

► En este número:

p 9/I: Efectos adversos metabólicos y cardiovasculares de los antipsicóticos atípicos

Efectos adversos metabólicos y cardiovasculares de los antipsicóticos atípicos

El uso de antipsicóticos en nuestro país se cuadruplicó durante el período (1985-2000), observándose una tendencia ascendente al uso de antipsicóticos atípicos. Así, mientras en 1985 los que más se utilizaban eran los antipsicóticos típicos (haloperidol, flufenazina y tioridazina), en el 2000, el mayor consumo correspondió a dos antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina) (1). Probablemente, dos de los factores que más pueden haber contribuido a este fenómeno son: su creciente empleo en patologías de elevada prevalencia en el anciano como agitación, trastornos cognitivos o demencia y la idea ampliamente extendida sobre la mejor tolerabilidad de los antipsicóticos atípicos. En efecto, desde su irrupción en el mercado, la principal ventaja esgrimida a favor de los antipsicóticos atípicos ha sido que presentan menos efectos extrapiramidales que los antipsicóticos convencionales (Tabla 1).

Es lógico que durante muchos años se haya subrayado este aspecto, pues los efectos extrapiramidales pueden repercutir en la calidad de vida de los pacientes y en el grado de adherencia al tratamiento, determinando la eficacia de estos medicamentos a largo plazo (tasa de recidivas).

Sin embargo, este aspecto de seguridad debería matizarse a la luz de los resultados de dos meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados (2,3), en los que al comparar los antipsicóticos atípicos con el uso de dosis bajas de antipsicóticos típicos (≤ 12 mg/día de haloperidol; < 60 mg/día de clorpromazina; o equivalentes), se encontró que los antipsicóticos atípicos, o no serían más eficaces (2) o de serlo, lo serían moderadamente (3). Además, no tendrían una mejor tolerabilidad global (medida como la tasa de abandonos) (2)

y en cuanto a la menor proporción de efectos extrapiramidales, o no existiría (3) o sería moderadamente inferior (2).

En este contexto, no es de extrañar que cobren relieve otros efectos adversos como los trastornos metabólicos (aumento de peso, hiperglucemia) y los cardiovasculares (prolongación del intervalo QT, miocardiopatía, accidentes cerebrovasculares) que pueden conllevar consecuencias sanitarias a largo plazo como la diabetes o la cardiopatía isquémica con el consiguiente incremento de la morbilidad y mortalidad (4). Las repercusiones de estos trastornos aún pueden ser mayores en los adultos y ancianos que a menudo tienen antecedentes de enfermedades metabólicas y/o cardiovasculares.

► 1. Trastornos metabólicos

1.1. Aumento de peso

Los antipsicóticos nuevos y convencionales afectan a diversos sistemas de neurotransmisores a nivel central que pueden influir en la saciedad y en la conducta alimentaria. Muchos de los receptores bloqueados por los fármacos antipsicóticos son los mismos que estimulan los medicamentos anorexígenos. Así, todos los antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos D_2 y α_1 -noradrenérgicos que son los estimulados por las anfetaminas y aminas simpaticomiméticas. En algunos de los nuevos antipsicóticos el aumento de peso podría ser también debido a su efecto antagonista de los receptores serotoninérgicos $5HT_{2C}$, efecto contrario al de fenfluramina y sibutramina. Por otro lado, se considera que la afinidad por el receptor de la histamina H_1 es lo que más estrechamente se correlaciona con la ganancia de peso entre los fármacos antipsicóticos, sobre todo porque interferiría a nivel periférico con las señales normales de saciedad procedentes del intestino, aumentando el umbral de la misma (4).

En un meta-análisis de 81 ensayos clínicos se evaluó el aumento de peso a las 10 semanas de tratamiento, observándose un incremento de peso en los pacientes que tomaron clozapina (4,45 kg) y olanzapina (4,15 kg) mayor que para tioridazina (3,19 kg), siendo la ganancia de peso menor en los que tomaron risperidona

Principales fármacos antipsicóticos comercializados en España

Tipo y principio activo	Nombre comercial	Fecha de comercialización ¹
TÍPICOS		
<i>De potencia alta:</i>		
Flufenazina	Modecate®	1974
Haloperidol	Haloperidol Prodes®, Esteve®	1981
<i>De potencia media:</i>		
Trifluoperazina	Eskazine®	1971
Perfenazina	Decentan®, Mutabase®	1971
<i>De potencia baja:</i>		
Clorpromazina	Largactil®	1953
Tioridazina	Meleril®	1967
ATÍPICOS		
Clozapina	Leponex®	(1988)* (1993)**
Risperidona	Risperdal®	1994
Olanzapina	Zyprexa®	1996
Sertindol	Serdolect®	(1998)* (2003)**
Quetiapina	Seroquel®, Quetiapina Zeneca®	2000
Amisulprida	Solian®	2001
Ziprasidona	Zeldox®	2002

1 Fecha de la primera especialidad farmacéutica autorizada.
* Año de retirada (clozapina) o suspensión cautelar (sertindol).
** Año de renovación de la autorización.

Tabla 1

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. La alerta de Farmacovigilancia es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. M. Siurot, s/n H.U. "Virgen del Rocío", 41013, Sevilla. Tfno. y Fax: 955 013 176. Email: cafv.hvr.sspa@juntadeandalucia.es.

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso.

(2,11 kg) y ziprasidona (0,04 kg). La duración de la ganancia de peso también varía entre los antipsicóticos. Algunos autores sugieren que para la clozapina y olanzapina se alcanzaría el nivel máximo en la ganancia de peso entre la semana 39 y 52, mientras que los pacientes que toman ziprasidona, risperidona o quetiapina lo alcanzarían mucho antes, habitualmente en los primeros 5 meses (4-6).

Según la *Food and Drug Administration* la predisposición a inducir aumento de peso de los antipsicóticos atípicos debe reflejarse en la ficha técnica como el porcentaje de pacientes expuestos al fármaco en los que se observa un incremento superior o igual al 7% de su peso corporal inicial. En los ensayos clínicos precomercialización la proporción de pacientes en los que se observó dicha magnitud de incremento fue: olanzapina (29%), quetiapina (23%), risperidona (18%) y ziprasidona (10%) (4).

En cuanto a las implicaciones clínicas, el aumento de peso puede ser una causa de abandono de la medicación con el consiguiente riesgo de recaída. Según datos poblacionales indirectos un aumento de peso en obesos superior al 5% podría potencialmente aumentar la morbilidad e incrementar el riesgo de mortalidad precoz. Si bien los pacientes adolescentes y los que tenían un índice de masa corporal inicial más bajo parecen ser los más predispuestos al aumento de peso, es en los pacientes con obesidad basal en los que cobra más importancia la elección de un antipsicótico con menor afectación en cuanto a aumento de peso. En cualquier caso, la elección del tratamiento se tendrá que hacer valorando de forma global tanto la patología asociada del paciente como el distinto perfil de seguridad de los diversos antipsicóticos. Por último, en caso que dicho incremento se produzca, se recomiendan las medidas higiénico dietéticas y el control regular del peso, ya que si bien se ha ensayado añadir un tratamiento anorexígeno al tratamiento antipsicótico, cabe recordar que salvo el orlistat todos los fármacos para el tratamiento de la obesidad actualmente comercializados aumentan la actividad noradrenérgica, dopaminérgica y/o serotoninérgica, por lo que pueden potencialmente exacerbar los síntomas psicóticos (5).

1.2. Diabetes mellitus

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la asociación de diabetes y uso de antipsicóticos, como la ganancia de peso y disregulación del metabolismo de la glucosa. De hecho existe una fuerte asociación entre la diabetes tipo II y la obesidad. El antagonismo de la histamina es una causa conocida de aumento de peso. Es posible que en el caso de los nuevos antipsicóticos también influya en la ganancia de peso su efecto antagonista de la serotonina. El aumento de peso también puede ser debido a un incremento en la secreción de leptina que dé lugar a un trastorno en la

secreción de insulina y diabetes mellitus. Por último, se ha demostrado que la dopamina puede estimular la secreción de insulina a través de un mecanismo β -adrenérgico (7).

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego se monitorizó la glucemia y colesterol en pacientes esquizofrénicos hospitalizados y asignados a tratamiento con clozapina, olanzapina, risperidona y haloperidol. La duración del estudio fue de 14 semanas (8 semanas a dosis fijas y 6 a dosis variables). De los 157 pacientes reclutados, sólo en 108 (69%) se dispuso de muestras sanguíneas basales y al menos una determinación después de la aleatorización. De ellos 7/108 (6,5%) tenían valores basales superiores a 125 mg/dl antes del iniciar el tratamiento. Una vez excluidos éstos también, fueron analizados 101 pacientes en los que se observó un incremento estadísticamente significativo en el nivel de glucosa a las 8 semanas para clozapina (media=17,1mg/dl; DE=30,5) y haloperidol (media=8,4mg/dl; DE=17,7), y a las 14 semanas para olanzapina (media=14,3mg/dl; DE=25,5), no observándose cambios significativos para risperidona (8).

En un estudio realizado con la base de datos de atención primaria del Reino Unido (7), que contenía información sobre 3,5 millones de pacientes (período 1987-2000) y cuyo diseño empleado fue el de casos y controles anidado en una cohorte, se analizaron un total de 451 casos incidentes que fueron apareados con 2.696 controles dentro de una cohorte de 19.637 pacientes diagnosticados y tratados de esquizofrenia. Se definió como periodo ventana haber estado expuesto durante 3 meses al tratamiento antipsicótico, basándose en que el análisis de las series de casos publicados sugerían que la media de inicio de trastornos en el metabolismo de la glucosa era de 3 meses después de iniciar el tratamiento con olanzapina. Los controles se aparearon por edad (\pm 5 años), sexo y día índice. En el análisis de regresión logística se ajustó por los siguientes factores de riesgo de diabetes: α -bloqueantes adrenérgicos, β -bloqueantes adrenérgicos, tiazidas, corticosteroides, fenitoína, anticonceptivos orales (que contengan norgestrol) y ácido valproico. La tasa de incidencia se calculó a partir del número de pacientes que desarrollaron diabetes dentro de los 3 meses de uso del antipsicótico de interés dividido por la utilización (expresada en personas-tiempo) del antipsicótico interés. La tasa de incidencia de diabetes en el conjunto de pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos fue de 4,4/1000 personas-año, siendo mayor en las mujeres (5,3 vs 3,5/1.000). La tasa de incidencia dentro de los 3 meses de una prescripción fue de 10,0/1.000 personas-año para olanzapina (IC_{95%}: 5,2-19,2); 5,4/1.000 personas-año para risperidona (IC_{95%}: 3,0-9,8) y 5,1/1.000 personas-año para los antipsicóticos convencionales (IC_{95%}: 4,5 a 5,8). En los pacientes que

tomaban olanzapina se observó un incremento del riesgo de diabetes respecto a los no usuarios (OR=5,8; IC_{95%}: 2,0-16,7) y respecto a los que tomaban antipsicóticos convencionales (OR=4,2; IC_{95%}: 1,5-12,2). En los pacientes que tomaban risperidona no se encontró un incremento significativo de desarrollar diabetes respecto a los no usuarios de antipsicóticos (OR=2,2; IC_{95%}: 0,9-5,2) ni en comparación con los que recibieron tratamiento con antipsicóticos convencionales. Los antipsicóticos convencionales se asociaron a un incremento discreto del riesgo respecto a los no usuarios (OR=1,4; IC_{95%}: 1,1-1,7) (7). Aunque probablemente se trate del estudio con mayor calidad metodológica, además de las limitaciones metodológicas consideradas por los propios autores, cabe señalar que mientras la estimación del riesgo para los antipsicóticos convencionales se realizó a partir de 263 casos, la de los antipsicóticos atípicos se efectuaron a partir de (n=7 casos expuestos a olanzapina) y (n=7 casos expuestos a risperidona). Aunque se aporta también la estimación para "otros nuevos antipsicóticos" entendemos que carece de valor al sustentarse dicho cálculo en un solo caso expuesto y 3 controles. Además, el estudio no permite conocer el riesgo asociado a clozapina porque está hecho con la base de datos de atención primaria y el tratamiento con clozapina debe iniciarse cuando los pacientes están en el hospital y estos pacientes no están incluidos en dicha base de datos.

Por último, en un análisis realizado con las 2,5 millones de notificaciones de reacciones adversas a medicamentos (RAM) registradas en la base de datos del programa internacional de farmacovigilancia de la OMS desde 1968 a diciembre de 2000, se encontró un incremento del riesgo de intolerancia a la glucosa asociado al uso de los tres antipsicóticos atípicos: clozapina (n=480), olanzapina (n=253) y risperidona (n=138), mientras que no se encontró dicha asociación con los típicos (clorpromazina y haloperidol) (9). Cabe señalar que con independencia de las limitaciones inherentes al sistema de la *Notificación Espontánea de Reacciones Adversas*, el análisis se realizó con un número mucho mayor de casos de intolerancia a la glucosa. El 74% de los casos mejoraron al suspender el tratamiento, y de los 24 casos en los que constaba reexposición, en 17 fue positiva (nueva presentación de intolerancia a glucosa). Las dosis empleadas fueron las habituales en terapéutica. El periodo de latencia fue: risperidona (mediana=13 días; RIQ¹=8-75), clozapina (mediana=52 días; RIQ¹=36-216) y para olanzapina (mediana=115 días; RIQ¹=50-181). En todo caso, el 87% se presentaron durante el primer año de tratamiento (9). Además, en dicho estudio se halló una asociación significativa para los siguientes potenciales factores de riesgo: antecedentes de diabetes, sobrepeso, género masculino, y uso concomitante de ácido valproico, antidepresivos ISRS o buspirona (9).

1. El rango intercuartil (RIQ) es una medida de dispersión de valor igual a la longitud del intervalo que contiene el 50% central de los casos de la distribución. El valor menor de dicho rango es el percentil 25 (cuartil 1) y el valor mayor del mismo es el percentil 75 (cuartil 3).

► 2. Efectos adversos cardiovasculares

2.1. Impacto de los nuevos antipsicóticos en el intervalo QT

Todos los antipsicóticos pueden causar prolongación del intervalo QT del ECG. Este efecto adverso es preocupante porque se ha asociado a síncope y arritmias ventriculares, incluida la del tipo *Torsade de Pointes* que puede ser mortal (4,10). Como el intervalo QT se acorta cuando aumenta la frecuencia cardíaca, habitualmente se utiliza la medición del intervalo QT corregido en función de la misma (QTc). No existe acuerdo entre los cardiólogos sobre cual es el mejor método para calcular el QTc, no existiendo evidencia sobre cual de estos métodos es el mejor predictor de muerte súbita (10). En general, si la duración del intervalo QTc es inferior a 440 milisegundos se considera normal, una vez superados estos valores se incrementa el riesgo de aparición de *Torsade de Pointes*, en particular si la prolongación del QTc es de 500 milisegundos (4,10). Aunque se han descrito casos de *Torsade de Pointes* y muerte súbita asociados a pimozida, sertindol², droperidol y haloperidol, el riesgo más marcado es con tioridazina. No se ha encontrado asociación con olanzapina, quetiapina o risperidona. En cuanto al nuevo antipsicótico atípico ziprasidona se asociaría a una mayor prolongación del intervalo QT que haloperidol, olanzapina, quetiapina y risperidona, siendo menor que la observada para sertindol y tioridazina (10). Si bien, no existe por el momento evidencias que sugieran que esta prolongación del QT asociada a ziprasidona conlleve la aparición de *Torsade de Pointes* y muerte súbita, solo la mayor experiencia de uso probará en este sentido la seguridad de ziprasidona.

Un aspecto importante a tener en cuenta en la práctica clínica, es que el riesgo de prolongación del intervalo QT puede verse incrementado si estos fármacos se utilizan junto a otros medicamentos con los que puedan interactuar, ya sea farmacocinéticamente (porque inhiban su vía metabólica y por tanto aumenten sus niveles plasmáticos) ya sea farmacodinámicamente (porque sean fármacos para los que también se haya descrito que aumentan el intervalo QT). En este sentido, puede ser de utilidad consultar la información contenida en las fichas técnicas o en algunos artículos de revisión recientemente publicados (11).

Por último, cabe reseñar que existe una considerable evidencia en la literatura científica respecto a que la población de pacientes con esquizofrenia, con independencia de cual sea el tratamiento farmacológico que se utilice, tiene un mayor riesgo (casi el doble) de ocurrencia de muerte súbita cuando se compara con la frecuencia que se observa en la población general

(10,12). Se estima una incidencia de 10-15 muertes súbitas por 10.000 personas-año de observación.

2.2. Miocarditis y miocardiopatía asociada a clozapina

La miocarditis, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca potencialmente mortales son otros de los efectos adversos cardiovasculares que pueden ser objeto de preocupación cuando se utilizan fármacos antipsicóticos. El conjunto de información disponible procedente tanto de artículos publicados (13,14) como de un análisis realizado a partir de los casos registrados en la base de datos del Centro Internacional de Farmacovigilancia de la OMS (15), indica que si bien otros antipsicóticos podrían asociarse a episodios de miocarditis o miocardiopatía, dichos efectos adversos están más descritos y presentan un mayor grado de asociación con la clozapina. La incidencia estimada de miocarditis asociada a clozapina oscila entre 1/500 (14) y 1/10.000 (13) de los pacientes tratados. De los 213 casos de miocarditis notificados por la compañía farmacéutica (50 con desenlace mortal), en el 85% el cuadro clínico se desarrolló en los primeros 2 meses de tratamiento (16). En la mayoría de los casos el fármaco se prescribió a las dosis recomendadas. El 40% de los pacientes tenían menos de 30 años (64% menos de 49 años). De forma consistente con los estudios previos (14), en la mayoría de los casos se detectó eosinofilia en tejido cardíaco y en sangre periférica, lo que indica una posible reacción de hipersensibilidad mediada por IgE (14,16). Por otra parte, de los 178 casos de miocardiopatía notificados por la compañía farmacéutica (32 con desenlace mortal), el 80% de ellos ocurrieron en pacientes de menos de 50 años (16) y suele ser de presentación más tardía que la miocarditis (17). La miocardiopatía ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con clozapina que entre los pacientes de características similares de la población de pacientes esquizofrénicos que fueron tratados con otros antipsicóticos (14,16). En las dos terceras partes de los casos se constató una miocardiopatía dilatada, que también se objetivó en un tercio de los casos cuyo desenlace fue mortal (16). Aunque solo se dispuso de información adicional del seguimiento en pocos casos, parece que la evolución de la miocardiopatía puede ser favorable tras la suspensión del tratamiento (16). También se han descrito casos de pericarditis y de derrame pericárdico asociados a clozapina (17).

Algunas consideraciones prácticas (16,17)

- Los pacientes deben ser informados sobre este efecto adverso infrecuente pero potencialmente mortal asociado al uso de clozapina.
- Antes de iniciar el tratamiento con clozapina

debería efectuarse una evaluación cardiológica en los pacientes con una historia personal o familiar de cardiopatía.

- La clozapina está contraindicada en pacientes con cardiopatía severa.
- Aunque el mayor riesgo de este efecto adverso es durante el primer mes de tratamiento, el riesgo puede persistir mientras el paciente esté tomando el medicamento.
- Los clínicos que atiendan a los pacientes esquizofrénicos que estén tomando clozapina deben mantener un alto grado de sospecha si el paciente desarrolla cualquier síntoma o signo compatible con toxicidad cardíaca. Por ejemplo, si la taquicardia que está presente hasta en el 25% de los pacientes al inicio del tratamiento se hace persistente y en reposo o si se observa cualquier signo o síntoma de miocarditis/miocardiopatía como palpitaciones, arritmias, síntomas que remeden infarto agudo de miocardio, dolor torácico, y otros síntomas de fallo cardíaco. Por inespecíficos que estos sean, especialmente si el inicio de los síntomas es súbito o inesperado se recomienda realizar lo antes posible una evaluación cardiológica.
- El fármaco debe ser rápida y permanentemente interrumpido en los pacientes con miocarditis; en los pacientes con miocardiopatía debe considerarse también discontinuar el tratamiento.

2.3. Accidentes cerebrovasculares (ACV).

Recientemente la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ha publicado dos notas informativas en las que se aborda este problema asociado a olanzapina (9-3-2004) y risperidona (10-5-2004).

Olanzapina (Zyprexa®):

Los ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con trastornos psicóticos y/o de conducta asociados a demencia no han demostrado eficacia; sin embargo, muestran que los pacientes en tratamiento con olanzapina presentan un incremento de la mortalidad respecto a los pacientes en tratamiento con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente, $p=0.024$) y un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de casi tres veces (1,3% vs 0,4% respectivamente, $p=0.043$). El aumento de mortalidad no se asoció con la duración del tratamiento ni con la dosis de olanzapina administrada; tampoco se identificaron otros factores de riesgo. En relación con el incremento del riesgo de accidente cerebrovascular, los pacientes en tratamiento con olanzapina de edad avanzada (>75 años) y aquellos diagnosticados de demencia de tipo vascular o mixta presentaron un mayor riesgo de presentar este trastorno.

2. En 1996 el sertindol no fue registrado en EEUU por este motivo. La mayor parte de países europeos entre ellos el nuestro procedieron a efectuar una suspensión cautelar que en España se hizo efectiva el 30-11-1998. Posteriormente tras una reevaluación, la Agencia Europea del Medicamento levanto la suspensión cautelar (26-6-2002), incluyendo advertencias sobre dicho riesgo y estableciendo recomendaciones para un manejo más seguro del fármaco. En España se renovó la autorización el 7-6-2003. (<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/referral/Sertindole/285202eu.pdf>).

Esta información se ha incluido en la ficha técnica y prospecto de las especialidades farmacéuticas que contienen olanzapina (Zyprexa®).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos, considera necesario recordar que olanzapina (Zyprexa®) no está autorizada para el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia y por lo tanto no debe utilizarse en este grupo de pacientes, debiéndose proceder a revisar los tratamientos de los pacientes que estuvieran recibiendo olanzapina (Zyprexa®) para esta indicación.

Risperidona (Risperdal®): Restricción de las condiciones de uso

El tratamiento con risperidona se asocia a un aumento del riesgo de episodios cerebrales isquémicos en pacientes con demencia, algunos de ellos con desenlace mortal. Los datos procedentes de seis ensayos clínicos controlados frente a placebo de 12 semanas de duración, realizados en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de demencia, muestran una frecuencia 3 veces superior (RR=3; IC95%:1,3-7,5) en los pacientes tratados con risperidona (3,3%) frente a los que recibieron placebo (1,2%).

Este incremento de riesgo de episodios isquémicos cerebrales durante el tratamiento con risperidona no se observa en pacientes ancianos sin demencia ni en otro tipo de pacientes en tratamiento, por lo que las medidas adoptadas por la AEMPS encaminadas a minimizar dicho riesgo se limitan a los pacientes con demencia en tratamiento con risperidona:

- La indicación terapéutica de risperidona en pacientes con demencia queda restringida al tratamiento sintomático de cuadros de agresividad graves o síntomas psicóticos severos que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se han descartado otras etiologías.
- La necesidad de tratamiento con risperidona en pacientes con demencia debe ser valorada por médicos experimentados en el diagnóstico, evaluación y manejo de estos pacientes.
- La duración del tratamiento en pacientes con demencia debe de ser lo más corta posible, siendo imprescindible valorar en cada visita la necesidad de continuar el tratamiento con risperidona.
- Se deberá vigilar aún más estrechamente a los pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales.

Otros antipsicóticos:

Para el resto de los fármacos antipsicóticos, los datos disponibles hasta la fecha son limitados y no permiten descartar o confirmar diferencias con risperidona u olanzapina en relación con el aumento de riesgo de accidente cerebrovascular.

► **Consideraciones finales**

La mayoría de los efectos adversos son comunes a todos los antipsicóticos pudiendo ser potencialmente graves, por lo que la elección del tratamiento es compleja. Por ello, deberá evaluarse la relación beneficio-riesgo de forma individualizada dada la variabilidad, tanto en la respuesta clínica como en el perfil de seguridad, pues éste no depende sólo de las propiedades inherentes al fármaco sino también de la predisposición del paciente a sufrir determinadas RAM en función de diversos factores como pueden ser la patología asociada o el uso de medicación concomitante.

Utilizar las dosis menores posibles, disminuye no solo el riesgo de aparición de efectos extrapiramidales, sino también de RAM metabólicas y en algunos casos también el de las cardiovasculares.

Si bien los antipsicóticos atípicos tienen un perfil de efectos extrapiramidales favorable, los clínicos deben tener en cuenta la predisposición de estos fármacos a causar ganancia de peso, hiperglucemia y efectos adversos cardiovasculares. La actitud proactiva de los clínicos en cuanto a informar a los pacientes sobre estos efectos adversos y una adecuada monitorización de los mismos puede prevenir que se produzca una morbilidad y mortalidad adicional en esta población de pacientes esquizofrénicos.

► **Referencias bibliográficas:**

1. Santamaria B et al. Use of antipsychotic agents in Spain through 1985-2000. *Eur Psychiatry* 2002; 17 (8): 471-6.
2. Geddes J et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321: 1371-6.
3. Leucht S et al. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:1581-9.
4. Wirshing DA et al. Understanding the new and evolving profile of adverse drug effects in schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am* 2003;26:165-90.
5. Allison DB et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1686-96.
6. Henderson DC et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 975-81.
7. Koro CE et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case control study. *BMJ* 2002; 325: 243-5.
8. Lindenmayer JP et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 290-6.
9. Hendenmaln K et al. Glucose intolerance with atypical antipsychotics. *Drug safety* 2002; 25 (15): 1107-16.
10. Glassman AH et al. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, Torsade de Pointes and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1774-82.
11. Medicamentos e intervalo QT. *Bol Ter Andal* 2003; 19(6): 21-4.
12. Ray WA et al. Antipsychotic and the risk of sudden death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1161-7.
13. Warner B et al. Clozapine and sudden death. *Lancet* 2000; 355: 842.
14. Kilian JG et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841-5.
15. Coulter DM, et al. Antipsychotic drugs and heart muscle disorders in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001; 322: 1207-9.
16. Wooltorton E. Antipsychotic clozapine (Clozaril): myocarditis and cardiovascular toxicity. *CMAJ* 2002; 166: 1185-6.
17. Committee on Safety of Medicines. Clozapine and cardiac safety: update advice for prescribers. *Currents Problems in Pharmacovigilance*, 2002; 28:8.