipramina	ND
	Nefazodona	↑ Niveles plasmáticos de la nefazodona	↑ El ABC (AUC) del haloperidol sin afectar las concentraciones plasmáticas máximas	ND	ND
	Nortriptilina	↑ Niveles plasmáticos de la nortriptilina	↑ Niveles plasmáticos de la nortriptilina	ND	ND
Antiparkinsonianos	Levodopa	ND	↓ Efectos terapéuticos y adversos del haloperidol	↓ Efecto terapéutico de la levodopa cuando se utiliza junto con flupentizol.	ND
Antipsicóticos - Neurolépticos	Amisulpirida	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se usa con flupentizol	ND
	Clozapina	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel hematológico por sinergismo cuando se usa con flupentixol.	ND
	Haloperidol	↑ Niveles plasmáticos del haloperidol cuando se usa en combinación con clorpromazina	ND	ND	ND
	Levomepromazina	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo	↑ Niveles plasmáticos de la loxapina
	Pimozida	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo	ND

MEDICAMENTOS		Fenotiazinas	Butiferonas	Tioxanteno	Dibenzodiazepina
		Clorpromazina Levomepromazina Tioridazina Trifluoroperazina Flufenazina Mesoridiazina Perfenazina	Bromperidol Droperidol Haloperidol	Flupentizol Zuclopentixol	Loxapina
Antipsicóticos Neurolépticos	Quetiapina	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo	ND
	Tioridazina	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	ND	ND
	Trifluoroperazina	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	ND	ND
Benzodiazepinas	Alprazolam	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con flupentizol	ND
	Lorazepam	ND	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo
Psicoestimulantes	Anfetamina	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo y antagonismo del efecto antipsicótico cuando se usa con clorpromazina y levomepromazina	ND	ND	ND
	Dextroanfetamina	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se usa con clorpromazina y levomepromazina	ND	ND	ND
	Marihuana (Cannabis)	↑ Clearance de la clorpromazina	ND	ND	ND
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	↓ Niveles plasmáticos de las fenotiazinas	↓ Niveles plasmáticos del haloperidol y del bromperidol ↑ Niveles plasmáticos de la carbamazepina	ND	↑ Niveles plasmáticos de la carbamazepina. ↑ El riesgo de efectos adversos tipo Steven Jhonson
	Fenitoina	ND	↓ Niveles plasmáticos del haloperidol	ND	↓ Niveles plasmáticos de la fenitoina
	Fenobarbital	↓ Niveles plasmáticos de las fenotiazinas	↓ Niveles plasmáticos del haloperidol	ND	ND

Guía de actuación farmacéutica en pacientes con esquizofrenia

MEDICAMENTOS		Fenotiazinas	Butiferonas	Tioxanteno	Dibenzodiacetina
		Clorpromazina Levonpromazina Tioridazina Trifluoroperazina Flufenazina Mesoridiazina Perfenazina	Bromperidol Droperidol Haloperidol	Flupentizol Zuclopentixol	Loxapina
Anticonvulsivantes	Litio	↓ Niveles plasmáticos de fenotiazinas y del litio	↑ Niveles plasmáticos del litio	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se usa con flupentixol.	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo
	Oxcarbazepina	↓ Niveles plasmáticos de clorpromazina	ND	ND	ND
	Valproico Acido	↑ Niveles plasmáticos del ácido valproico cuando se usa con clorpromazina	ND	ND	ND
Antagonistas de la Dopamina	Metocolopramida	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se usa con flupentixol.	ND
Antineoplásicos	Metotrexato	ND	↑ Efectos fototóxicos a nivel cutáneo en paciente previamente sensibilizado cuando utiliza conjuntamente haloperidol	ND	ND
Antituberculosos	Estreptomina	↑ Actividad antibiótica frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> multiresistente	ND	ND	ND
	Etambutol	↑ Actividad antibiótica frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> multiresistente y <i>Mycobacterium avium</i>	ND	ND	ND
	Isoniazida	↑ Actividad antibiótica frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> multiresistente y <i>Mycobacterium avium</i>	↑ Niveles plasmáticos del haloperidol	ND	ND

MEDICAMENTOS		Fenotiazinas	Butiferonas	Tioxanteno	Dibenzodiacepina
		Clorpromazina Levomepromazina Tioridazina Trifluoperazina Flufenazina Mesoridiazina Perfenazina	Bromperidol Droperidol Haloperidol	Flupentizol Zuclopentixol	Loxapina
Antituberculosos	Pirazinamida	↑ Actividad antibiótica frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> multiresistente y <i>Mycobacterium avium</i>	ND	ND	ND
	Rifabutina	↑ Actividad antibiótica frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> multiresistente y <i>Mycobacterium avium</i>	ND	ND	ND
	Rifampicina	↑ Actividad antibiótica frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> multiresistente y <i>Mycobacterium avium</i>	↓ Niveles plasmáticos del haloperidol	ND	ND
	Sulfadoxina/ Pirimetamina	↑ Niveles plasmáticos de la clorpromazina	ND	ND	ND
Antibióticos. Quinolonas	Norfloxacino	- ND	ND	↑ Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo con flupentixol	ND
Antibióticos. Penicilinas	Penicilina	↑ Actividad antibiótica frente a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> multiresistente y <i>Mycobacterium avium</i>	- ND	ND	ND
Antifúngicos. Azolico	Itraconazol	ND	↑ Niveles plasmáticos del haloperidol y del bromperidol	ND	ND
	Ketoconazol	ND	↑ Niveles plasmáticos del haloperidol	ND	↑ Niveles plasmáticos de la loxapina
	Voriconazol	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se usa con flupentixol.	ND

Guía de actuación farmacéutica en pacientes con esquizofrenia

MEDICAMENTOS		fenotiazinas	butiferas	tioxanteno	dibenzodiacepina
		Clorpromazina Levomepromazina Tioridazina Trifluoperazina Flufenazina Mesoridazina Perfenazina	Bromperidol Droperidol Haloperidol	Flupentizol Zuclopentixol	Loxapina
Antipalúdicos - Antimalaricos	Amodiaquina	↑ Niveles plasmáticos de la clorpromazina y su metabolito activo la 7-OH-clorpromazina.	ND	ND	ND
	Cloroquina	↑ Niveles plasmáticos de la clorpromazina	ND	ND	ND
Antihistamínicos anti-H1	Prometazina	ND	↑ Niveles plasmáticos del haloperidol y del haloperidol reducido	ND	ND
Antimigrañosos	Sumatriptan	ND	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo
Tratamiento Enfermedad de Alzheimer. Inhibidor de la Acetilcolinesterasa	Tacrina	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central de la tacrina	ND	ND
Antiinflamatorios no esteroideos AINES	Indometacina	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	ND	ND
Antiarrítmicos	Amiodarona	↑ Niveles plasmáticos de la tioridazina	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se usa con flupentizol	ND
	Procainamida	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo con flupentixol.	ND
	Quinidina	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo	↑ Niveles plasmáticos del haloperidol	ND	ND
Antihipertensivos. Bloqueantes de los canales de calcio dihidroperidínicos	Amlodipino	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se usa con flupentizol	ND

MEDICAMENTOS		Fenotiazinas	Butiferonas	Tioxanteno	Dibenzodiazepina
		Clorpromazina Levomepromazina Tioridazina Trifluoroperazina Flufenazina Mesoridiazina Perfenazina	Bromperidol Droperidol Haloperidol	Flupentizol Zuclopentixol	Loxapina
	Nifedipino	ND	ND	↑ Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo	ND
Antihipertensivos. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina IECAS	Captopril	ND	ND	↑ Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo	ND
	Enalapril	ND	ND	↑ Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo	ND
	Pindolol	↑ Niveles plasmáticos de la tioridazina	ND	ND	ND
	Propranolol	↑ Niveles plasmáticos del propranolol	ND	ND	ND
Antihipertensivos. Agonistas Alfa 2 Adrenergicos.	Alfa-metildopa	↓ Efectos terapéuticos de la alfa-metildopa cuando se usa con clorpromazina	ND	ND	ND
	Clonidina	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se usa con clorpromazina	ND	ND	ND
	Guanetidina	↓ Efectos terapéuticos de la guanetidina cuando se utiliza con clorpromazina	↓ Efectos terapéuticos de la guanetidina cuando se utiliza con haloperidol	↑ Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo	ND
Antihipertensivos. Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos	Diltiazem	ND	ND	↑ Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo	ND
	Verapamilo	ND	ND	↑ Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo con flupentixol	ND
Antihipertensivos. Antagonistas de los receptores de Angiotensina	Candesartan	ND	ND	↑ Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo	ND
	Valsartan	ND	ND	↑ Efectos a nivel cardiovascular por sinergismo con flupentixol	ND
Vitaminas y Minerales	Hierro	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	ND	ND
	Vitamina C	ND	↑ Efectos terapéuticos del haloperidol	ND	ND

ND: No Definido

Tabla 26. Interacciones antipsicóticos atípicos (85 - 200)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS FRECUENTES CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS		Difenilbutilpiperadinas	Dibenzodiazepinas	Benzamidas	Dibenzotiazepinas	Bencixozoles	Indoles
MEDICAMENTOS		Pimozida	Clozapina Olanzapina	Quetiapina	Amisulpirida Sulpirida Tiaprida	Aripiprazol Risperidona	Sertindol Ziprasidona
Antiácidos	Antiácidos	ND	ND	ND	↓La absorción de la sulpirida	ND	ND
Antagonistas de la Dopamina	Metoclopramida	ND	ND	ND	↓Efectos terapéuticos de la metoclopramida y la sulpiridina	ND	ND
Antiparkinsonianos	Levodopa	ND	ND	ND	↓Efecto terapéutico de la levodopa y de sulpirida.	ND	ND
Benzodiazepinas	Alprazolam	ND	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con clozapina.	ND	ND	ND	ND
	Diazepam	ND	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con clozapina.	ND	ND	ND	ND
	Lorazepam	ND	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con clozapina.	↑Niveles plasmáticos del lorazepam	ND	ND	ND
	Midazolam	ND	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con clozapina.	ND	ND	ND	ND
	Oxazepam	ND	ND	↑Niveles plasmáticos de la quetiapina	ND	ND	ND

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS FRECUENTES CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS							
MEDICAMENTOS		Difenilbutilpiperadinas	Dibenzodiazepinas	Benzamidas	Dibenzotiazepinas	Bencixozoles	Indoles
		Pimozida	Clozapina Olanzapina	Quetiapina	Amisupirida Sulpirida Tiaprida	Aripiprazol Risperidona	Sertindol Ziprasidona
Hormonas	Androgenos	↓ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con pimozida.	ND	ND	ND	ND	ND
Anticolinergicos	Benzatropina	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con clozapina.	ND	ND	ND	ND
Antiparkinsonianos	Biperideno	ND	ND	ND	ND	↑ Niveles plasmáticos de la risperidona y de su metabolito activo la 9-hidroxisperidona.	ND
Antihistaminicos H2	Cimetidina	ND	↑ Niveles plasmáticos de la clozapina.	↑ Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	↑ Niveles plasmáticos del aripiprazol	ND
Procinetico	Cisaprida	ND	ND	ND	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con sertindol
Antibióticos quinolonas	Ciprofloxacina	ND	↑ Niveles plasmáticos de la olanzapina y la clozapina.	ND	ND	ND	ND
	Gatifloxacina	ND	ND	ND	ND	↓ Efectos terapéuticos de la risperidona.	ND
Antibióticos. Macrolidos	Eritromicina	ND	↑ Niveles plasmáticos de la clozapina	↑ Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	↑ Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND
	Claritromicina	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con pimozida.	ND	ND	ND	↑ Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND

Guía de actuación farmacéutica en pacientes con esquizofrenia

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS FRECUENTES CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS							
MEDICAMENTOS	Difenilbutilpiperadinas	Dibenzodiazepinas	Benzamidas	Dibenzotiazepinas	Bencioxazoles	Indoles	
	Pimozida	Clozapina Olanzapina	Quetiapina	Amisupirida Sulpirida Tiaprida	Aripiprazol Risperidona	Sertindolol Ziprasidona	
Antituberculosos	Isoniazida	ND	↓Niveles plasmáticos de la clozapina .	ND	ND	ND	ND
	Pirazinamida	ND	↓Niveles plasmáticos de la clozapina.	ND	ND	ND	ND
	Rifampicina	ND	↓Niveles plasmáticos de la clozapina.	ND	ND	↓Niveles plasmáticos de la risperidona y del aripiprazol.	ND
Antifúngico Azolico	Fluconazol	ND	ND	↑Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	↑Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND
	Itraconazol	ND	ND	ND	ND	↑Niveles plasmáticos de la Risperidona y del aripiprazol.	ND
	Ketoconazol	ND	ND	↑Niveles plasmáticos de la quetiapina	ND	↑Niveles plasmáticos del aripiprazol.	↑ Niveles plasmáticos de la ziprasidona.
	Voriconazol	ND	ND	ND	ND	↑Niveles plasmáticos del aripiprazol	ND
Antirretrovirales. Inhibidores de la Proteasa	Indinavir	ND	ND	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con risperidona. ↑Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND
	Nelfinavir	ND	ND	ND	ND	↑Niveles plasmáticos del aripiprazol .	ND
	Ritonavir	ND	ND	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con risperidona. ↑Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS FRECUENTES CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS							
MEDICAMENTOS	Difenilbutilpiperadinas	Dibenzodiazepinas	Benzamidas	Dibenzotiazepinas	Bencioxazoles	Indoles	
	Pimozida	Clozapina Olanzapina	Quetiapina	Amisulpirida Sulpirida Tiaprida	Aripiprazol Risperidona	Sertindol Ziprasidona	
Antirretrovirales. Inhibidores de la Proteasa	Saquinavir	ND	ND	ND	ND	↑ Niveles plasmáticos del aripiprazol	ND
Antipsicóticos - Neurólépticos	Clozapina	ND	ND	↑ Niveles plasmáticos de la quetiapina.	↑ Niveles plasmáticos de la amisulpirida	ND	ND
	Haloperidol	ND	↓ Niveles plasmáticos de la clozapina.	ND	ND	ND	ND
	Levomepromazina	ND	↓ Niveles plasmáticos de la clozapina.	↓ Niveles plasmáticos de la quetiapina	ND	↑ Niveles plasmáticos de la risperidona	ND
	Quetiapina	ND	ND	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con risperidona.	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con ziprasidona
	Pimozida	ND	↑ Niveles plasmáticos de la olanzapina	ND	ND	ND	ND
	Risperidona	ND	↑ Niveles plasmáticos de la clozapina	ND	ND	ND	ND
	Ziprasidona	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con pimozida	ND	ND	ND	ND	ND
	Perfenazina	ND	ND	ND	ND	↑ Niveles plasmáticos de la risperidona.	ND
	Tioridazina	ND	ND	↓ Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	↑ Niveles plasmáticos de la risperidona.	ND
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	↓ Niveles plasmáticos de la pimozida.	↓ Niveles plasmáticos de la olanzapina y clozapina.	↓ Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con risperidona.	↓ Niveles plasmáticos de la ziprasidona

Guía de actuación farmacéutica en pacientes con esquizofrenia

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS FRECUENTES CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS							
MEDICAMENTOS		Difenilbutilpiperadinas	Dibenzodiazepinas	Benzamidas	Dibenzotiazepinas	Bencioxazoles	Indoles
		Pimozida	Clozapina Olanzapina	Quetiapina	Amisulpirida Sulpirida Tiaprida	Aripiprazol Risperidona	Sertindol Ziprasidona
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	ND	ND	ND	ND	↓Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND
	Fenitoina	↓Niveles plasmáticos de la pimozida.	↓Niveles plasmáticos de la olanzapina y clozapina.	↓Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	↓Niveles plasmáticos del aripiprazol.	↓Niveles plasmáticos de la ziprasidona
	Fenobarbital	ND	ND	↓Niveles plasmáticos de la quetiapina.	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con sulpirida.	↓Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND
	Litio	ND	↓Niveles plasmáticos de olanzapina, clozapina y también del litio	ND	↑Niveles plasmáticos de la amisulpirida. ↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con sulpirida.	↓Niveles plasmáticos de risperidona y aripiprazol y también del litio	ND
	Primidona	ND	ND	↑Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	ND	ND
	Valproico Acido	ND	↓Niveles plasmáticos de la clozapina.	↑Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	↑Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND
Antidepresivos. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Citalopram	ND	ND	↑Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	↑Niveles plasmáticos de la risperidona y aripiprazol.	ND
	Escitalopram	ND	ND	↑Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	↑Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND
	Fluoxetina	↑Niveles plasmáticos de la pimozida	↑Niveles plasmáticos de la olanzapina y la clozapina.	↑Niveles plasmáticos de la quetiapina	↑Niveles plasmáticos de la sulpirida con aumentos de los efectos tóxicos como parkinsonismo.	↑Niveles plasmáticos de la risperidona y aripiprazol.	ND

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS FRECUENTES CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS							
MEDICAMENTOS	Difenilbutilpiperadinas	Dibenzodiazepinas	Benzamidas	Dibenzotiazepinas	Bencioxazoles	Indoles	
	Pimozida	Clozapina Olanzapina	Quetiapina	Amisulpirida Sulpirida Tiaprida	Aripiprazol Risperidona	Sertindolol Ziprasidona	
Antidepresivos. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Fluvoxamina	↑ Niveles plasmáticos de la pimozida.	↑ Niveles plasmáticos de la olanzapina y la clozapina.	↑ Niveles plasmáticos de la quetiapina	ND	↑ Niveles plasmáticos de la risperidona y aripiprazol.	ND
	Paroxetina	ND	↑ Niveles plasmáticos de la olanzapina y la clozapina.	ND	ND	↑ Niveles plasmáticos de la risperidona y aripiprazol.	ND
	Sertralina	↑ Niveles plasmáticos de la pimozida.	↑ Niveles plasmáticos de la olanzapina y la clozapina.	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con risperidona.	ND
	Trazodona	ND	ND	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con risperidona.	ND
	Venlafaxina	ND	↑ Niveles plasmáticos de la clozapina y la venlafaxina.	ND	ND	ND	ND
Antidepresivos. Tricíclicos y tetracíclicos	Amitriptilina	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con pimozida.	ND	ND	ND	ND	ND
	Imipramina	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con Pimozida.	ND	ND	ND	ND	ND
	Nefazodona	↑ Niveles plasmáticos de la pimozida.	↑ Niveles plasmáticos de la clozapina.	↑ Niveles plasmáticos de la quetiapina.	ND	↑ Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND

Guía de actuación farmacéutica en pacientes con esquizofrenia

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS FRECUENTES CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS							
MEDICAMENTOS	Difenilbutilpiperadinas	Dibenzodiazepinas	Benzamidas	Dibenzotiazepinas	Bencixozoles	Indoles	
	Pimozida	Clozapina Olanzapina	Quetiapina	Amisulpirida Sulpirida Tiaprida	Aripiprazol Risperidona	Sertindolol	Ziprasidona
Antidepresivos. Tricíclicos y tetracíclicos	Nortriptilina	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con pimozida.	↑ Niveles plasmáticos de la clozapina	ND	ND	ND	ND
Antimaniaco, anticonvulsivante	Lamotrigina	ND	ND	↓ Niveles plasmáticos de la quetiapina .	ND	↑ Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND
Hipolipemiantes. Inhibidores de la HMG-CoA	Lovastatina	ND	ND	↑ Niveles plasmáticos de la quetiapina	ND	ND	ND
	Simvastatina	ND	ND	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel muscular por sinergismo cuando se utiliza con risperidona	ND
Estimulante SNC	Metilfenidato	ND	ND	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se utiliza con risperidona.	ND
Antiarrítmicos	Quinidina	ND	ND	ND	ND	↑ Niveles plasmáticos del aripiprazol.	ND
Antihipertensivos. Antagonistas Alfa 2 Adrenergicos.	Doxazosin	ND	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con sulpirida.	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con aripiprazol.	ND
	Prazosin	ND	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con sulpirida.	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con aripiprazol	ND

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS MÁS FRECUENTES CON ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS							
MEDICAMENTOS		Difenilbutilpiperadinas	Dibenzodiazepinas	Benzamidas	Dibenzotiazepinas	Bencioxazoles	Indoles
		Pimozida	Clozapina Olanzapina	Quetiapina	Amisulpirida Sulpirida Tiaprida	Aripiprazol Risperidona	Sertindol Ziprasidona
Antihipertensivos. Antagonistas Alfa 2 Adrenergicos.	Terazosin	ND	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con sulpirida	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con aripiprazol	ND
Antihipertensivos. Antagonistas del calcio no dihidropiridínicos	Diltiazem	ND	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo.	↑Niveles plasmáticos del Aripiprazol	ND
	Verapamilo	ND	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo.	↑Niveles plasmáticos del aripiprazol	ND
	Clonidina	ND	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo.	ND	ND
Digitalicos	Digoxina	ND	ND	ND	↑Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo.	ND	ND

ND: No Definido

Tabla 27. Interacciones entre otras sustancias con antipsicóticos típicos (85 - 200)

INTERACCIONES CON OTRAS SUSTANCIAS CON MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS				
OTRAS SUSTANCIAS	Fenotiazinas	Butiferas	Tioxanteno	Dibenzodiazepina
	Clopromazina Levomepromazina Tioridazina Trifluoroperazina Flufenazina Mesoridiazina Perfenazina	Bromperidol Droperidol Haloperidol	Flupentizol Zuclopentixol	Loxapina
Alcohol	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo cuando se usa con flupentizol	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo
Cigarrillo	↑ Niveles plasmáticos de las fenotiazinas	↓ Niveles plasmáticos del haloperidol	ND	ND
Xantinas	Café	↓ Absorción de las fenotiazinas por precipitación in-vitro	ND	↓ Absorción de la loxapina por precipitación in-vitro
	Te	↓ Absorción de las fenotiazinas por precipitación in-vitro	ND	↓ Absorción de la loxapina por precipitación in-vitro

ND: No Definido

Tabla 28. Interacciones con otras sustancias con medicamentos antipsicóticos atípicos (85 - 200)

INTERACCIONES CON OTRAS SUSTANCIAS CON MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS						
OTRAS SUSTANCIAS	Difenilbutilpiperadinas	Dibenzodiazepinas	Dibenzotiacinas	Benzamidas	Bencixoxazoles	Indoles
	Pimozida Ziprasidona	Clozapina Olanzapina	Quetiapina	Amisulpirida Sulpirida	Aripiprazol Risperidona	Sertindol
Alcohol	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel central por sinergismo	ND	ND
Alimentos	ND	ND	ND	ND	ND	↑ Niveles plasmáticos de la ziprasidona
Cigarrillo	ND	↓ Niveles plasmáticos de la olanzapina y la clozapina	ND	ND	ND	ND
Fitoterapéuticos	Ginkgo Biloba	ND	ND	ND	↑ Efectos tóxicos a nivel cardiovascular por sinergismo cuando se utiliza con risperidona	ND
	Hierba de San Juan	ND	ND	↓ Niveles plasmáticos de la quetiapina	ND	↓ Niveles plasmáticos de la ziprasidona
	Jugo de Toronja	ND	ND	↑ Niveles plasmáticos de la quetiapina	ND	↑ Niveles plasmáticos del aripiprazol
Xantinas	Cafeína	↑ Niveles plasmáticos de la olanzapina y la clozapina	ND	ND	ND	ND

ND: No Definido

Tabla 29. Propiedades farmacológicas de los antipsicóticos atípicos (7,16,25)

Medicamento	Forma de dosificación	Semivida de eliminación (h)	Vía de eliminación	Principal isoenzima del CYP450	Pauta en mg estándar en fase aguda	Pauta en mg estándar en fase de mantenimiento o	
Dibenzodiacepina	Clozapina	Comprimidos de 25, 100 mg	9-18	Hepática	1A2, 3A4	150-900	150-600
	Olanzapina	Comprimidos de 5, 7.5 y 10 mg. Inyectable de 10 mg/ml	28-34	Hepática	1A2	10-30	5-20
Dibenzotiacipina	Quetiapina	Comprimidos de 25, 100, 200 y 300 mg	4-8	Hepática	2D6, 3A4	300-800	200-400
Benzamida	Amisupirida	Comprimidos de 50, 200 mg. Inyectable 115mg/ml	10-12	Renal y Hepática	2D6, 3A4	400-800	200-300
	Sulpirida	Comprimidos de 50 y 200 mg. Solución oral 20 y 5 mg/ml	6 - 8	Hepática	2D6, 3A4	400-800	400-600
	Tiaprida	Comprimidos de 100 mg. Inyectable 100 mg/2mL mg/ml	2.2 - 5.8	Hepática	2D6, 3A4	200-400	100-400
	Aripiprazol	Comprimidos de 10, 15, 20 y 30 mg	47-78	Hepática	2D6, 3A4	10-30	10-20
Bencioxazol	Risperidona	Comprimidos de 1, 2, 3 y 4 mg. Inyectable 25, 37.5 y 50 mg/ml	3-24	Hepática	2D6, 3A4	2-16	2-8
Indol	Ziprasidona	Comprimidos de 20, 40, 60 y 80 mg. Inyectable 20 mg/ml	8-10	Hepática	2D6, 3A4	120-200	100-200

Tabla 30. Propiedades farmacológicas de los antipsicóticos típicos (7,16,25)

Medicamento		Forma de dosificación	Semivida de eliminación (h)	Vía de eliminación	Principal isoenzima del CYP450	Pauta en mg estándar en fase aguda	Pauta en mg estándar en fase de mantenimiento o
Fenotiazinas	Clorpromacina	Comprimidos de 25, 100 mg. Inyectable de 25mg/ml. Solución Oral de 40 mg/ml	8-35	Hepática	2D6	300-1500	150-800
	Flufenacina	Inyectable de 25 mg/ml.	14-24	Hepática	2D6	5-80	2-20
	Levonpromazina	Comprimidos de 25, 100 mg. Inyectable de 25mg/ml. Solución Oral de 40 mg/ml	15 - 78	Hepática	2D6	25-1500	100-200
	Mesoridazina	Comprimidos de 10, 25 y 50 mg. Inyectable de 25mg/ml.	36	Hepática	2D6	150-400	100-200
	Perfenazina		8-21 Depot 8 días	Hepática	2D6	16-64	8-48
	Tioridazina	Comprimidos de 50, 100, 200 mg. Suspensión Oral de 0,5 y 0,2 %	9-30	Hepática	2D6	300-800	150-600
	Trifluoperazina	Comprimidos de 1 y 5 mg.	15-50	Hepática	2D6	10-80	5-30
	Trifluoperazina	Inyectable de 20 mg/ml	24	Hepática	2D6	2-20	2-6
Butirofenonas	Haloperidol	Comprimidos de 0,5, 5 y 10 mg. Inyectable de 5 y 100 mg/ml.	12-36 depot 21 días	Hepática	2D6	5-100	2-20
Difenilbutilpiperadina	Pimozide		50-60	Hepática	2D6, 3A4	10-30	2-6
Tioxantenos	Flupentixol	Solución Oral de 2 y 10 mg/ml	30-40	Hepática	2D6	9-24	10-15
	Zuclopentixol	Comprimidos de 0,5 y 1 mg. Inyectable de 20 y 100 mg/ml	18-25	Hepática	2D6	20-40	20-50
Indoles	Molindona	Comprimidos de 10 y 20 mg. Inyectable de 50, 200 y 500 mg/ml.	24	Hepática	2D6	25-225	25-100
	Loxapina	Solución Oral de 20 mg/ml	4	Hepática	2D6	50-250	25-100

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



“No podemos imaginar cuánto talento se necesita para no aparecer nunca en el mundo del ridículo”.

Rech Nicolás-Sébastien Chamfort

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Freedman, R. Schizophrenia. N Engl J Med 2003;349:1738-49.
- 2 National Collaborating Centre for Mental Health. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Schizophrenia: Full national clinical guideline on core interventions in primary and secondary care. Update 2009: 197 - 201
- 3 Doy R, Blowers E, Sutton E. The ABC of community emergency care. Emerg Med J 2006;23:304-12.
- 4 Tamayo J. Esquizofrenia en "Psicofarmacología On-Line" [cited 2008_Mes 02]. Disponible en: URL: <http://psicofarmacologia.info/esquizofrenia.html>. Consultada el 05-07-08
- 5 Carretero M. Esquizofrenia Tratamiento con un nuevo antipsicótico atípico. Avances farmacológicos OFFARM 2007;26:104-6
- 6 Fenton, W, McGlashan, T. Schizophrenia: individual psychotherapy. In Comprehensive Textbook of Psychiatry (eds H. Kaplan & B. Sadock). Baltimore, MD: Williams & Wilkins 1995. 1007-18.
- 7 American Psychiatric Association APA. Practice Guideline for the treatment of patients with Schizophrenia. 2nd Ed. February 2004; 1: 9 - 54.
- 8 Picchioni M, Murrin R. Schizophrenia. BMJ 2007;335:91-5
- 9 Jones C, Cormac I, Silveira da Mota Neto J, Campbell C. Cognitive behavioural therapy for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2004;4:524.
- 10 National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. NICE. 2002.

- 11 Agudelo N, Cifuentes J, Amariles P. Impacto de la intervención del químico farmacéutico en el Proceso de atención ambulatoria en una institución de salud en Medellín-Colombia. *Pharm Care Esp* 2003;5:1-12.
- 12 Amariles P, Giraldo N. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes y problemas relacionados con la utilización de medicamentos en el contexto de Colombia. *Seguim Farmacoter* 2003;1:99-104.
- 13 Amariles P, Giraldo NA, Toro-Pareja V, et al. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia en instituciones de salud de Colombia. *Revista VITAE: Facultad de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia* 2005;12:29-38.
- 14 Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm* 2007;48:5-17.
- 15 Faus MJ, Amariles P, Martínez-Martínez F. Atención Farmacéutica. Conceptos, procesos y casos prácticos. Madrid, Ediciones Ergón. 2007. Capítulo 5: 87-136.
- 16 Grupo de Expertos. Consenso sobre Atención Farmacéutica. *Ars Pharmaceutica* 2001;42:221-41.
- 17 FORO de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso. Madrid. 2008. Disponible en: www.atencionfarmaceutica-ugr.es. Consultada el 15-07-08
- 18 Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada Sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica* 2002;43:175-84.
- 19 Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain): Dader method to provide pharmacotherapy follow up. *Ars Pharm* 2005;46:309-37.
- 20 Pharmaceutical Care Research Group, University of Granada (Spain): Pharmacotherapy Follow-up: The Dader Method (3rd revision: 2005). *Pharmacy Practice* 2006;4:44-53.
- 21 Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus MJ. Método Dáder: Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Tercera Edición 2007.

- Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada. 2007. Disponible en: www.atencionfarmaceutica-ugr.es. Consultada el 15-08-2008
- 22 República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Decreto Número 2200 de 2005.
- 23 Amariles P, Faus MJ, Sabater D, Machuca M, Martínez-Martínez F. Seguimiento Farmacoterapéutico y parámetros de efectividad y seguridad de la farmacoterapia. *El farmacéutico* 2006;162:84-100.
- 24 Rovner Jorge Luis. Esquizofrenia. En <http://www.cofa.org.ar/esquizofrenia2.html>. Consultada el 07-08-2008
- 25 San Emeterio M, Aymerich M, Faus M, Guillamon I, Illa J, Lalucat L, et al. Guía de práctica clínica para la atención al paciente con esquizofrenia. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. 2003: 3-25.
- 26 Sociedad Española de Psiquiatría SEP. Consenso de expertos para recomendaciones de actuación en el tratamiento de la esquizofrenia. 2000: 9-24.
- 27 Taylor D, Kerwin R, Paton C. The Maudsley 2005-2006 prescribing guidelines, 8th ed. London: Taylor and Francis, 2005.
- 28 Stahl Stephen. Agentes Antipsicóticos. En: *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. 2ª edición. Ariel Neurociencia 2002; 445-512.
- 29 Walburn J, Gray R, Gournay K, et al. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *British Journal of Psychiatry* 2001; 179: 300-7.
- 30 Straus S, Richardson WS, Glasziou P, Haynes R. *Medicina Basada en la Evidencia. Cómo practicar y enseñar medicina basada en la evidencia*. Churchill Livingstone, an Elsevier imprint. 3ª ed. Madrid.2006.
- 31 Lublina H, Eberhardb J, Levanderb S. Current therapy issues and unmet clinical needs in the treatment of schizophrenia: a review of the new generation antipsychotics. *International Clinical Psychopharmacology* 2005, 20:183-98

- 32 Guy W. Early Clinical Drug Evaluation Unit (ECDEU). Assesment Manual. Rockville. Nimh, 1976.
- 33 Wood J. Schizophrenia. N Engl J Med 2003;349:1738-49.
- 34 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-96.
- 35 Smith S Jr. Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. Am J Med 2007;120. (Suppl 1):S3-S11.
- 36 Lean M, Pajonk F. Patients on atypical antipsychotic drugs. Another high-risk group for type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:1597-605.
- 37 Mackin P, Watkinson H, Young A. Prevalence of obesity, glucose homeostasis disorders and metabolic syndrome in psychiatric patients taking typical or atypical antipsychotic drugs: a cross-sectional study. Diabetologia 2005;48:215-21
- 38 Henderson D, Cagliero E, Gray C, Nasrallah R, et al. Clozapine, Diabetes Mellitus, Weight Gain, and Lipid Abnormalities: A Five-Year Naturalistic Study. Am J Psychiatry 2000;157:975-81
- 39 Koller E, Doraiswamy P. Olanzapine-associated diabetes mellitus. Pharmacotherapy 2002;22:841-52
- 40 Lean M, Pajonk F. Patients on atypical antipsychotic drugs: another high-risk group for type 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:1597-605
- 41 Croarkin P, Jacobs K, Bain B. Diabetic ketoacidosis associated with risperidone treatment? Psychosomatics 2000;41:369-70
- 42 Newcomer J. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. CNS Drugs 2005;19. (Suppl. 1):1-93.
- 43 Gardner D, Baldessarini R, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. CMAJ 2005;172:1703-11
- 44 Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 2004;27:596-601

- 45 Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs* 2004;64:701-23.
- 46 Tschoner A, Engl J, Laimer M, Kaser S, et al. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2007;61:1356-70.
- 47 Haddad P, Sharma S. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. *CNS Drugs* 2007;21:911-36.
- 48 Gardner D, Baldessarini R, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ* 2005;172:1703-11
- 49 Compton M, Miller A. *Psychopharmacology Bulletin* 2002;36:143-64
- 50 Haddad P, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: mechanism, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-314.
- 51 Maguire G. Prolactin elevation with antipsychotic medications: mechanisms of action and clinical consequences. *J Clin Psychiatry* 2002;63:56-62.
- 52 Paparrigopoulos T, Liappas J, Tzavellas E, et al. Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007;31:92-6
- 53 David S, Taylor C, Kinon B, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000;22:1085-96.
- 54 Lee B, Kim Y, Park S. Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006;30:714-17.
- 55 Compton M, Miller A. *Psychopharmacology Bulletin* 2002;36:143-64
- 56 Marder S. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *AM J Psychiatry* 2006;161:1334-49.
- 57 Paparrigopoulos T, Liappas J, Tzavellas E, et al. Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following

- discontinuation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007;31:92-96
- 58 Haddad P, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 2004;64:2291-314.
- 59 Merrill D, Ahmari S, Bradford J, Lieberman J. Myocarditis during clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:204-8.
- 60 Davis J, Caroff S, Mann S. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatric Annals* 2000;30:325-331.
- 61 Buckley N, Whyte I, Dawson A. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. *J Toxicol Clin Toxicol* 1995;33:199-204
- 62 Wooltorton E. Droperidol: cardiovascular toxicity and deaths. *JAMC* 2002;166:932
- 63 Idle J. The heart of psychotropic drug therapy. *Lancet* 2000;355:1824-25
- 64 Haddad P. *Progress in Neurology and Psychiatry Supplement* 2001, Brown C, et al. *The Annals of Pharmacotherapy* 1993;33:210-17.
- 65 Kilian J, Kerr K, Lawrence C, Celermajer D. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354:1841-5.
- 66 Kilian J, Kerr K, Lawrence C, Celermajer D. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354:1841-5.
- 67 Kilian J, Kerr K, Lawrence C, Celermajer D. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354:1841-5.
- 68 Eric Wooltorton. Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. *CMAJ* 2002;30:166-9
- 69 Warner B, Alphas L, Schaedelin J, Koestler T. Clozapine and sudden death [letter]. *Lancet* 2000;355:842
- 70 Iqbal M, Rahman A, Husain Z, Mahmud S, Ryan W, Feldman J. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:33-48.

- 71 Orden Hospitalaria San Juan de Dios: Provincia de nuestra señora del buen consejo. Guías de manejo en salud mental. Parte I: Guías de Manejo 1º Ed. Tomo 1, 2008:114-37.
- 72 World Health Report. The magnitude of the problem of poor adherence. In: Sabate E. et al. Adherence to long term therapeutics: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization; 2003:7-10.
- 73 Haynes R, Sackett D, Taylor D, Suow J. Annotated and indexed bibliography on compliance therapeutic and preventiva regimens. En: Haynes R, Taylor D, Sackett D, editores. Compliance in Health Care. Baltimore: Johns Hopkins, 1979:24-40.
- 74 Lieberman J, Scout Strip T, Mcevoy, Rosenheck R, Perdins D, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005;353:1209-23.
- 75 Lehman A, Lieberman J, Dixon L. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. AM J Psychiatry 2004;161:1-56 (Suppl. 1).
- 76 Lehman A, Kereyenbuhl J, Buchanan R, Dickerson F. The Schizophrenia Partient Outcome Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. Schizophr Bull 2004;30:193-217.
- 77 Royal Australian and New Zeland College of Psychiatrist Clinical Practice Guidelines Team for the treatment of Schizophrenia. Royal Australian and New Zeland College of Psychiatrist clinical Practice Guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. Aust NZ J Psychiatry 2005;39:1-30.
- 78 Miller A, Hall C, Buchanan R. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2003 update. J Clin Psychiatry 2004;65:500.
- 79 Nose M, Barbui C, Gray R, Tansella M. Clinical interventions for treatment non-adherence in psychosis: meta-analysis. Br J Psychiatry 2003;183:197-206.
- 80 Roca M, Cañas F, Olivares J, et al. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia: Consenso Clínico Español. Actas Esp Psiquiatria 2007;35:1-6 (Suppl. 1).

- 81 Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictor of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psy* 1999;56:241-7.
- 82 Basterra Gabarró M. El cumplimiento terapéutico. *Pharm Care Esp* 1999;1:97-106.
- 83 Solán N, Sorli M, Villar J. Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. *An Med Interna* 2007;24:138-141.
- 84 Abber J, Lue T, Luo J, Juenemann K, Tanagho E. Priapism induced by chlorpromazine and trazodone: mechanism of action. *J Urol* 1987 May;137:1039-42.
- 85 Goodman y Gilman´s. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11ª ed. MacGraw-Hill. 2006
- 86 Ahmed I, Dagincourt P, Miller L, et al. Possible interaction between fluoxetine and pimozide causing sinus bradycardia. *Can J Psychiatry* 1993;38:62-3.
- 87 Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21:81-5.
- 88 Alderman J. Coadministration of sertraline with cisapride or pimozide: an open-label, nonrandomized examination of pharmacokinetics and corrected QT intervals in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2005;27:1050-63
- 89 Allen S. Effect of chlorpromazine and clozapine on plasma concentrations of haloperidol in a patient with schizophrenia. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1296-7.
- 90 Amaral L, Kristiansen J, Abebe L, Millett W. Inhibition of the respiration of multi-drug resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* by thioridazine: potential use for initial therapy of freshly diagnosed tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:1049-53
- 91 Armstrong S, Cozza K. Med-Psych Drug-Drug Interactions Update. *Psychosomatics* 2001;42:5.
- 92 Asayesh K. Combination of trazodone and phenothiazines: a possible additive hypotensive effect. *Can J Psychiatry* 1986;31:857-8.

- 93 Avenoso A, Spiná E, Campo G, et al. Interaction between fluoxetine and haloperidol: pharmacokinetic and clinical implications. *Pharmacol Res* 1997;35:335-9.
- 94 Azizabadi-Farahani M, Mirazi N, Azar M, Farsam H, Dehpour A. The effect of concomitant use of neuroleptic drugs and lithium on the erythrocyte/plasma lithium ratio in Iranian patients with bipolar disorder. *J Clin Pharm Ther* 1996;21:3-7.
- 95 Bach N, thung S, Schaffner F, Tobias H. Exaggerated cholestasis and hepatic fibrosis following simultaneous administration of chlorpromazine and sodium vaproate. *Dig Dis Sci* 1989;34:1303-7.
- 96 Bai S, Abramson F. Effects of chlorpromazine on the disposition and beta-adrenergic blocking activity of propranolol in the dog. *J Pharmacokinet Biopharm* 1984;12:333-49
- 97 Barbhैया R, Shukla U, Grenne D, et al. Investigation of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction alter coadministration of nefazodone and haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:26-34.
- 98 Benazzi F. Urinary retention with venlafaxine-haloperidol combination. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:27.
- 99 Ben-Shachar D, Livne E, Spanier I, Leenders K, Youdim M. Typical and atypical neuroleptics induce alteration in blood-brain barrier and brain $^{59}\text{FeCl}_3$ uptake. *J Neurochem* 1994;62:1112-8.
- 100 Berecz R, de la Rubia A, Dorado P, Fernández-Salguero P, Dahl M, LLerena A. Thioridazine steady-state plasma concentrations are influenced by tobacco smoking and CYP2D6, but not by the CYP2C9 genotype. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:45-50.
- 101 Bettencourt M, Bosne-David S, Amaral L. Comparative in vitro activity of phenothiazines against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:69-71.
- 102 Bird H, Le Gallez P, Wright V. Drowsiness due to haloperidol-indomethacin in combination. *Lancet* 1983;1:830-31.
- 103 Böker H, Brandenberger M, Schopper C. Neurotoxicity related to lithium-risperidon combination treatment in a patient with schizoffective disorder. *Psychiatr Prax* 2007;34:38-41.

- 104 Bridler R, Umbricht D. Review article; Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Swiss Med Wkly* 2003;133:63-76.
- 105 Brown D, Goosen T, Chetty M, Hamman J. Effect of oral contraceptives on the transport of chlorpromazine across the CACO-2 intestinal epithelial cell line. *Eur J Pharm Biopharm* 2003;56:159-65.
- 106 Carrillo J, Ramos S, Herraiz A, Llerena A, Agundez J, Berecz R, et al. J. Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:494-9.
- 107 Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1540-5.
- 108 Centorrino F, Baldessarini R, Kando J. Serum Concentrations of Clozapine and Its Major Metabolites: Effects of Cotreatment With Fluoxetine or Valproate. *AmJ Psychiatry* 1994;151:123-5.
- 109 Cheeseman H, Neal M. Interaction of chlorpromazine with tea and coffee. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:165-9.
- 110 Chetty M, Miller R, Moodley S. Smoking and body weight influence the clearance of chlorpromazine. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:523-6.
- 111 Chong S, Remington Q. Clozapine Augmentation: Safety and Efficacy. *Schizophrenia Bulletin* 2000;26:421-40.
- 112 Chou J, Czobor P, Charles O, Tuma I, Winsberg B, Allen MH, et al. Acute mania: haloperidol dose and augmentation with lithium or lorazepam. *Clin Psychopharmacol* 1999;19:500-5.
- 113 Cook P, Dermer S, Cardamone J. Imipramine-flupenthixol decanoate interaction. *Can J Psychiatry* 1986;31:235-7.
- 114 Crowle A, Douvas G, May M. Chlorpromazine: a drug potentially useful for treating mycobacterial infections. *Chemotherapy* 1992;38:410-9.
- 115 Daniel W, Syrek M, Haduch A, Wójcikowski J. Different effects of amitriptyline and imipramine on the pharmacokinetics and metabolism of perazine in rats. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1473-81.

- 116 Davis J. Psychopharmacology in the aged. Use of psychotropic drugs in geriatric patients. *J Geriatr Psychiatry* 1974;7:145-59.
- 117 De Leon J. Atypical Antipsychotic Dosing: The Effect of Co-medication With Anticonvulsants. *Psychopharmacology* 2004; 55:491-3.
- 118 De Leon J. Glucuronidation enzyme genes and psychiatry. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2003;6:57-72.
- 119 Desta Z, Mahal S, Flockhart D. Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:295-309.
- 120 Forrest F, Forrest I, Serra M. Modification of chlorpromazine metabolism by some other drugs frequently administered to psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1970;2:53-8.
- 121 Furukori H, Kondo T, Yasui N, Otani K, Tokinaga N, Nagashima U, et al. Effects of itraconazole on the steady-state plasma concentrations of bromperidol and reduced bromperidol in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*. 1999;145:189-92.
- 122 Ghadirian A, Nair N, Schwartz G. Effect of lithium and neuroleptic combination on lithium transport, blood pressure, and weight in bipolar patients. *Biol Psychiatry* 1989;26:139-44.
- 123 Goldman S. Lithium and neuroleptics in combination: is there enhancement of neurotoxicity leading to permanent sequelae? *J Clin Pharmacol* 1996;36:951-62.
- 124 Gossen D, Suray J, Vandenhende F. Influence of Fluoxetine on Olanzapine Pharmacokinetics. *AAPS PharmSci* 2002;4:1-6.
- 125 Gram L, Hansen M, Sindrup S, et al. Citalopram: interaction studies with levomepromazine, imipramine, and lithium. *Ther Drug Monit* 1993;15:18-24.
- 126 Greendyke R, Gulya A. Effect of pindolol administration on serum levels .Greendyke RM, Gulya A. Effect of pindolol administration on serum levels of thioridazine, haloperidol, phenytoin, and phenobarbital. *J Clin Psychiatry* 1988;49:105-7.
- 127 Grimm S. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2005;61:58-69.

- 128 Gulley J, Rebec G. Modulatory effects of ascorbate, alone or with haloperidol, on a lever-release conditioned avoidance response task. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;63:125-9.
- 129 Gurpegui M, Aguilar M, Martinez-Ortega J, et al. Caffeine Intake in Outpatients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 2004;30:935-45.
- 130 Hamelin B, Allard S, Laplante L, et al. The effect of timing of a standard meal on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel atypical antipsychotic agent ziprasidone. *Pharmacotherapy* 1998;18:9-15.
- 131 Hasten P, Horn J. *Managing Clinical Important Drug Interactions*. St. Louis, Mo: Facts and Comparisons 2003
- 132 Hesslinger B, Normann C, Langosch J, et al. Effects of carbamazepine and valproate on haloperidol plasma levels and on psychopathologic outcome in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:310-5.
- 133 Ichizaki T, Chiba K, Saito M, Kobayashi K, Iizuka R. The effect of neuroleptics (haloperidol and chlorpromazine) on the pharmacokinetics of valproic acid in schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol* 1984;4:254-61
- 134 Jover F, Cuadrado J, Andreu L, et al. Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:251-3.
- 135 Jus A, Gautier J, Villeneuve A, Jus K, Pires P, Gagnon-Binette M, et al. Pharmacokinetic interaction between amitriptyline and neuroleptics. *Neuropsychobiology* 1978;4:305-13.
- 136 Karaki S, Masood G. Combination risperidone and SSRI-induced serotonin syndrome. *Ann Pharmacother* 2003;37:388-91.
- 137 Kelly D, Béique L, Bowmer M. Extrapyrmidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone. *Ann Pharmacother* 2002;36:827-30.
- 138 Kim Y, Cha I, Shim J, et al. Effect of rifampin on the plasma concentration and the clinical effect of haloperidol concomitantly administered to schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:247-52.

- 139 Klawans H, Weiner W. Attempted use of haloperidol in the treatment of L-dopa induced dyskinesia. *Dis J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:427-30.
- 140 Kohen I, Gordon M, Manu P. Serotonin syndrome in elderly patients treated for psychotic depression with atypical antipsychotics and antidepressants: two case reports. *CNS Spectr* 2007;12:596-8.
- 141 Köhnlein O, Lutz R, Schmauss M, et al. Determining serum concentrations of the modern antipsychotic quetiapin: clinical relevance in therapeutic drug monitoring. *Psychiatr Prax* 2004;31:175-7. Suppl 1
- 142 Koller E, Doraiswamy P: Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22:841-52
- 143 Kontaxakis V, Havaki-Kontaxaki B, Stamouli S, et al. Toxic interaction between risperidone and clozapine: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:407-9.
- 144 Koponen H, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;6:69-71.
- 145 Kulhanek F, Linde O, Meisenberg G. Precipitation of antipsychotic drugs in interaction with coffee or tea. *Lancet* 1979 24;2:1130-32.
- 146 Lasswell W, Weber S, Wilkins J. In vitro interaction of neuroleptics and tricyclic antidepressants with coffee, tea, and gallic acid. *J Pharm Sci* 1984;73:1056-8.
- 147 Lee M, Han C, You Y, et al. Co-administration of sertraline and haloperidol. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52:S193-8.
- 148 Leon J. Atypical Antipsychotic Dosing: The effect of smoking and Caffeine. *Psychopharmacology* 2005;55:491-3.
- 149 Lin Y, Chu S, Tsai S. Association Between Priapism and Concurrent Use of Risperidone and Ginkgo biloba Letters to the Editor. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1289-90.
- 150 Linnoila M, George L, Guthrie S. Interaction between antidepressants and perphenazine in psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1982;139:1329-31.
- 151 Loga S, Curry S, Lader M. Interaction of chlorpromazine and

- nortriptyline in patients with schizophrenia. *Clin Pharmacokinet.* 1981 Nov-Dec;6(6):454-62. *Biomed Chromatogr* 2000;14:344-8.
- 152 Lutz E. Neuroleptic-induced parkinsonism facilitated by alcohol. *J Med Soc NJ* 1978;75:473-4.
- 153 Mahatthanatrakul W, Nontaput T, Ridditid W, et al. Rifampin, a cytochrome P450 3A inducer, decreases plasma concentrations of antipsychotic risperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:161-7.
- 154 Mahr G, Berchou R, Balon R. A grand mal seizure associated with desipramine and haloperidol. *Can J Psychiatry* 1987;32:463-4.
- 155 Mekanjuola R, Dixon P, Oforah E. Effects of antimalarial agents on plasma levels of chlorpromazine and its metabolites in schizophrenic patients. *Trop Geogr Med* 1988;40:31-3.
- 156 Medlin R, Ransom M, Watts J, Kline J. Effect of ethanol, haloperidol, and lorazepam on cardiac conduction and contraction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;28:792-8.
- 157 Miceli J, Anziano R, Robarge L, et al. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:65S-70S. Suppl. 1
- 158 Mihara K, Otani K, Yasui N. et al. No pharmacokinetic but pharmacodynamic interactions between cisapride and bromperidol or haloperidol. *Ther Drug Monit* 1999;21:297-300.
- 159 Otani K, Ishida M, Yasui N, Kondo T, Mihara K, Suzuki A, et al. Interaction between carbamazepine and bromperidol. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:219-22.
- 160 Miller R, Porter J, Greenblatt D. Clinical importance of the interaction of phenytoin and isoniazid: a report of the Boston Collaborative Drug Surveillance Program 1979;75:356-58.
- 161 Minov C. Risk of QTc prolongation due to combination of ziprasidone and quetiapine. *Psychiatr Prax* 2004;31:259-61.
- 162 Moustafa M, Babhair S, Kouta H. Decreased bioavailability of some antipsychotic phenothiazines due to interactions with adsorbent antacid and antidiarrhoeal mixtures. *Int J Pharmaceutics* 1987;36:185-9.
- 163 Ohara K, Tanabu S, Yoshida K, Ishibashi K, Ikemoto K, Shibuya H.

- Effects of smoking and cytochrome P450 2D6*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:945-9.
- 164 Pan L, Vander Stichele R, Rosseel M, et al. Effects of smoking, CYP2D6 genotype, and concomitant drug intake on the steady state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in schizophrenic inpatients. *Ther Drug Monit* 1999;21:489-97.
- 165 Park J, Shon J, Kim K, et al. Combined effects of itraconazole and CYP2D6*10 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of haloperidol in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:135-42.
- 166 Peet M, Middlemiss D, Yates R. Propranolol in schizophrenia: Clinical and biochemical aspects of combining propranolol with chlorpromazine. *Br J Psychiatry* 1981;139:112-7.
- 167 Pierson H, Addington D, Addington J, et al. Serum Monitoring of Antipsychotic Drug Levels During Concomitant Administration of Sertraline and Antipsychotic Medication. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;51:715.
- 168 Potkin S, Thyrum P, Alva G, et al. Effect of fluoxetine and imipramine on the pharmacokinetics and tolerability of the antipsychotic quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:174-82.
- 169 Prior T, Baker G. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. *Rev Psychiatr Neurosci* 2003;28:99-112.
- 170 Raggi M, Mandrioli R, Sabbioni C, et al. Atypical Antipsychotics: Pharmacokinetics, Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacological Interactions. *Current Medicinal Chemistry* 2004;11:279-296.
- 171 Rankin G, Watkins B, Sawutz D. Chlorpromazine interactions with guanethidine and alpha-methyldopa: effects on arterial pressure control and heart rate in renovascular hypertensive rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1982;260:130-40.
- 172 Reeves R. Exacerbation of Psychotic Symptoms Associated With Gatifloxacin. *Psychosomatics* 2007;48:87.
- 173 Samochowicz J, Kleinrok Z, Jagiello-Wójtowicz E, Horodnicki J,

- Rommelspacher H, Schmidt LG. Effects of dopaminergic agonists and antagonists on the serum prolactin levels in alcoholized rats. *Pol J Pharmacol* 1997;49:221-7.
- 174 Sandson N, et al. An Overview of Psychotropic Drug-Drug Interactions. *Med-Psych Drug-Drug Interactions Update. Psychosomatics* 2005;46:464–94.
- 175 Seeman M. Gender Differences in the Prescribing of Antipsychotic Drugs. *AM J Psychiatry* 2004; 161:1324–33.
- 176 Shuba Y, Degtiar V, Osipenko V, Naidenov V, Woosley R. Testosterone-mediated modulation of HERG blockade by proarrhythmic agents. *Biochem Pharmacol* 2001;62:41-9.
- 177 Shull J, Gorski J. Regulation of prolactin gene transcription in vivo: interactions between estrogen, pimozide, and alpha-ergocryptine. *Mol Pharmacol* 1990;37:215-21.
- 178 Spina E, Avenoso A, Scordo M. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:419-23.
- 179 Spina E, Leon J. Metabolic Drug Interactions with Newer Antipsychotics: A Comparative Review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2007;100:4-22.
- 180 Spina E, Scordo M, Avenoso A, Perucca E. Adverse Drug Interaction Between Risperidone and Carbamazepine in a Patient With Chronic Schizophrenia and Deficient CYP2D6 Activity. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:108-9.
- 181 Spina E, Perucca E. Clinical Significance of Pharmacokinetic Interactions Between Antiepileptic and Psychotropic Drugs. *Epilepsia* 2002;43:37-44. Suppl. 2.
- 182 Sproule B, Naranjo C, Brenner K, Hassan P. Selective serotonin reuptake and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:454-71.
- 183 Stambaugh J, Wainer I. Drug interaction: meperidine and chlorpromazine, a toxic combination. *J Clin Pharmacol* 1981;21:140-6.
- 184 Strain J, Chiu N, Sultana K, et al. Psychotropic drug versus psychotropic drug – update. *Gen Hosp Psychiatric* 2004;26:87-105.

- 185 Strain J, Karim A, Caliendo G, Alexis J, Lowe R, Fuster V. Interactions Cardiac drug-psychotropic drug update. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:283-9.
- 186 Strain J, Karim A, Caliendo G, Brodsky M, Lowe R, Himelein C. Neurologic drug-psychotropic drug update. *Gen Hosp Psychiatry* 2002;24:290-310.
- 187 Suzuki A, Yasui-Furukori N, Mihara K, et al. Histamine H1-receptor antagonists, promethazine and homochlorcyclizine, increase the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol. *Ther Drug Monit* 2003;25:192-6.
- 188 Takahashi H, Yoshida K, Higuchi H, et al. Development of parkinsonian symptoms after discontinuation of carbamazepine in patients concurrently treated with risperidone: two case reports. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24:358-60.
- 189 Takeda M, Nishinuma K, Yamashita S, et al. Serum haloperidol levels of schizophrenics receiving treatment for tuberculosis. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:386-97.
- 190 Thami G, Kaur S, Kanwar A. Delayed reactivation of haloperidol induced photosensitive dermatitis by methotrexate. *Postgrad. Med. J* 2002;78;116-7.
- 191 Thanacoody R, Daly A, Reilly J, Ferrier I, Thomas SH. Factors affecting drug concentrations and QT interval during thioridazine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:555-65.
- 192 Viala A, Aymard N, Leyris A, Caroli F. Pharmaco-clinical correlations during fluoxetine administration in patient with depressive schizophrenia treated with haloperidol decanoate. *Therapie* 1996;51:19-25.
- 193 Viveiros M, Amaral L. Enhancement of antibiotic activity against poly-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* by phenothiazines. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:225-8.
- 194 Webber M, Mahmud W, Lightfoot J, et al. Rhabdomyolysis and compartment syndrome with coadministration of risperidone and simvastatin. *J Psychopharmacol* 2004;18:432-4.
- 195 Weigmann H, Gerek S, Zeisig A, et al. Fluvoxamine but not sertraline inhibits the metabolism of olanzapine: evidence from a

- therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 2001;23:410-3.
- 196 Wiladysllawa A. The influence of long-term treatment with psychotropic drugs on cytochrome P450: the involvement of different mechanisms. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2005;1:203-17.
- 197 Wood A, Feely J. Pharmacokinetic drug interactions with propranolol. *Clin Pharmacokinet* 1983;8:253-62.
- 198 Yasui-Furukori N, Kondo T, Mihara K, et al. Fluvoxamine dose-dependent interaction with haloperidol and the effects on negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;171:223-7.
- 199 Yasui-Furukori N, Kondo T, Mihara K, et al. Significant dose effect of carbamazepine on reduction of steady-state plasma concentration of haloperidol in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:435-40.
- 200 Young D, Midha K, Fossler M, Hawes E, et al. Effect of quinidine on the interconversion kinetics between haloperidol and reduced haloperidol in humans: implications for the involvement of cytochrome P450IID6. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:433-8.