

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

Facultad de Medicina

Título:

ANTIPSICÓTICOS; TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

Unidad de Aprendizaje: Farmacología

Programa educativo: Médico Cirujano

Espacio educativo: Facultad de Medicina

Responsable de la elaboración:

M.A.M. Ricardo Paulino Gallardo Díaz

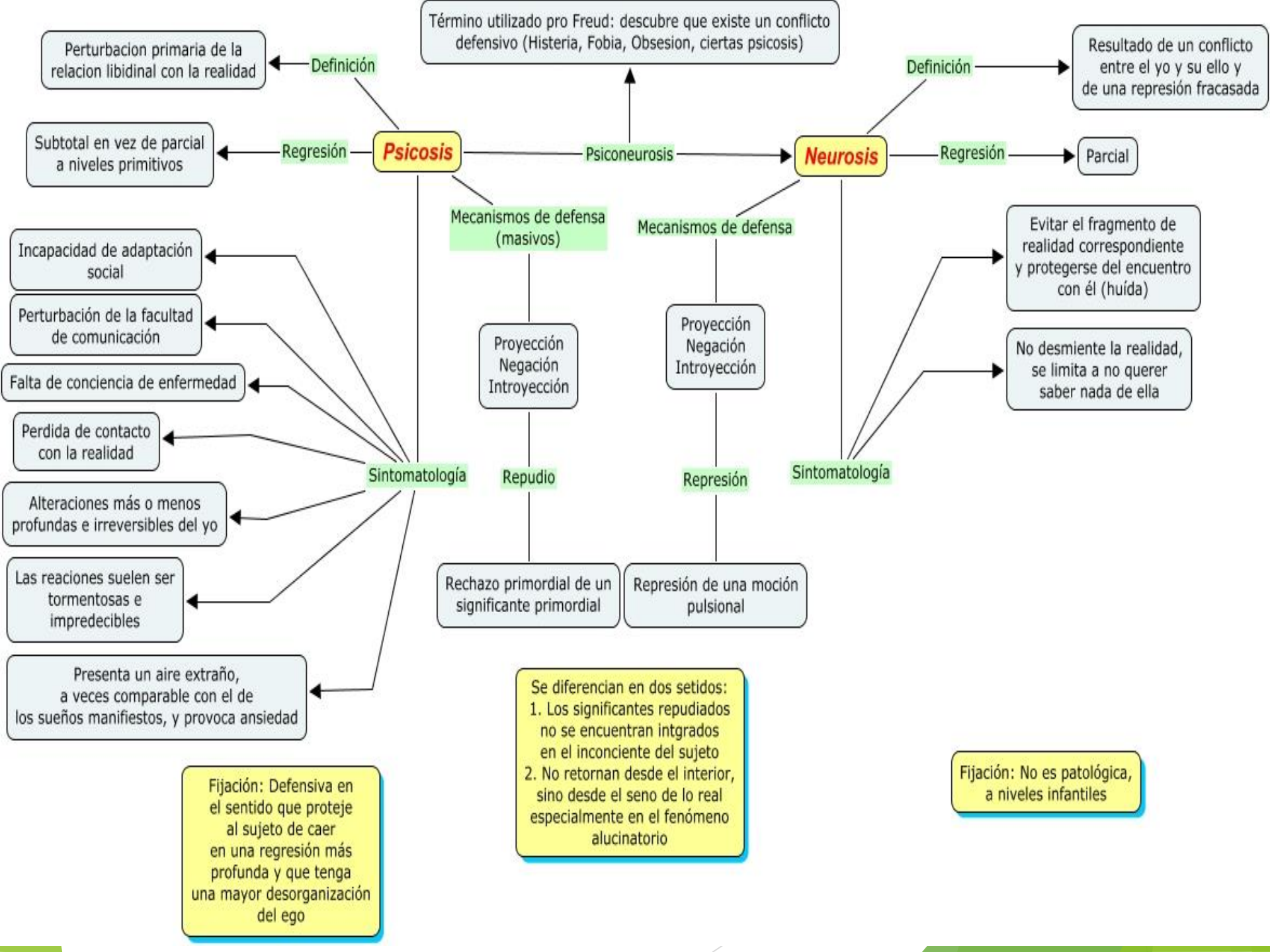


Psicosis

Trastornos de la mente
caracterizados por
pérdida de contacto con
la realidad

La expresión oral se vuelve
difícil de entender o no tiene
sentido

Los
pensamientos
más comunes se
vuelven
confusos o dejan
de guardar una
relación
adecuada entre
sí



ESQUIZOFRENIA



Subtipos

Paranoide

- Delirio de persecución o de grandeza
- Alucinación auditiva
- Comportamiento violento.



Catatónica

- Inmovilidad motora (rigidez, flexibilidad, estupor)
- Negativismo
- Movimiento involuntario.
- Muecas exageradas.
- ecolalia (repetición de palabras)
- Ecopraxia (repetición de movimientos)

Desorganizada

- Discurso incoherente
- conducta desinhibida
- falta de higiene y cuidado personal

Se considera la mas grave de todos los subtipos. El paciente manifiesta desintegración de su personalidad

Indiferenciada

- Ideas delirantes
- alucinaciones
- incoherencia
-

Residual

Se observan signos y síntomas negativos



Conceptos:

Trastorno psicológico que afecta de un modo total a la personalidad y conducta del sujeto, con perturbación del juicio, de voluntad y de afectividad

PSICOSIS
ESQUIZOFRENIA
NEUROLÉPTICO
ANTIPSICÓTICO

Enfermedad mental caracterizada por alteraciones de la personalidad, alucinaciones y pérdida del contacto con la realidad

Medicamento sedante que actúa sobre el sistema neurovegetativo al provocar una inhibición de la excitación psíquica y motora (hiperactividad, agresividad, etc.)

Fármaco o medicamento que se emplea para tratar los trastornos mentales

Tratamiento de la esquizofrenia

- ▶ Los primeros fármacos empleados para tratar los síntomas psicóticos en la esquizofrenia fueron:
- ▶ **RESERPINA**, de uso mínimo en la actualidad
- ▶ **CLOROPROMAZINA**, neuroléptico que provoca en el humano efectos extrapiramidales. Bloquea receptores de dopamina

HIPOTESIS PARA LA ESQUIZOFRENIA

- ▶ A) SEROTONINA, se relaciona con los 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, relacionados con las alucinaciones
- ▶ B) DOPAMINA, se relacionan más con algunos síntomas: sinceridad emocional, aislamiento social, falta de motivación, alteración cognitiva y depresión(?). Los antipsicóticos actúan por las vías dopaminérgicas
- ▶ C) GLUTAMATO. Neurotransmisor excitador del cerebro. Fenciclidina y Ketamina exacerban la alteración cognitiva y la psicosis en pacientes esquizofrénicos.

Clasificación

a) DERIVADOS DE LA FENOTIACINA

* Derivados alifáticos de la CLOROPROMACINA

* Derivados de la piperidina: TIORIDIZINA

* Derivados de la piperacina: TRIFLUOPERACINA, PERFENACINA, FLUFENACINA

a

**b) DERIVADOS
DEL
TIOXANTENO:
TIOTIXENO
(menos potente)**

**c) DERIVADOS DE
LA BUTIROFENONA:
HALOPERIDOL**



d) DIVERSOS:

- Difenilbutilpiperidinas: PIMOCIDA
- Dihidroindolonas: MOLINDONA
- Dibenzoxapinas: LOXAPINA
- Dibenzodiacepinas: CLOZAPINA
- Benzamidas: REMOXIPRIDA
- BECOSIXAZOL: RISPERIDONA
- TIENOBENZODIACEPINA: OLANZAPINA
- DIBENZOTIAZEPINA: QUETIAPINA
- DIHIDROINDOLONA: ZIPRASIDONA
- DIHIDROCARBOSTRILO: ARIPIPRAZOL

ATÍPICOS

CLOZAPINA, ASENAPINA, OLANZAPINA,
PALIPERIDONA, RISPERIDONA,
SERTINDOL, ZIPRASIDONA, SOTEPINA,
ARIPIPRAZOL

Farmacocinética:

ABSORCIÓN:

Se absorben fácilmente, pero de manera incompleta

Muchos sufren metabolismo de primer paso

DISTRIBUCIÓN

BIODISPONIBILIDAD

25-35%

TIORIDACINA
CLOROPROMACINA

Sus metabolitos se excretan en la orina, incluso semanas después de la última dosis
HALOPERIDOL, biodisponibilidad 65%, bajo metabolismo

Son muy liposolubles
Con un alto grado de fijación a proteínas plasmáticas
(92-99%)

Tienen elevados volúmenes de distribución, son secuestrados en los compartimentos líquidos.
Distribución amplia del efecto

Sus metabolitos pueden ser activos, sufren prácticamente metabolismo completo

EXCRECIÓN. Drogas polares se eliminan por la orina casi por completo. V.M. DE 10-24 HRS

El tiempo de administración del fármaco es variable, las recaídas se dan en promedio a los seis meses de suspendido el tratamiento. Clozapina la recaída es rápida e intensa, sólo se suspende cuando se presenta miocarditis o agranulocitosis

Efectos farmacológicos

Gran
variedad de
efectos sobre
SNA, SNC y
SE

Efectos
bloqueadores sobre
los receptores de
DOPAMINA,
MUSCARÍNICOS,
ALFA-
ADRENÉRGICOS,
H1 Y 5-HT2

Sistemas dopaminérgicos

1era. Relacionada con la conducta. MESOLÍMBICA-MESOCORTICAL, se proyecta desde los cuerpos celulares cercanos a la **Sustancia Negra** hasta el **Sistema Límbico** y la **Neocorteza**

2da. Coordinación de movimientos voluntarios. NIGROESTRIADA. Neuronas que se proyectan desde la **Sustancia Negra** hasta el **Núcleo Caudado** y **Putamen**

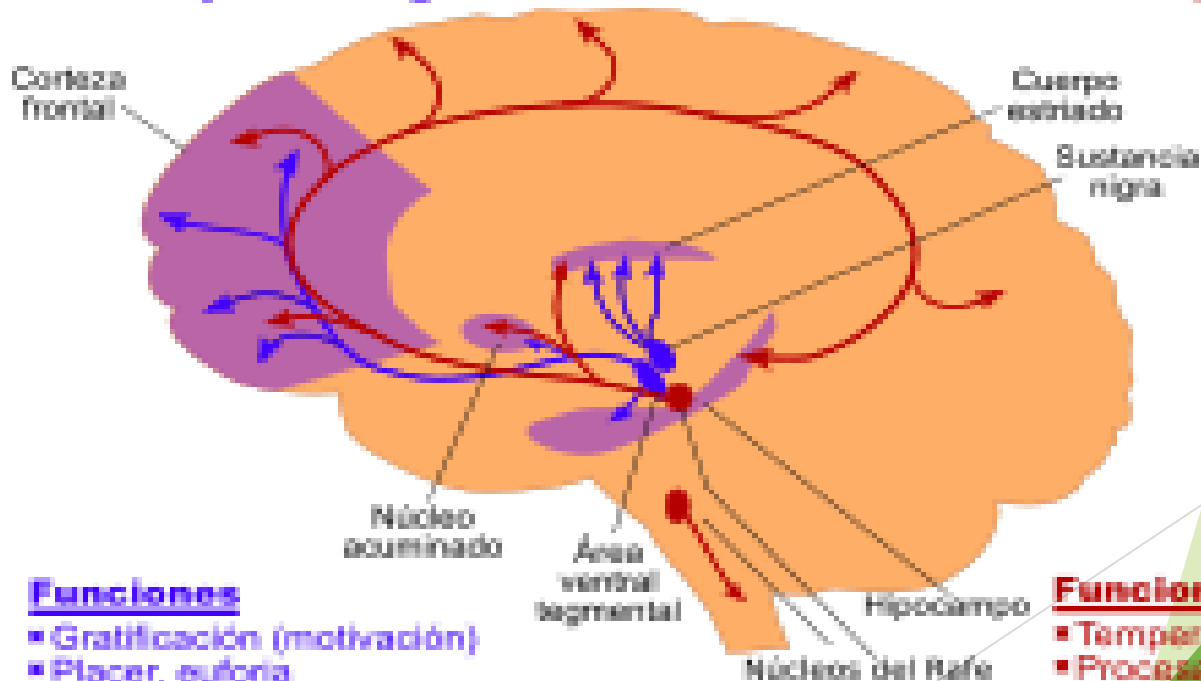
3era. Disminución de la secreción de Prolactina. TUBERO-INFUNDIBULAR, conecta Núcleo Arcuato y neuronas periventriculares con Hipotálamo e Hipófisis

4ta. Tal vez se relaciona con la conducta alimenticia. MEDULAR-PERIVENTRICULAR: neuronas en el Núcleo del Vago y se proyectan hacia sitios poco definidos

5ta. Funciones NO definidas. VÍA INCERTO-TALÁMICA. Forma conexiones dentro del hipotálamo hacia el Núcleo Septal Lateral

Vías dopaminérgicas

Vías serotoninérgicas



Funciones

- Gratificación (motivación)
- Placer, euforia
- Función motora fina
- Compulsión
- Preservación

Funciones

- Temperamento
- Procesamiento de memoria
- Sueño
- Cognición

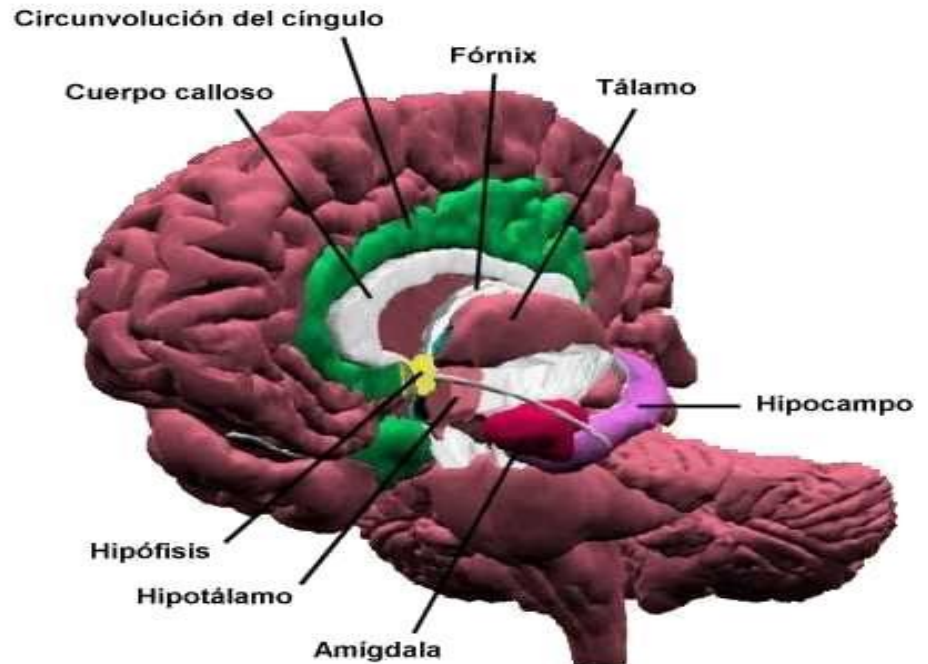
DOPAMINA

Neurotransmisor con efectos sobre la actividad eléctrica en las sinapsis centrales y sobre la producción de AMPc por la adenilciclase

Puede ser bloqueado por la mayoría de los antipsicóticos

Antagonistas de la Dopamina

Tienen capacidad anti-psicótica al bloquear la DOPAMINA en los SISTEMAS MESOLÍMBICO y MESOCORTICAL



Receptores de dopamina y sus efectos

Hay cinco diferentes receptores de dopamina:

Grupo de receptores similares a D1 y D2

a) D1, gen en el cromosoma 5, eleva el AMPc, activa a la adenilciclase. Principalmente en el PUTAMEN, NÚCLEO ACUMBENS y TUBERCULO OLFATORIO

Receptores de dopamina y sus efectos

D5, gen en el cromosoma 4, eleva el AMPc, se localiza en HIPOCAMPPO e HIPOTÁLAMO

b) D2 Gen en el cromosoma 11, disminuye AMPc, desciende la adenociclasa, bloquea los conductos de Ca^{++} y abre los de K^{+} : NÚCLEO CAUDADO, PUTAMEN, NÚCLEO ACUMBENS y TUBERCULO OLFATORIO

Receptores de dopamina y sus efectos

D3, gen en el cromosoma 11. Disminuye AMPc en la CORTEZA FRONTAL, BULBO RAQUIDEO y MESENCÉFALO

D4, disminuye AMPc

Receptores de Dopamina

Receptor	Cromosoma	AMPc	Núcleo
D1	5	Aumenta	Putamen. Acumbens y tuberculo olfatorio
D5	4	Aumenta	Hipocampo e hipotalamo
D2	11	Disminuye; bloquea Ca ⁺⁺ y abre K ⁺	Caudado, acumbens y tuberc. Olfat.
D3	11	Disminuye	Corteza frontal, B.R. y mesencéfalo
D4		Disminuye	

Receptor de dopamina

- ▶ Tienen 7 dominios transmembranales y están acoplados con la Proteína G
- ▶ Los antipsicóticos bloquean los receptores D2 estereo-selectivamente y su afinidad de fijación se correlaciona con la potencia anti-psicótica clínica

Efectos

- ▶ El tratamiento con antipsicóticos produce aumento transitorio en las concentraciones del metabolito de la dopamina HVA, en LCR, plasma y orina
- ▶ Después de 1 -3 semanas las concentraciones de HVA disminuyen por debajo de lo normal

Diferencias entre antipsicóticos

- ▶ Todos los anti- psicóticos eficaces bloquean los receptores D2, la intensidad del bloqueo varia considerablemente entre los diferentes fármacos

Diferencias entre antipsicóticos

Farmaco	Acción sobre el RC
CLOROPROMAZINA TIORIDACINA	Bloquea alfa-adrenocceptores, 5HT ₂ , D ₂ , D ₁
PERFENACINA HALOPERIDOL	Actúa: RC D ₂ , 5HT, alfa ₁ , H ₁
PIMOCIDA REMOXIPRIDA	Actúa: RC D ₂ ; exclusivo
CLOZAPINA RISPERIDONA	Actúa RC: D ₄ , 5HT ₂ , alfa ₁ , H ₁ . Bloquea RC: D ₂ , 5HT ₂

Efectos psicológicos

Los psicóticos presentan una mejoría en su desempeño conforme se alivia la psicosis. Puede haber una mejoría en la cognición en esquizofrénicos y en pacientes con trastorno bipolar

EFFECTOS NEUROFISIOLÓGICOS:
Retardan e incrementan la sincronización del EEG
Ocasionalmente provocan convulsiones

Efectos endócrinos

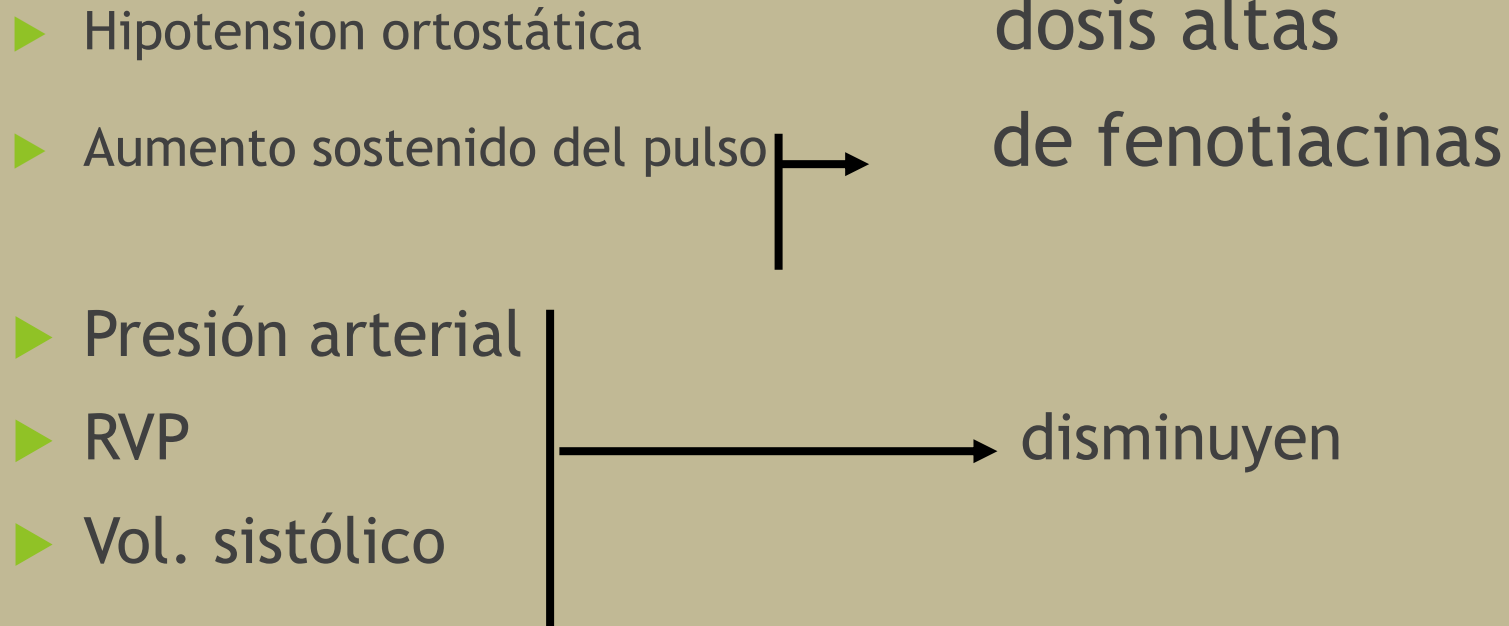
Femeninos:

- ▶ AMENORREA-GALACTORREA
- ▶ PRUEBAS DE EMBARAZO: FALSO-POSITIVO
- ▶ La risperidona provoca elevación de la prolactina

Masculinos:

- ▶ DISMINUCIÓN DE LA LÍBIDO
- ▶ GINECOMASTIA

Efectos cardiovasculares



**EKG anormales con tioridazina.
Los antipsicóticos recientes provocan
prolongación de QT**

Efectos cardiovasculares

- ▶ Aumento de la frecuencia del pulso
- ▶ EKG anormales (TIORIDACINA):
prolongación del intervalo QT y onda t;
redondeada, plana, escotadura

Farmacología Clínica:

- ▶ ESQUIZOFRENIA
- ▶ TRASTORNOS ESQUIZOAFECTIVOS
- ▶ S. DE TOURETTE
- ▶ DEMENCIA SENIL; tipo Alzheimer
- ▶ COMO ANTIDEPRESIVOS PARA CONTROLAR LA AGITACIÓN o LA PSICOSIS EN PACIENTES DEPRIMIDOS

Usos no psiquiátricos

- ▶ ANTIEMÉTICO -todos excepto Tioridacina
- ▶ BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES H1; fenotiacinas
- ▶ ALIVIA DEL PRURITO
- ▶ SEDANTE PRE-OPERATORIO
- ▶ NEUROLEPTOANESTESIA (Droperidol, es una butirofenona que se combina con fentanilo)

Reacciones adversas

La mayor parte de los efectos indeseables de los antipsicóticos son prolongación de sus acciones farmacológicas

EFFECTOS
CONDUCTUALES

PSEUDO-DEPRESION; debida a la acinesia responde a los antiparkinsonianos

Efectos autonómicos

- ▶ RETENCIÓN URINARIA
- ▶ HIPOTENSION ORTOSTÁTICA
- ▶ EYACULACION RETROGRADA (Cloropromazina y Mesoridacina)



Efectos neurolépticos

SÍNDROME DE
PARKINSON

ACATICIA

REACCIONES
DISTONICAS
AGUDAS

DISCINECIA TARDIA
(mov. Coreo-
atetósicos anormales
de manifestaciones
tardías)

CONVULSIONES

Efectos metabólicos

Femenino:

- ▶ AUMENTO DE PESO
- ▶ HIPERPROLACTINEMIA
- ▶ SÍNDROME DE AMENORREA-GALACTORREA
- ▶ INFERTILIDAD

Efectos metabólicos

Masculino:

- ▶ **IMPOTENCIA**
- ▶ **INFERTILIDAD**



Reacciones tóxicas o alérgicas

AGRANULOCITOSIS

Clozapina; efecto mortal en 6-8 semanas de tratamiento

ICTERICIA COLESTÁTICA
ERUPCIONES CUTÁNEAS

COMPLICACIONES OCULARES

Depósitos en la porción anterior del ojo (clorpromacina), envejecimiento cristalino, depósitos en la retina (Tioridacina); semejante a la retinitis pigmentosa, “oscurecimiento de la visión”.

Toxicidad cardíaca

TIORIDACINA

Anormalidades en la onda t
Arritmias ventriculares
Bloqueo de la conducción
cardíaca
Muerte súbita

Síndrome neurológico maligno

- ▶ Atenta contra la vida, se presenta en personas sensibles a los efectos extrapiramidales; inicia:
- ▶ RIGIDEZ MUSCULAR
- ▶ DETERIORO DE LA SUDORACIÓN -fiebre-
- ▶ INESTABILIDAD AUTÓNOMICA: FC y ta
- ▶ ELEVACIÓN DE ISOENZIMAS DE LA CREATINASA (Daño muscular)
- ▶ SOBREVIEENE UN S. EXTRAPIRAMIDAL GRAVE

Interacciones farmacológicas

SEDANTES

BLOQUEADORES ALFA-
ADRENÉRGICOS

ANTICOLINÉRGICOS



Efectos farmacológicos adversos de los antipsicóticos

Tipo	Manifestación	Mecanismo
SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO	Ciclopejia, resequedad bucal, dificultad en la micción, estreñimiento	BLOQUEO COLINOCEPTOR MUSCARÍNICO
	Hipotensión, ortostática, impotencia, imposibilidad para la eyaculación	

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	S. de Parkinson, acatisia, distonias	BLOQUEO DE RECEPTOR DE DOPAMINA
	Discinecia tardía	HIPERSENSIBILIDAD DE RC DE DOPAMINA
	Estado de Confusión tóxica	BLOQUEO CARDÍACO
SISTEMA ENDOCRINO	S. de amenorrea-galactorrea, esterilidad, impotencia	BLOQUEO DE RC DOPAMINICO QUE CONDUCE A HIPERPROLACTINEMIA

Gpo. Químico	Nombre genérico	Dosis/mgs	E. sedantes	Efectos extrapiramidales	Efectos hipotensores
Fenotiacinas	CLOROPROMACINA	200-800	+++	++	I.M. +++ V.O. ++
	MESORIDAZINA	75-300	+++	+	++
	TIORIDAZINA	150-600	+++	+	+++
	FLUFENAZINA	2-20	+	++++	+
	PERFENAZINA	8-32	++	++	+
	TRIFLUPERAZINA	5-20	+	+++	++

TIOXAN TENOS	CLORO PROTIX ENO	50-400	+++	++	++
	TIOTIX ENO	5-30	+ / +++	+++	++

Otros heterociclicos	CLOZAPINA	150-450	+++	0	+++
	HALOPERIDOL	2-20	+	++++	+
	LOXAPINA	60-100	+	++	+
	MOLINDONA	50-225	++	++	+
	OLANZAPINA	5-10	+	+	++

Otros heterociclicos					
	PIMOZIDA	2-6	+	++	+
	QUETIAPINA	300-500	+++	0	++
	RISPERIDONA	2-8	++	++	+++

Bibliografía

- ▶ Katzung, B.G.; Farmacología Básica y Clínica; Manual McGrawHill-Interamericana; 12^a. Ed. 2013
- ▶ Goodman y Gilman; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Medicamentosa, Vol. I; 10^a. Ed. Interamericana-McGraw Hill; México; 2003
- ▶ Harvey, R. A. y Champe, P.C; FARMACOLOGÍA; McGraw Hill; México; 2004



**FIN DE LA
PRESENTACIÓN**

¡GRACIAS!