

GUÍA DE UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS

Amaya Rojo García
M^a Auxiliadora Celdrán Hernández
Marina Martínez de Guzmán

Segunda
edición

© Amaya Rojo García
© M^a Auxiliadora Celdrán Hernández
© Marina Martínez de Guzmán

Imprime: Grafinco

Depósito Legal: DL NA 1271-2021

Todos los derechos reservados

Prólogo

Esta guía nace tratando de responder a dos necesidades básicas: por un lado, la demanda de formación por parte del personal sanitario que trabaja en el ámbito de la salud mental, con el fin de constituirse en una herramienta que permita la toma de decisiones terapéuticas correctas mejorando la adecuación y la eficiencia en el manejo de antipsicóticos y, por otro lado, contribuir a la resolución de consultas que plantean las personas que los toman en relación a su terapia antipsicótica.

En esta segunda edición de la guía se ha tratado de seguir el objetivo primordial que guio la primera: actualizar conocimientos siguiendo la mayor y mejor evidencia disponible, objetivos que siempre ha perseguido el grupo de trabajo de Farmacia Neuropsiquiátrica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Este grupo fue creado en febrero del 2019 con el objetivo esencial de erigirse en grupo de referencia en la formación continua y el uso racional de psicofármacos en toda persona que los requiera, independientemente de la edad, del ámbito asistencial o de la patología de base (psiquiátrica, neurológica o sistémica), estableciendo guías y recomendaciones sustentadas en la evidencia científica más rigurosa y actualizada disponible.

Esperamos, una vez más, que sirva de instrumento riguroso, eficaz, funcional, de fácil manejo y deseamos que contribuya al adecuado uso de los antipsicóticos en todos los ámbitos asistenciales.

Amaya Rojo García: *Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Responsable del Servicio de Farmacia de Fundación Hospitalarias Navarra.*

M^a Auxiliadora Celdrán Hernández: *Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Responsable del Servicio de Farmacia Hospital Psiquiátrico Penitenciario de Alicante.*

Marina Martínez de Guzman. *Farmacéutica especialista en Farmacia Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Psiquiátrico Román Alberca. Murcia.*

ACTUALIZADA en septiembre de 2025

Índice

01

ÍNDICE DE ANTIPSICÓTICOS POR ORDEN ALFABÉTICO

02

ANTIPSICÓTICOS QUE DISPONEN DE FORMA INYECTABLE

03

ASPECTOS GENERALES DE LOS ANTIPSICÓTICOS

04

DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS ORALES

05

DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS INYECTABLES

06

UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS INYECTABLES DE LIBERACIÓN PROLONGADA (ILP) EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

07

RESUMEN DE ANTIPSICÓTICOS INDICADOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

08

BIBLIOGRAFÍA



01

ÍNDICE DE ANTIPSICÓTICOS POR ORDEN ALFABÉTICO

01. ÍNDICE DE ANTIPSICÓTICOS POR ORDEN ALFABÉTICO

A. ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS O PRIMERA GENERACIÓN

1. Amisulprida
2. Clorpromazina
3. Haloperidol
4. Levomepromazina
5. Loxapina
6. Perfenazina
7. Periciazina
8. Pimozida
9. Sulpirida
10. Tiaprida
11. Zuclopentixol

B. ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS O SEGUNDA GENERACIÓN

1. Aripiprazol
2. Asenapina
3. Brexpiprazol
4. Cariprazina
5. Clotiapina
6. Clozapina
7. Lurasidona
8. Olanzapina
9. Paliperidona
10. Quetiapina
11. Risperidona
12. Sertindol
13. Ziprasidona

02

ANTIPSICÓTICOS QUE DISPONEN DE FORMA INYECTABLE

02. ANTIPSICÓTICOS QUE DISPONEN DE FORMA INYECTABLE

A. INYECTABLES DE ACCIÓN RÁPIDA

1. Aripiprazol (Abilify® solución inyectable).
2. Clorpromazina (Largactil® ampolla).
3. Haloperidol (Haloperidol® ampolla).
4. Levomepromazina (Sinogan® ampolla).
5. Olanzapina (Zyprexa® vial).
6. Tiaprida (Tiaprizal® ampolla).
7. Ziprasidona (Zeldox® vial).
8. Zuclopentixol (Clopixol acufase® ampolla).

B. INYECTABLES DE LIBERACIÓN PROLONGADA

1. Aripiprazol (Abilify Maintena® polvo y disolvente para suspensión de administración cada mes y Abilify Maintena® jeringa precargada para administración cada dos meses).
2. Olanzapina (Zypadhera® vial).
3. Paliperidona (Xeplion®, Baceq®, Niapelf®, Palmeux®, Trevicta®, Byannli® jeringa precargada).
4. Risperidona (Okedi®, Risperdal Consta®, Risperidona Teva® polvo y disolvente para suspensión).
5. Zuclopentixol (Clopixol depot® ampolla).

03

ASPECTOS GENERALES DE LOS ANTIPSICÓTICOS

03. ASPECTOS GENERALES DE LOS ANTIPSICÓTICOS

- Los antipsicóticos son medicamentos de primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia.
- Algunos de ellos pueden tener además indicación en prevención y/o tratamiento de los episodios maníacos y en mantenimiento del trastorno bipolar, así como en el manejo de alteraciones conductuales o, como en el caso de la quetiapina de liberación prolongada, como tratamiento adicional en el manejo del trastorno depresivo mayor en pacientes sin respuesta a antidepresivos en monoterapia.
- La clasificación más comúnmente aceptada es dividirlos en antipsicóticos de primera o segunda generación en función de su mecanismo de acción y perfil de efectos adversos aunque, en la práctica, esta división puede ser algo confusa ya que la diferencia en propiedades farmacológicas, eficacia y efectos adversos no es homogénea entre todos los antipsicóticos de cada grupo.
- Las principales diferencias entre los antipsicóticos radican en su perfil de tolerabilidad, por lo que es uno de los principales aspectos a tener en cuenta a la hora de seleccionar uno u otro.
- La labor del farmacéutico es fundamental para asegurar el uso adecuado de estos medicamentos, informando y resolviendo todas las dudas que, tanto el personal sanitario como las personas subsidiarias de tratamiento con ellos tengan en relación a su terapia, contribuyendo al manejo de los efectos adversos, favoreciendo la adherencia y derivándoles a su médico en el momento que se considere necesario.

04

DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS ORALES

04. DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS ORALES

A. ANTIPSICÓTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN

- Se caracterizan por bloquear receptores dopaminérgicos D_2 en las cuatro vías dopaminérgicas. Sus efectos derivan de su actuación sobre la región anatómica en que se encuentran los receptores D_2 .

*Bloqueo de receptores D_2 en vía mesolímbica → mejora de síntomas positivos.

*Bloqueo de receptores D_2 en vía mesocortical → empeoramiento de síntomas negativos y cognitivos.

*Bloqueo de receptores D_2 vía nigroestriatal → aparición de síntomas extrapiramidales.

*Bloqueo de receptores D_2 vía tuberoinfundibular → aumento de prolactina.

- Bloquean, además, receptores colinérgicos M_1 , histaminérgicos H_1 y adrenérgicos α_1 .

- A diferencia de los de segunda generación, no bloquean receptores de serotonina $5-HT_2$.

- Su eficacia es mayor frente a los síntomas positivos de la esquizofrenia que frente a síntomas negativos y cognitivos.

- Presentan mayor incidencia de reacciones extrapiramidales que los antipsicóticos de segunda generación.

- En general pueden clasificarse en antipsicóticos de baja y alta potencia.

Baja potencia	Potencia media	Alta potencia
Dosis > 50 mg Son muy sedantes Menor incidencia de síntomas extrapiramidales		Dosis entre 1-2 mg Poco sedantes Alta incidencia de síntomas extrapiramidales
Clorpromazina Levomepromazina Amisulprida Sulpirida Tiaprida	Perfenazina Periciazina Zuclopentixol	Haloperidol Pimozida

Reacciones adversas de los antipsicóticos de primera generación.

- Las reacciones adversas, en general, son comunes a todos los antipsicóticos de primera generación, aunque no todos las producen con la misma frecuencia ni intensidad.

- Existen algunas precauciones que hay que tener en cuenta siempre que se inicie un tratamiento antipsicótico.

- Riesgo de mortalidad en personas de edad avanzada con demencia: precaución cuando se utilizan en esta población (alerta que llevan asociada todos los antipsicóticos tanto de primera como segunda generación).
- Sedación y somnolencia: es un efecto adverso dosis-dependiente frecuente en los antipsicóticos. Para paliarlo en parte, se recomienda administrar las dosis más altas por la noche.
- Efectos anticolinérgicos: estreñimiento, visión borrosa, midriasis, xerostomía, taquicardia, retención urinaria, íleo paralítico y delirio. Precaución cuando se utilizan en personas de edad avanzada.

Incidencia	Baja	Alta
Efectos anticolinérgicos	Haloperidol Flufenazina Zuclopentixol	Clorpromazina Levomepromazina

- Síntomas extrapiramidales: son uno de los principales efectos adversos asociados a los antipsicóticos de primera generación. Son trastornos motores que pueden derivados del bloqueo de dopamina a nivel de la vía nigroestriada.

Tipo de síntoma extrapiramidal	Características	Desaparece al suspender el tratamiento	Tratamiento
Acatisia	Agitación motora	Sí, en varios días	↓ dosis o cambiar Propranolol Benzodiazepina
Parkinsonismo	Temblor, rigidez, bradicinesia	Sí, lentamente	↓ dosis o cambiar Anticolinérgicos Amantadina
Distonía aguda	Espasmos musculares en lengua, cara, cuello y espalda	Sí, lentamente	↓ dosis o cambiar Anticolinérgicos
Discinesia tardía	Movimientos rítmicos involuntarios en cara y lengua	Generalmente no	Suspender el antipsicótico o cambiar a clozapina Mala respuesta a anticolinérgicos

Los antipsicóticos con menos efectos anticolinérgicos, producirán en mayor medida síntomas extrapiramidales, como haloperidol y flufenazina (no comercializado en España; se puede adquirir como medicamento extranjero).

- Hipotensión ortostática: frecuente al inicio del tratamiento, con el tiempo se desarrolla tolerancia. Importante recomendar al paciente que no realice cambios de postura bruscos para evitar mareos y caídas.

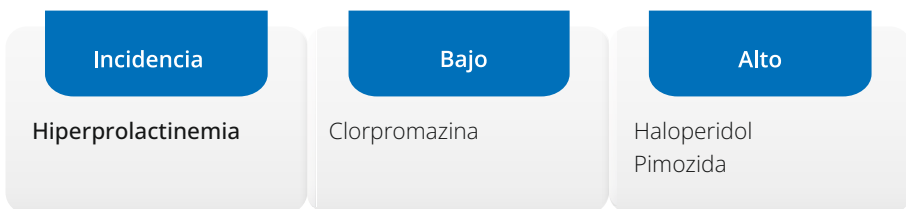
- Síndrome neuroléptico maligno: efecto adverso grave pero muy poco frecuente. Se caracteriza por rigidez muscular, hipertermia, sudoración, fluctuaciones en el nivel de consciencia. Generalmente ocurre en los primeros treinta días tras el inicio del antipsicótico o tras un incremento rápido de dosis. Requiere suspender el antipsicótico.

- Fotosensibilidad: reacción cutánea producida por la interacción entre un fármaco fotosensibilizante y la exposición a la luz solar. Evitar la exposición al sol sin una protección solar adecuada. Efecto de grupo, más frecuente con clorpromazina.

- Efectos cardíacos: pueden producir alteraciones en el electrocardiograma (ECG) y prolongación del intervalo QT que puede llevar a la aparición de una arritmia potencialmente mortal (*torsade de pointes*). Se recomienda monitorización cardíaca y ECG periódicos.

El riesgo de prolongación del intervalo QT no depende únicamente del fármaco sino de otros factores, cómo susceptibilidad o enfermedad cardíaca previa del paciente, uso concomitante de otros medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, utilización a dosis elevadas, etc.

- Hiperprolactinemia: es consecuencia del bloqueo de receptores de dopamina en la vía tuberoinfundibular.



- Disminuyen el umbral convulsivo por lo que aumenta el riesgo de convulsiones.

Precaución cuando se utilicen en pacientes epilépticos o si hay factores predisponentes.

- Tromboembolismo venoso: se han notificado casos de tromboembolismo venoso, en ocasiones mortales, con medicamentos antipsicóticos.

Principales interacciones de los antipsicóticos de primera generación.

Los fármacos antipsicóticos pueden presentar interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas.

- 1. Interacciones farmacocinéticas: afectan a la disponibilidad y concentración del fármaco en el organismo. Pueden producirse a nivel de:
 - a. Absorción por interacción con alimentos u otros medicamentos.
 - b. Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, afectan especialmente a antipsicóticos con elevada unión a proteínas.

Alta unión a proteínas plasmáticas (>90%)		Baja unión a proteínas plasmáticas (<10%)
Clorpromazina	Loxapina	Amisulprida Tiaprida
Haloperidol	Perfenazina	
Levomepromazina	Zuclopentixol	

- c. Inducción o inhibición de las isoenzimas del citocromo P450. La mayor parte de los antipsicóticos de primera generación se metabolizan en el hígado por enzimas del citocromo P450 por lo que pueden modificarse sus niveles plasmáticos cuando se administran conjuntamente con inductores o inhibidores de las isoenzimas de citocromo P450.

Metabolismo hepático		Es Inhibidor
Amisulprida Tiaprida	Escaso	
Clorpromazina	Extenso CYP1A2	CYP2D6
Haloperidol	CYP2D6 CYP3A4	
Levomepromazina		CYP2D6
Loxapina	CYP2D6 CYP3A4 (OH-loxapina): 1A2	
Perfenazina	CYP2D6	CYP2D6
Periciazina		CYP2D6
Pimozida	CYP3A4 CYP2D6 menor	
Sulpirida	No se detectan metabolitos	
Zuclopentixol	CYP2D6	

Listas no exhaustivas:

INHIBIDORES		
1A2	2D6	3A4
Fluvoxamina Quinolonas	Fluoxetina, Paroxetina Citalopram, Escitalopram Bupropion Duloxetina, Venlafaxina Amitriptilina, Clorpromazina Amiodarona Clorpromazina, Haloperidol Quinidina	Anticonceptivos Alprazolam Buprenorfina, Metadona Ketoconazol, itraconazol Diltiazem, Verapamilo

INDUCTORES		
1A2	2D6	3A4
Humo del tabaco Carbamazepina Hierba San Juan Modafinilo Omeprazol Rifampicina	Carbamazepina, Dexametasona Hierba San Juan	Carbamazepina Fenobarbital, Fenitoína Hierba San Juan Modafinilo Rifampicina

2. Interacciones farmacodinámicas: afectan a la respuesta terapéuticas y efectos adversos.
 - a. Interacciones por potenciación de efectos adversos.
 - Alcohol y otros depresores del SNC: mayor riesgo de sedación y somnolencia.
 - Fármacos que prolongan el intervalo QT: mayor riesgo de aparición de arritmias cardíacas.
 - Antihipertensivos: potenciación de los efectos hipotensores.
 - Fármacos que disminuyen el umbral convulsivo: mayor riesgo de crisis convulsivas.
 - Fármacos anticolinérgicos: potenciación de efectos anticolinérgicos (estreñimiento, retraso en el vaciado gástrico, xerostomía, retención urinaria, sequedad ocular, mareo, inestabilidad, confusión, agitación, deterioro cognitivo, etc.).
 - b. Interacciones por efectos antagónicos.
 - Levodopa y fármacos antagonistas dopaminérgicos.

AMISULPRIDA

Mecanismo de acción

La amisulprida es un fármaco difícil de categorizar en primera o segunda generación ya que comparte características de ambos grupos farmacológicos. Químicamente pertenece a la familia de las benzamidas, es un fármaco antagonista dopaminérgico, con afinidad exclusivamente por receptores D_2/D_3 , careciendo de actividad por otro tipo de receptores de dopamina.

Según remarca su ficha técnica a diferencia de los neurolépticos clásicos y atípicos no tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos, α adrenérgicos, histamínicos H_1 ni colinérgicos.

Su mecanismo de acción exclusivamente dopaminérgico, sin antagonizar receptores $5-HT_{2A}$, la sitúa más próxima a los antipsicóticos típicos o clásicos mientras que su efecto farmacológico, con mayor eficacia sobre síntomas negativos es más característico de los antipsicóticos atípicos.

- La amisulprida es especialmente útil cuando predominan síntomas negativos que se resuelven a dosis bajas (< 300 mg), dosis > 600 mg son eficaces en la resolución de síntomas positivos de la esquizofrenia.

Farmacocinética

Absorción	Dos picos de absorción, uno al que se llega rápidamente y otro a las 3-4 h de la administración.
Unión a proteínas plasmáticas	16%
Metabolismo hepático	Escaso $<4\%$
Semivida de eliminación	12 h. Fármaco de eliminación renal

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia.

Posología

- Rango de dosis entre 400 y 800 mg. Dosis máxima 1.200 mg/día.
- Precaución en personas de edad avanzada por riesgo de hipotensión y sedación.
- Contraindicada en niños hasta la pubertad y no recomendada en < 18 años.
- Ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.
- No requiere ajustes en insuficiencia hepática.

Perfil de efectos adversos

- Pueden aparecer síntomas extrapiramidales como temblor, rigidez, hipocinesia, acatisia, discinesia, en general leves y relacionados con la dosis.
- Puede producir hipersalivación y aumentar los niveles de prolactina, reversible al suspender el fármaco.
- También produce aumento de peso.
- Precaución para conducir ya que puede producir somnolencia y visión borrosa.

CLORPROMAZINA

Mecanismo de acción

- Bloquea receptores dopaminérgicos D₂.
- Alta afinidad para bloquear receptores histaminérgicos y colinérgicos.
- Posee actividad antiemética.

Farmacocinética

Absorción	Biodisponibilidad variable.
Unión a proteínas plasmáticas	>90%
Metabolismo hepático	Extenso metabolismo hepático.
Semivida de eliminación	30 h

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia y cuadros psicóticos.
- Estados de agitación psicomotriz como psicosis aguda, manía, delirio, síndromes confusionales.

Posología

- Dosis de inicio 25-50 mg, aumentar la dosis progresivamente hasta alcanzar dosis entre 75 y 150 mg al día, repartidos en 3 tomas.
- Dosis máxima 300 mg/día.
- Administrar con precaución en insuficiencia renal y hepática.

Perfil de efectos adversos

- Muy sedante, aunque se desarrolla tolerancia, gran capacidad de producir hipotensión ortostática.
- Produce reacciones extrapiramidales en menor medida que antipsicóticos de mayor potencia y con menor actividad anticolinérgica.
- Alta incidencia de efectos anticolinérgicos (xerostomía, retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa, etc).
- Produce fotosensibilidad (reducir la exposición solar).
- Riesgo alto de prolongación del intervalo QT.

HALOPERIDOL

Mecanismo de acción

- Potente antagonista de receptores dopaminérgicos D₂.
- A las dosis recomendadas, actividad antagonista baja sobre receptores α₁ adrenérgicos.
- No posee actividad anticolinérgica ni histaminérgica.

Farmacocinética

Absorción	60-70%
Unión a proteínas plasmáticas	88-92%
Metabolismo hepático	CYP3A4 y CYP2D6
Semivida de eliminación	24 h

Indicaciones

Pacientes adultos de 18 años de edad y mayores

- Tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo.
- Tratamiento urgente del síndrome confusional que no responde a terapias no farmacológicas.
- Tratamiento de los episodios maníacos moderados o graves asociados al trastorno bipolar I.
- Tratamiento de la agitación psicomotora aguda asociada a trastornos psicóticos o episodios maníacos del trastorno bipolar I.
- Tratamiento de la agresividad persistente y los síntomas psicóticos en pacientes con demencia de Alzheimer moderada o grave y demencia vascular que no responde a tratamientos no farmacológicos y cuando hay riesgo de que el paciente se dañe a sí mismo o a otros.
- Tratamiento de los trastornos de tics, incluido el síndrome de Gilles de la Tourette, en pacientes gravemente afectados que no han respondido a los tratamientos educacionales, psicológicos o farmacológicos de otro tipo.
- Tratamiento de la Corea de Huntington leve o moderada, cuando otros medicamentos resultan ineficaces o no se toleran.

Pacientes pediátricos

- Esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años cuando otros tratamientos farmacológicos no han dado resultado o no se toleran.
- Agresividad intensa y persistente en niños y adolescentes de 6 a 17 años con autismo o trastornos generalizados del desarrollo, cuando otros tratamientos no han dado resultado o no se toleran.
- Tratamiento de los trastornos de tics, incluido el síndrome de Gilles de la Tourette, en niños y adolescentes de 10 a 17 años gravemente afectados, que no han respondido a los tratamientos educacionales, psicológicos o farmacológicos de otro tipo.

Posología

Indicación	Posología
Esquizofrenia	- 2-10 mg/día en una sola dosis o en 2 dosis divididas - Dosis máxima 20 mg /día. - Evaluar el riesgo-beneficio con dosis > 10 mg/día.
Episodios maníacos del Trastorno Bipolar	- 2-10 mg/día en una sola dosis o en 2 dosis divididas - Dosis máxima 15 mg/día. - Evaluar el riesgo-beneficio con dosis > 10 mg/día.
Tratamiento urgente del síndrome confusional	- 1 a 10 mg/día, en una sola dosis o en 2 o 3 dosis divididas. - Iniciar con la dosis más baja posible, ajustar cada 2-4 horas. si continúa la agitación, hasta un máximo de 10 mg/día.
Tratamiento de la agitación aguda asociada a trastornos psicóticos o episodios maníacos	- 5-10 mg repetidos cada 12 h hasta dosis máxima de 20 mg.
Tratamiento de la agresividad persistente y síntomas psicóticos en pacientes con demencia	- 0,5 a 5 mg/día, en una sola dosis o en 2 dosis divididas. - Evaluar la necesidad de continuar en máximo 6 semanas.
Tratamiento de tics, incluyendo el Síndrome de Gilles de la Tourette	- 0,5 a 5 mg/día, en una sola dosis o en 2 dosis divididas. - Evaluar la necesidad del tratamiento cada 6-12 meses.
Tratamiento de la Corea de Huntington	- 2 a 10 mg/día, en una sola dosis o en 2 dosis divididas.

- Conversión de vía IM a vía oral es 1:1

- Gotas: 1 ml = 20 gotas = 2 mg de haloperidol

- En personas de edad avanzada iniciar con dosis más bajas que en el adulto y aumentar lentamente hasta una dosis máxima de 5 mg.
- En población pediátrica el rango de dosis es de 0,5-3 mg/día. En esquizofrenia se puede alcanzar dosis máxima de 5 mg.
- Se recomienda reducir la dosis inicial a la mitad en pacientes con insuficiencia hepática y en insuficiencia renal grave.

Perfil de efectos adversos

- Eficacia antipsicótica muy potente, ligeros efectos sedantes e hipotensores. Produce sedación sin sueño, efecto tranquilizador, controla la agresividad.
- Alta incidencia de reacciones extrapiramidales, no se debe utilizar en enfermedad de Parkinson.
- Puede producir aumento de peso y aumentar los niveles de prolactina.
- Carece casi por completo de efectos anticolinérgicos.
- Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y muerte súbita con haloperidol, se recomienda un electrocardiograma antes y durante el tratamiento. El riesgo es mayor con dosis altas y por vía parenteral.

LEVOMEPRMAZINA

Mecanismo de acción

- Bloquea receptores dopaminérgicos D₂.
- Alta afinidad para bloquear receptores histaminérgicos H₁ y muscarínicos.
- Disminuye los impulsos sensoriales a nivel del tálamo y sistemas reticular y límbico originando sedación, analgesia y amnesia. Actividad analgésica potente.

Farmacocinética

Absorción	50%
Unión a proteínas plasmáticas	95-98%
Metabolismo hepático	Hepático
Semivida de eliminación	15-78 h

Indicaciones

- Esquizofrenia, psicosis agudas transitorias y estados paranoides.
- Tratamiento a corto plazo de los síntomas prominentes de psicosis como parte de un trastorno de la personalidad.
- Tratamiento coadyuvante para el alivio del delirio, agitación, nerviosismo y confusión, asociados al dolor en la fase terminal.

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Esquizofrenia, psicosis agudas	25-50 mg en 2 o 4 tomas	100-200 mg/día	300 mg/día
Tratamiento coadyuvante alivio delirio, agitación, nerviosismo	50 mg de 2-5 veces al día	50-75 mg/día	300 mg/día

- **Gotas: 1 ml = 40 gotas = 40 mg de levomepromazina**
- Niños > 3 años: 0,5-2 mg/kg/día. Dividida en dos o 3 tomas diarias con la comida.
- Dosis máxima 40 mg.

Perfil de efectos adversos

- Fármaco de baja potencia, muy sedante.
- Marcados efectos anticolinérgicos: xerostomía, retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa, etc.
- Produce reacciones extrapiramidales en menor medida que antipsicóticos de mayor potencia y con menor actividad anticolinérgica.
- Riesgo elevado de prolongación del intervalo QT.
- A dosis más altas mayor riesgo de hipotensión ortostática.

LOXAPINA (Es un fármaco de uso hospitalario).

Mecanismo de acción

- Antagonista de receptores de dopamina D₂.
- Aunque pertenece a los antipsicóticos de primera generación, presenta actividad antagonista sobre los receptores 5-HT₂, lo que explica que algunos de sus efectos clínicos coincidan con los de los antipsicóticos de segunda generación.
- Tiene actividad antiadrenérgica, antihistaminérgica y anticolinérgica.

Farmacocinética

Absorción	Vía inhalatoria
Unión a proteínas plasmáticas	96,6%
Metabolismo hepático	CYP3A4, 2D6 y 1A2
Semivida de eliminación	6 – 8 h

Indicaciones

- Control rápido de la agitación en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar.

Posología

- Solo se administrará en medio hospitalario bajo supervisión de un profesional sanitario.
- Es el único antipsicótico de administración por vía inhalatoria.
- Se administrará 1 dosis de 9,1 mg vía inhalatoria, se puede repetir a las 2 h, pero no dar más de 2 dosis al día.
- No se dispone de datos en personas de edad avanzada, insuficiencia renal ni hepática.

Perfil de efectos adversos

- Riesgo de broncoespasmo especialmente en pacientes con asma o EPOC (descrito hacia los 25 minutos de administrar la dosis). En caso de que aparezca no se debe volver a administrar.
- Con el uso crónico puede aparecer sedación, somnolencia, mal sabor de boca, irritación de garganta, hipotensión ortostática, síncope, reacciones extrapiramidales.
- No se asocia con prolongación del intervalo QT clínicamente relevante
- Presenta actividad anticolinérgica, puede exacerbar el riesgo de glaucoma y retención urinaria entre otros efectos anticolinérgicos.
- Se han descrito casos de crisis convulsivas, precaución en pacientes epilépticos.

PERFENAZINA

Mecanismo de acción

- Bloquea receptores dopaminérgicos D₂.
- Moderada afinidad por receptores de histamina H₁ y baja afinidad por receptores α₁ adrenérgicos y muscarínicos en comparación con otros antipsicóticos típicos.

Farmacocinética

Absorción	Biodisponibilidad oral 40% aproximadamente y fluctuante
Unión a proteínas plasmáticas	99%
Metabolismo hepático	CYP2D6
Semivida de eliminación	9-21 h

Indicaciones

- Esquizofrenia, psicosis.
- Tratamiento de síndromes catatónicos.
- Tratamiento del delirio.
- Tratamiento de la agitación psicomotriz.

Posología

- Dosis de inicio 4 mg/8 h pudiendo incrementarse hasta 8 mg/8 h.
- Una vez controlados los síntomas agudos es recomendable reducir la dosis hasta la mínima efectiva.
- En pacientes hospitalizados se pueden dar dosis > 24 mg/día. Dosis máxima 64 mg/día.
- Se recomienda ajuste de dosis en insuficiencia renal y hepática.

Perfil de efectos adversos

- Antipsicótico de potencia moderada, pocos efectos sedantes, anticolinérgicos e hipotensores.
- Incidencia de reacciones extrapiramidales moderada, así como de hiperprolactinemia.
- Riesgo de prolongación del intervalo QT, riesgo de insuficiencia mitral y feocromocitoma.
- Puede producir reacciones de fotosensibilidad.

PERICIAZINA

Mecanismo de acción

- Bloquea receptores dopaminérgicos.
- Tiene actividad antiemética, anticolinérgica, sedante y bloqueante α adrenérgica.

Indicaciones

- Trastornos del carácter y del comportamiento (conducta agresiva, agitación psicomotriz, negativismo) observados en epilepsia, oligofrenia, neurosis, psicopatías, psicosis seniles, alcoholismo.
- Psicosis agudas y crónicas: esquizofrenias, delirios crónicos.
- Neurosis agudas o crónicas, neurosis obsesivas.

Posología

Indicación	Posología
Trastornos del carácter y comportamiento	Adultos 10-60 mg/día en 2-3 tomas. Personas de edad avanzada: 5-15 mg/día en 2-3 tomas. Niños: 1 mg por año de edad repartido en 2-3 tomas.
Neurosis	50-250 mg/día en 2-3 tomas.
Psicosis	50-200 mg/día en 2-3 tomas.

- Debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada que presenten una mayor susceptibilidad a la hipotensión ortostática, sedación y efectos extrapiramidales.
- Se puede utilizar en niños > 3 años, se recomienda estricta vigilancia de reacciones adversas especialmente neurológicas.
- Ajustar la dosis en insuficiencia renal y hepática.

Perfil de efectos adversos

- Antipsicótico sedante, puede producir somnolencia y sedación más frecuente al inicio del tratamiento.
- Produce efectos extrapiramidales especialmente a dosis elevadas.
- Puede aumentar los niveles de prolactina.
- Efectos anticolinérgicos como xerostomía, estreñimiento, íleo paralítico, problemas de acomodación ocular y riesgo de retención urinaria.
- Evitar la exposición directa al sol, riesgo de fotosensibilidad.

PIMOZIDA

Mecanismo de acción

- Bloquea receptores dopaminérgicos D₂.

Farmacocinética

Absorción	Biodisponibilidad 40-50%
Metabolismo hepático	CYP3A4
Semivida de eliminación	55 h

Indicaciones

- Esquizofrenia, psicosis agudas y crónicas.
- Trastornos de ansiedad.

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Esquizofrenia	2-4 mg/mañana	6 mg/mañana	20 mg/día
Trastornos de ansiedad	2 mg por las mañanas		

- Niños: dosis recomendada es la mitad de la dosis de adultos.
- Personas de edad avanzada: se recomienda iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis de los adultos.

Perfil de efectos adversos

- Antipsicótico de alta potencia, poco sedante, bajo riesgo de hipotensión.
- Alto riesgo de producir reacciones extrapiramidales pocos efectos anticolinérgicos. No se debe utilizar en enfermedad de Parkinson.
- Riesgo de prolongación del intervalo QT, se recomienda realizar un electrocardiograma antes y durante el tratamiento.
- Puede aumentar la actividad motora, no es eficaz en agitación, excitabilidad o ansiedad grave.
- Puede disminuir el umbral convulsivo, riesgo de crisis epilépticas.

SULPIRIDA

Mecanismo de acción

- Bloqueo de receptores dopaminérgicos D₂.
- Carece de efectos sobre receptores de acetilcolina, serotonina, histamina o GABA.
- Presenta ligera actividad antidepresiva y actividad antiemética siendo utilizado para el tratamiento del vértigo.

Farmacocinética

Absorción	25-35% Alimentos pueden reducir la absorción hasta un 30%
Unión a proteínas plasmáticas	40%
Metabolismo hepático	No se han detectado metabolitos
Semivida de eliminación	6-9 h

- Administrar preferiblemente antes de las comidas, los alimentos reducen la absorción.
- Insuficiencia renal: se recomiendan reducciones de dosis del 35 al 70% en función del aclaramiento renal. La semivida de eliminación aumenta a 20-26 h.
- Personas de edad avanzada pueden precisar ajuste de dosis.

Indicaciones

- Cuadros psicopatológicos diversos (neurosis, somatizaciones neuróticas, estados neuróticos con inhibición y depresión, neurosis obsesivas y fóbicas).
- Esquizofrenia.
- Síndromes psicósomáticos. Psicastenias. Involución psíquica de la senectud. Somatizaciones gastrointestinales.
- Vértigo.
- Depresión, estados psicóticos agudos, confusionales, alucinatorios y delirantes.

Posología

Posología	
- Repartir las dosis en tres tomas a lo largo del día, y administrar preferentemente antes de las comidas.	
Neurosis y vértigos:	150 a 300 mg/día.
Psicosis;	400 a 1.600 mg/día, pudiéndose incrementar la dosis hasta un máximo de 2.400 mg/día.
En las psicosis agudas y crónicas:	iniciar el tratamiento con sulpirida inyectable, por vía intramuscular, a razón de 2-8 ampollas/día, durante las primeras 2 semanas.

Perfil de efectos adversos

- Baja incidencia de sedación, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos.
- Puede producir reacciones extrapiramidales.
- Carece de efectos anticolinérgicos.
- Puede producir hiperprolactinemia.
- Riesgo alto de prolongación del intervalo QT.

TIAPRIDA

Mecanismo de acción

- Antagonista de receptores D₂ y D₃.
- Sin afinidad significativa por receptores de serotonina, noradrenalina e histamina.

Farmacocinética

Absorción	75% Los alimentos aumentan ligeramente la biodisponibilidad
Unión a proteínas plasmáticas	No se une a proteínas plasmática.
Metabolismo hepático	10-15%
Semivida de eliminación	2,9 h mujeres y 3,6 h en hombre.

Indicaciones

- Tratamiento a corto plazo de estados de agitación y agresividad en pacientes alcohólicos.
- Tratamiento en pacientes que no respondan al tratamiento de primera línea en los casos graves de Corea de Huntington.

Posología

Indicación	Posología
Tratamiento a corto plazo de estados de agitación y agresividad en pacientes alcohólicos	300-400 mg/día durante 1-2 meses
Corea de Huntington	Hasta 1.200 mg/día con reducción progresiva de dosis.

Gotas: 1 ml = 24 gotas = 12 mg

- Niños: dosis 100-150 mg/día. Dosis máxima 300 mg/día.
- Personas de edad avanzada: dosis inicial 100 mg hasta una dosis máxima 300 mg. El tratamiento no debe exceder los 28 días.
- Insuficiencia hepática: no requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia renal: ajustar la dosis entre un 25 y 75% de la dosis habitual en función del aclaramiento de creatinina.

Perfil de efectos adversos

- Puede producir síntomas extrapiramidales, evitar su utilización en pacientes con enfermedad de Parkinson.
- Baja capacidad de producir sedación e hipotensión ortostática.
- Apenas produce efectos anticolinérgicos.
- Puede aumentar los niveles de prolactina.
- Riesgo de prolongación del intervalo QT.
- Puede disminuir el umbral convulsivo, riesgo de crisis epilépticas.

ZUCLOPENTIXOL

Mecanismo de acción

- Antagonista receptores dopaminérgicos D₁ y D₂, cierta capacidad antagonista sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}.
- Afinidad por receptores α₁ adrenérgicos, histaminérgicos y muy baja sobre receptores muscarínicos.

Farmacocinética

Absorción	44%
Unión a proteínas plasmáticas	98-99%
Metabolismo hepático	>95%. Principalmente CYP2D6
Semivida de eliminación	20 h

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia crónica y subcrónica con crisis agudas, especialmente en pacientes agitados y/o agresivos.

Posología

Posología	
Adultos	Dosis inicio 20-30 mg/24 horas repartidos en 2-3 tomas Se puede aumentar a 150 mg/24 h para un control más rápido de la sintomatología. A continuación, se reducirá la dosis de mantenimiento a 20 - 50 mg/día en dosis única al acostarse.
Personas de edad avanzada	se inicia con 2-6 mg/24 h. Puede aumentarse a 10-20 mg/24 h.
Niños	no recomendado.
Insuficiencia renal	no requiere ajuste de dosis.
Insuficiencia hepática	utilizar con precaución.

Perfil de efectos adversos

- Efecto sedante marcado al inicio del tratamiento pero que se genera rápidamente tolerancia.
- El riesgo de hipotensión ortostática es bajo.
- Posible riesgo de prolongación intervalo QT.
- Puede producir hiperprolactinemia.
- Alta capacidad de producir reacciones extrapiramidales, apenas produce efectos anticolinérgicos.

B. ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

- Se caracterizan por bloquear receptores dopaminérgicos D₂ y receptores de serotonina 5-HT_{2A}.
- Mejoran los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.
- Producen menos reacciones extrapiramidales que los antipsicóticos de primera generación, pero es mayor el riesgo de síndrome metabólico con obesidad, dislipemia, hipertensión y resistencia a la insulina.
- La elección de uno u otro antipsicótico dependerá en mayor medida del perfil de efectos adversos esperado y de las preferencias de la persona a la que se le prescribe.

Reacciones adversas de los antipsicóticos de segunda generación.

- Al igual que ocurre con los antipsicóticos típicos o de primera generación las reacciones adversas en general son comunes a todos los antipsicóticos, aunque, se diferencian en frecuencia y/o intensidad.
- Existen algunas precauciones que hay que tener en cuenta siempre que se inicie un tratamiento con antipsicóticos.
- Riesgo de mortalidad en personas de edad avanzada con demencia, precaución cuando se utilizan en esta población. Alerta que llevan asociada todos los antipsicóticos tanto de primera como segunda generación.
- Sedación y somnolencia: es un efecto adverso frecuente en los antipsicóticos, se recomienda administrar las dosis más altas por la noche. La sedación es mayor con antipsicóticos como clozapina, quetiapina y olanzapina.
- Síndrome metabólico: conjunto de alteraciones metabólicas consistentes en aumento de peso, intolerancia a la glucosa, dislipemia e hipertensión arterial.

Incidencia

Aumento de peso

Baja

Aripiprazol
Brexpiprazol
Cariprazina
Lurasidona
Ziprasidona

Alta

Clozapina
Quetiapina
Olanzapina

Incidencia	Baja	Alta
Hiperglucemia Dislipemia	Aripiprazol Brexpiprazol Cariprazina Lurasidona Ziprasidona	Clozapina Olanzapina

- Síntomas extrapiramidales: trastornos motores que pueden ocurrir como efecto adverso a los antipsicóticos relacionados con el bloqueo de dopamina a nivel de la vía nigroestriada. Es más frecuente con antipsicóticos de primera generación.

- Clozapina y quetiapina son los antipsicóticos con menor incidencia de reacciones extrapiramidales, de elección en pacientes con enfermedad de Parkinson. Son fármacos con potente efecto anticolinérgico.
- Brexpiprazol también presenta un riesgo bajo.
- La mayor incidencia de síntomas extrapiramidales se produce con risperidona y paliperidona.

- Prolongación intervalo QT: alteración en el electrocardiograma que aumenta el riesgo de desarrollar una arritmia potencialmente mortal que es la *Torsade de pointes*. El riesgo es menor que con antipsicóticos de primera generación.

Incidencia	No detectada prolongación QT significativa en estudios preliminares	Riesgo alto
Prolongación intervalo QT	Aripiprazol Brexpiprazol Cariprazina Lurasidona	Sertindol Ziprasidona

Al igual que ocurre con los antipsicóticos de primera generación el riesgo de prolongación del intervalo QT no depende únicamente del fármaco sino de otros factores, como susceptibilidad o enfermedad cardíaca previa del paciente, uso concomitante de otros medicamentos con capacidad de prolongar el intervalo QT, utilización a dosis elevadas, etc.

- Hiperprolactinemia: es consecuencia del bloqueo de receptores de dopamina en la vía tuberoinfundibular (hipotálamo). También presentan un riesgo menor que los antipsicóticos de primera generación.

Incidencia

Hiperprolactinemia

Aripiprazol
Asenapina
Brexipiprazol
Cariprazina
Clozapina
Lurasidona
Quetiapina

Baja

Alta

Risperidona
Paliperidona

- Hipotensión ortostática: consecuencia del bloqueo de receptores α adrenérgicos. Se recomienda al paciente que evite cambios de postura bruscos.

Incidencia

Hipotensión ortostática

Aripiprazol
Asenapina
Brexipiprazol
Cariprazina
Olanzapina
Ziprasidona

Baja

Alta

Clozapina
Quetiapina

- Convulsiones: pueden disminuir el umbral convulsivo. El riesgo es bajo excepto para clozapina que a dosis superiores a 450 mg tiene mayor incidencia.

- Disfagia

Se han asociado dismotilidad esofágica y aumento del riesgo de aspiración con el tratamiento antipsicótico (asenapina).

Principales interacciones de los antipsicóticos de segunda generación

1. Interacciones farmacocinéticas: afectan a la disponibilidad y concentración del fármaco en el organismo. Pueden producirse a nivel de:

- a. Absorción por interacción con alimentos u otros medicamentos.
 - Aumentan su biodisponibilidad al tomarse con alimentos: lurasidona, ziprasidona.
 - Disminuyen su biodisponibilidad al tomarse con alimentos: asenapina.

b. Desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas, afectan especialmente a antipsicóticos con elevada unión a proteínas.

Todos ellos tienen una unión elevada a proteínas plasmáticas (>95%), excepto paliperidona, quetiapina y risperidona.

c. Inducción o inhibición de las isoenzimas del citocromo P450. La mayor parte de los antipsicóticos de segunda generación se metabolizan en el hígado por las isoformas enzimáticas del citocromo P450 por lo que pueden modificarse sus niveles plasmáticos cuando se administran conjuntamente con inductores o inhibidores de las isoenzimas de citocromo P450.

	Metab. Hepático mayoritario	Es Inhibidor	Recomendaciones
Aripiprazol Brexpiprazol	CYP2D6 CYP3A4		Ajustar la dosis en presencia de inhibidores/inductores potentes del CYP3A4 o inhibidores potentes del CYP2D6
Asenapina	CYP1A2	CYP2D6	
Cariprazina Lurasidona Quetiapina	CYP2D6 CYP3A4		Contraindicadas con inhibidores/ inductores potentes CYP3A4
Clozapina	CYP1A2 (menor por CYP3A4 CYP2D6)		
Olanzapina	CYP1A2, CYP2D6		
Paliperidona	No presenta metab. hepático		
Risperidona	CYP2D6		
Sertindol	CYP3A4 CY2D6		
Ziprasidona	CYP3A4 (menor por CYP1A2)		

2. Interacciones farmacodinámicas: afectan a la respuesta terapéuticas y efectos adversos

- a. Interacciones por potenciación de efectos adversos
 - Alcohol y otros depresores del SNC: mayor riesgo de sedación y somnolencia.
 - Fármacos que prolongan el intervalo QT: mayor riesgo de aparición de arritmias cardiacas.
 - Antihipertensivos: potenciación de los efectos hipotensores.
 - Fármacos que disminuyen el umbral convulsivo: mayor riesgo de crisis convulsivas.
 - Fármacos anticolinérgicos: potenciación de efectos anticolinérgicos (estreñimiento, retraso en el vaciado gástrico, xerostomía, retención urinaria, sequedad ocular, mareo, inestabilidad, confusión, agitación deterioro cognitivo, etc.).
- b. Interacciones por efectos antagónicos
 - Levodopa y fármacos dopaminérgicos.

ARIPIPRAZOL

Mecanismo de acción

- Actúa como agonista parcial de receptores D_2 de dopamina y $5-HT_{1A}$ de serotonina y antagonista de receptores $5-HT_{2A}$ de serotonina.
- El agonismo parcial supone que aripiprazol actúa como antagonista dopaminérgico D_2 cuando los niveles de dopamina cerebrales son elevados, lo que se asocia con el control de los síntomas psicóticos positivos. Sin embargo, cuando los niveles cerebrales de dopamina son bajos, el aripiprazol actúa como un agonista de estos receptores, lo cual ha sido asociado con el control de los síntomas negativos y de los cognitivos. En este sentido podemos decir que aripiprazol se comporta como un "estabilizador" (modulación de los receptores) del sistema dopaminérgico.
- La actividad agonista parcial a nivel de sustancia negra e hipotálamo disminuye la incidencia de reacciones extrapiramidales e hiperprolactinemia.

Farmacocinética

Absorción	87%
Unión a proteínas plasmáticas	99%
Metabolismo hepático	CYP 3A4 y CYP 2D6
Semivida de eliminación	75 h en metabolizadores rápidos. 146 h en metabolizadores lentos

Indicaciones*

- Esquizofrenia en adultos y adolescentes de 15 años o más.
 - Tratamiento de los episodios maníacos en trastorno bipolar I en adultos y hasta 12 semanas en adolescentes a partir de 13 años.
 - Prevención de nuevos episodios maníacos en adultos.
- * Indicaciones de las formulaciones orales de aripiprazol.

Posología

	Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Adultos	Esquizofrenia T. bipolar	10-15 mg/día	15 mg/día	30 mg/día
Niños <13 años	Esquizofrenia T. bipolar	2 mg/día 2 días ↑ a 5 mg/día 2 días	10 mg/día	30 mg/día

- Personas de edad avanzada valorar iniciar con dosis menores.
- No se recomienda la utilización en niños < 13 años.
- Insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática: no requiere ajuste de dosis.
- Se debe ajustar la dosis cuando se administra conjuntamente con inductores o inhibidores potentes del CYP 3A4 o 2D6.

Perfil de efectos adversos

- El efecto más frecuentemente observado con aripiprazol es acatisia e inquietud psicomotriz.
- Presenta una baja incidencia de otros efectos extrapiramidales, sedación e hipotensión ortostática.
- No produce aumento de peso significativo ni síndrome metabólico; no se asocia con hiperprolactinemia ni prolongación del intervalo QT.
- No se aprecia afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos, por lo que presenta una baja incidencia de efectos anticolinérgicos.

ASENAPINA

Mecanismo de acción

- Antagonista de receptores D₂ de dopamina y 5-HT_{2A} de serotonina. Tiene también afinidad por otros receptores de dopamina y serotonina.
- Alta afinidad por receptores adrenérgicos α_1 y α_2 e histaminérgicos H₁.
- No tiene afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos.

Farmacocinética

Absorción	Vía sublingual 35%, por vía oral 2% Los alimentos disminuyen su absorción 95%
Unión a proteínas plasmáticas	95%
Metabolismo hepático	Glucuronización UGT1A4. Oxidación y metilación por CYP 1A2 Menor medida 3A4 y 2D6. Es inhibidor débil CYP 2D6.
Semivida de eliminación	24 h

Indicaciones

- Tratamiento de episodios maníacos asociados al trastorno bipolar tipo I en adultos.

Posología

- El comprimido no se debe masticar ni tragar, la absorción por vía oral es mínima.
- Debe dejarse bajo la lengua y esperar a que se disuelva completamente.
- Tomar en ayunas, no comer ni beber nada en los 10 minutos posteriores a la toma.
- Iniciar con 5 mg/12h pudiéndose aumentar a 10 mg/12 h.
- Precaución en personas de edad avanzada (datos limitados).
- Insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis en IR leve; no hay datos en insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática: no requiere ajuste dosis en IH leve, precaución en insuficiencia hepática moderada, evitar en insuficiencia hepática grave.

Perfil de efectos adversos

- Puede inducir hipotensión ortostática y síncope especialmente al inicio del tratamiento.
- El riesgo de aumento de peso, resistencia a la insulina y dislipemia es bajo, así como de efectos extrapiramidales.
- No se asocia con hiperprolactinemia y no produce prolongación QT significativa.
- No se aprecia afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos, baja incidencia de efectos anticolinérgicos.
- Puede producir hipoestesia y parestesia oral.

BREXPIRAZOL

Mecanismo de acción

- Actúa como agonista parcial de receptores D_2 de dopamina y $5-HT_{1A}$ de serotonina y antagonista de receptores $5-HT_{2A}$ de serotonina.
- También actúa sobre receptores noradrenérgicos con actividad antagonista sobre los receptores $\alpha_{1B/2C}$.
- El agonismo parcial sobre los receptores dopaminérgicos permite el control de la sintomatología positiva con un perfil de tolerabilidad favorable.

Farmacocinética

Absorción	95%
Unión a proteínas plasmáticas	99%
Metabolismo hepático	CYP 3A4 y CYP 2D6
Semivida de eliminación	85-91 h

Indicaciones

- Tratamiento de esquizofrenia en adultos y adolescentes de 13 años o más.

Posología

	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Población adulta	Día 1 al 4: 1 mg/24 h A partir día 5: 2 mg/24 h A partir día 8: 4 mg/24 h	2-4 mg/día	4 mg/día
Población pediátrica	Día 1 al 4: 0,5 mg/24 h A partir día 5: 1 mg/24 h A partir día 8: 2 mg/24 h Aumentos de dosis semanales de 1 mg, en función de la respuesta y tolerabilidad.	2-4 mg/día	4 mg/día

- Personas de edad avanzada no se ha establecido seguridad y eficacia.
- La dosis máxima recomendada en la insuficiencia renal y hepática moderada a grave es de 3 mg/24h.
- Niños y adolescentes < 13 años no se ha establecido seguridad y eficacia.
- Se debe reducir la dosis a la mitad en metabolizadores lentos del CYP2D6.
- Se debe ajustar la dosis si se administran conjuntamente inhibidores (disminución de dosis) o inductores (aumento de dosis) potentes del CYP3A4 o CYP2D6.

Perfil de efectos adversos

- No destaca por producir efectos de activación ni sedación, presentando un perfil equilibrado y favorable en este sentido.
- Presenta una baja incidencia de efectos extrapiramidales, acatisia e hipotensión ortostática.
- Puede provocar aumento de peso (aunque no parece aumentar el riesgo de síndrome metabólico); no se asocia con hiperprolactinemia ni prolongación del intervalo QT.
- No se aprecia afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos, por lo que presenta una baja incidencia de efectos anticolinérgicos.

CARIPRAZINA

Mecanismo de acción

- Actúa como agonista parcial de receptores D_2 y D_3 de dopamina y $5-HT_{1A}$ de serotonina y antagonista de receptores $5-HT_{2B}$ y $5-HT_{2A}$ de serotonina.
- El agonismo parcial sobre los receptores dopaminérgicos permite el control de la sintomatología positiva con un perfil de tolerabilidad favorable.
- Es también antagonista de receptores histaminérgicos H_1 , baja afinidad por receptores α_1 adrenérgicos y colinérgicos.

Farmacocinética

Absorción	Se desconoce la biodisponibilidad total, buena absorción 94-97%
Unión a proteínas plasmáticas	97%
Metabolismo hepático	CYP3A4 y en menor medida CYP2D6
Semivida de eliminación	48-96 h (hasta 21 días los metabolitos activos)

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos.

Posología

- Iniciar con 1,5 mg/día, se puede aumentar la dosis lentamente con incrementos de 1,5 mg hasta dosis máxima de 6 mg/día.
- Personas de edad avanzada datos limitados, utilizar con precaución.
- Insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve moderada. No usar en insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática: no requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve moderada. No usar en insuficiencia hepática grave.

Perfil de efectos adversos

- El efecto adverso más frecuente es acatisia y también produce aumento de peso significativo.
- Sus efectos adversos son dosis dependientes, lo que se sugiere que puede ser consecuencia de la acumulación de su metabolito activo de larga vida media.
- Especialmente al inicio del tratamiento puede inducir hipotensión ortostática y síncope.
- No se asocia a prolongación del intervalo QT ni hiperprolactinemia.
- Se han descrito alteraciones oculares, como visión borrosa, irritación ocular, trastornos en la acomodación, etc.

CLOTIAPINA

Mecanismo de acción

- Presenta una alta afinidad por los receptores D₂ y 5-HT_{2A} y también posee actividad adrenolítica, anticolinérgica y antihistamínica.
- Inicialmente, la clotiapina produce sedación, reduce el nivel de la actividad psicomotora y regula el sueño; consecuentemente, alivia la ansiedad y la tensión, efectos antipsicóticos y ayuda al paciente a reestablecer contacto con su entorno.

Farmacocinética

Absorción	Absorción rápida (1h)
Unión a proteínas plasmáticas	Unión significativa a proteínas plasmáticas
Metabolismo hepático	Intenso metabolismo hepático
Semivida de eliminación	4-7 h

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Esquizofrenia	100-200 mg en 2-3 tomas	20-160 mg en 2-3 tomas	360 mg en dosis divididas

- Una vez que mejoran los síntomas la dosis se reduce lentamente hasta la dosis de mantenimiento.
- Personas de edad avanzada: iniciar con dosis más bajas e incrementarlas gradualmente monitorizando la tensión arterial.
- Insuficiencia renal: no existen estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. Los metabolitos se excretan por la orina por lo que no puede excluirse un incremento del riesgo de efectos secundarios debido a la acumulación de metabolitos en pacientes con insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática: no existen estudios de farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, dado que clotiapina sufre un intenso metabolismo, su aclaramiento puede verse reducido en pacientes con disfunción hepática. No puede descartarse un riesgo aumentado de efectos secundarios.

Perfil de efectos adversos

- Puede desequilibrar la homeostasis de la glucosa, produce aumento de peso.
- Puede potenciar reacciones extrapiramidales como parkinsonismo, distonía, rigidez y acatisia.
- Produce somnolencia e hipotensión ortostática. Se recomienda controlar la tensión arterial en >65 años.
- Existe riesgo de prolongación del intervalo QT.
- Puede provocar aumento en los niveles de prolactina.
- Debido a su efecto anticolinérgico se debe prestar especial atención en el caso de pacientes que presenten hipertrofia prostática, glaucoma de ángulo estrecho y atonía intestinal.

CLOZAPINA

Mecanismo de acción

- Antagonista débil de receptores de dopamina D₁, D₂, D₃ y D₅, pero efecto antagonista potente de receptores D₄ y 5-HT_{2A} de serotonina.
- Potente efecto antiadrenérgico, antihistaminérgico y anticolinérgico.
- Produce una rápida y notable sedación y un potente efecto antipsicótico en pacientes esquizofrénicos resistentes a otros tratamientos.
- Es el único antipsicótico que ha demostrado ser más eficaz que el resto, pero queda reservado para casos de esquizofrenia resistente debido al mayor riesgo de efectos adversos graves como agranulocitosis.

Farmacocinética

Absorción	50-60%
Unión a proteínas plasmáticas	95%
Metabolismo hepático	CYP1A2 y en menor medida por el CYP3A4, 2D6 y 2C19
Semivida de eliminación	12 h

- **IMPORTANTE:** En fumadores los niveles plasmáticos de clozapina son menores que en no fumadores, ya que el humo del tabaco actúa como potente inductor del CYP1A2. Hay que tenerlo en cuenta cuando el paciente deja de fumar, es esperable un incremento de los niveles plasmáticos de clozapina y por tanto vigilar sintomatología y ajustar las dosis.

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia resistente y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos.
- Trastornos psicóticos en el curso de la enfermedad de Parkinson en los que haya fallado el tratamiento estándar.

Posología

El inicio del tratamiento con clozapina se restringirá a aquellos pacientes con recuento leucocitario > 3.500/mm³ y un recuento absoluto de neutrófilos > 2.000/mm³ dentro de los límites normales estandarizado.

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Esquizofrenia resistente	Día 1: 12,5 mg 1 ó 2 veces/día Día 2: 25 mg 1 ó 2 veces /día hasta 300 mg en 2-3 semana	200-400 mg en dosis divididas	900 mg/día Dosis > 450 mg aumentan el riesgo de convulsiones
Psicosis enfermedad de Parkinson	12,5 mg por la noche 50 mg no antes de la 2ª semana	25-37,5 mg	50 mg/día 100 mg/día no debe excederse nunca

- Personas de edad avanzada: iniciar con dosis 12,5 mg y restringir incrementos de dosis a 25 mg/día.
- Insuficiencia hepática: utilizar con precaución. Monitorizar la función hepática.
- El tratamiento ha de suspenderse inmediatamente en caso de neutropenia o agranulocitosis. Estos pacientes no deben ser reexpuestos a tratamiento con clozapina.

Perfil de efectos adversos

- Riesgo de agranulocitosis que puede ser grave. Es necesario un recuento leucocitario antes de iniciar el tratamiento y se recomienda realizar regularmente recuentos leucocitarios y recuentos absolutos de neutrófilos:
 - Semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y al menos una vez cada 4 semanas durante el tiempo que continúe el tratamiento.
 - Los controles han de continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa del mismo.
 - Debe suspenderse el tratamiento cuando el recuento leucocitario es inferior a $3.000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de $1.500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$).
- Alteraciones cardíacas: se han descritos casos de miocarditis, cardiomiopatía en pacientes tratados con clozapina, se recomienda seguimiento estrecho e interrumpir el tratamiento en caso de sospecha de miocarditis o cardiomiopatía; los pacientes con miocarditis o cardiomiopatía inducidas por clozapina no deben ser reexpuestos a clozapina. Cierta riesgo de prolongación del intervalo QT.
- Elevada incidencia de somnolencia, hipotensión ortostática y síndrome metabólico y potente efecto anticolinérgico.
- Disminuye el umbral convulsivo, aumenta el riesgo de crisis epilépticas. Este riesgo es mayor con dosis > 450 mg.
- Baja incidencia de reacciones extrapiramidales: es una buena alternativa en pacientes con enfermedad de Parkinson.

LURASIDONA

Mecanismo de acción

- Antagonista de receptores de dopamina D₂ y de serotonina 5-HT_{2A} y 5-HT₇.
- Agonista parcial de receptores de serotonina 5-HT_{1A}.
- Bloquea receptores α₂ adrenérgicos.
- No se une a receptores muscarínicos ni de histamina.

Farmacocinética

Absorción	La absorción aumenta al tomarla junto con alimentos
Unión a proteínas plasmáticas	99%
Metabolismo hepático	CYP3A4
Semivida de eliminación	20-40 h

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes a partir de 13 años.

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Administrarlo con alimentos (cuando se toma en ayunas la absorción es menor).	37 mg /24 h.	37-148 mg/24 h.	37-148 mg/24 h.

- Ajustar la dosis en caso de Insuficiencia renal moderada e insuficiencia hepática moderada.
- Se recomienda una dosis inicial de 18,5 mg, y la dosis máxima de lurasidona en combinación con inhibidores moderados de CYP3A4 no debe superar los 74 mg una vez al día. En combinación con inductores leves o moderados de CYP3A4 puede ser necesario ajustar la dosis de lurasidona. Está contraindicada su utilización concomitante con inhibidores e inductores potentes de CYP3A4.

Perfil de efectos adversos

- Alta incidencia de acatisia, somnolencia y mareos.
- Baja incidencia de aumento de peso y síndrome metabólico, e hiperprolactinemia.
- No se asocia con prolongación del intervalo QT.
- No se une a receptores muscarínicos por lo que no produce efectos anticolinérgicos.

OLANZAPINA

Mecanismo de acción

- Antagonista de receptores de serotonina 5-HT_{2A} y en menor medida de receptores D₂ de dopamina.
- Parece reducir la actividad dopaminérgica en vías mesolímbicas y en menor medida en las nigroestriadas por lo que presenta menos efectos extrapiramidales que otros antipsicóticos.
- Antagoniza receptores α_1 adrenérgicos e histaminérgicos y en menor medida receptores muscarínicos y presenta baja afinidad por receptores α_2 adrenérgicos.

Farmacocinética

Absorción	Buena absorción oral
Unión a proteínas plasmáticas	93%
Metabolismo hepático	CYP1A2, CYP2D6
Semivida de eliminación	33-51 h

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos.
- Tratamiento de episodios de manía, así como para la prevención de recaídas en trastorno bipolar.

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Esquizofrenia resistente	10 mg/24 h	5-20 mg/24 h	20 mg/24 h
Episodio maniaco	15 mg/24 h	5-20 mg/24 h	20 mg/24 h
Prevención de recaídas	10 mg/24 h	5-20 mg/24 h	20 mg/24 h

- Se recomienda ajuste de dosis en insuficiencia renal y hepática moderada.
- Los niveles plasmáticos pueden estar disminuidos en pacientes fumadores por el efecto inhibitor potente del humo del tabaco sobre el CYP1A2. Si se cesa el hábito tabáquico es esperable un incremento en los niveles plasmáticos de olanzapina.

Perfil de efectos adversos

- Los efectos más frecuentes son aumento de peso, intolerancia a la glucosa, dislipemia y sedación.
- Puede producir hiperprolactinemia y prolongación del intervalo QT.
- Baja incidencia de distonía y discinesia tardía.
- En general, produce efectos anticolinérgicos transitorios y leves.

PALIPERIDONA

Mecanismo de acción

- Metabolito activo de la risperidona.
- Antagonista de receptores de dopamina D₂ y de serotonina 5-HT_{2A}.
- Antagoniza receptores α_1 adrenérgicos y en menor medida histaminérgicos H₁ y α_2 adrenérgicos.
- No se une a receptores colinérgicos.

Farmacocinética

Absorción	Biodisponibilidad 28%
Unión a proteínas plasmáticas	74%
Metabolismo hepático	Apenas presenta metabolismo hepático
Semivida de eliminación	23 h

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes a partir de 15 años.
- Tratamiento del trastorno esquizoafectivo en adultos.

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Adultos	6 mg/mañana No es necesario ajuste inicial de dosis	3-12 mg/mañana	12 mg/mañana
Adolescentes > 15 años	3 mg/mañana	<51 kg: 3-6 mg >51 kg: 3-12 mg	<51 kg: 6 mg >51 kg: 12 mg

- No se debe triturar ni aplastar. Tragar entero. El principio activo está contenido en una cubierta no absorbible diseñada para liberar el fármaco de forma controlada.
- Tomarlo siempre en ayunas o siempre con el desayuno.
- Insuficiencia renal: iniciar la dosis con 3 mg/día, se puede aumentar a 6 mg en función de tolerabilidad. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina por debajo de 10 ml/minuto.
- Insuficiencia hepática: no requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve y moderada. No se ha estudiado en insuficiencia hepática grave.

Perfil de efectos adversos

- Alta incidencia de aumento en los niveles de prolactina.
- Puede producir reacciones extrapiramidales, aumento de peso, hipertrigliceridemia e hipotensión ortostática.

QUETIAPINA

Mecanismo de acción

- Antagonista de receptores de serotonina 5-HT_{2A} y en menor medida de receptores D₂ de dopamina.
- Parece reducir la actividad dopaminérgica en vías mesolímbicas y en menor medida en las nigroestriadas por lo que presenta menos efectos extrapiramidales que otros antipsicóticos antagonistas dopaminérgicos.
- Antagoniza receptores α_1 adrenérgicos e histaminérgicos, en menor medida receptores muscarínicos y baja afinidad por receptores α_2 adrenérgicos.

Farmacocinética

Absorción	Buena absorción oral, intenso efecto de primer paso
Unión a proteínas plasmáticas	83%
Metabolismo hepático	CYP3A4
Semivida de eliminación	7-12 h

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia.
- Tratamiento de los episodios maníacos y depresivos del trastorno bipolar.
- Tratamiento de las recurrencias de episodios maníacos y depresivos del trastorno bipolar.
- Quetiapina de liberación prolongada también tiene indicación en el tratamiento adicional del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) que no ha tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia.

QUETIAPINA DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Esquizofrenia	Día 1: 50 mg Día 2: 100 mg Día 3: 200 mg Día 4: 300 mg	300 – 450 mg/día se puede incrementar hasta 750 mg / día	800 mg/día
Episodios maníacos trastorno bipolar	Día 1: 100 mg Día 2: 200 mg Día 3: 300 mg Día 4: 400 mg	200-800 mg/día	800 mg/día
Episodios depresivos trastorno bipolar	Día 1: 50 mg Día 2: 100 mg Día 3: 200 mg Día 4: 300 mg	300 mg /día	600 mg/día
Prevención de recurrencias del trastorno bipolar	- Continuar con la misma dosis que en el episodio agudo. - Dosis recomendadas 300-800 mg/día.		

QUETIAPINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Esquizofrenia y Episodios maníacos trastorno bipolar	Día 1: 300 mg Día 2: 600 mg	600 mg	800 mg/día
Episodios depresivos trastorno bipolar	Día 1: 50 mg Día 2: 100 mg Día 3: 200 mg Día 4: 300 mg	300 mg /día	600 mg/día
Episodios depresivos en TDM	Días 1 y 2: 50mg Días 3 y 4: 150 mg	150-300 mg	300 mg/día
Prevención de recurrencias del trastorno bipolar	- Continuar con la misma dosis que en el episodio agudo. - Dosis recomendadas 300-800 mg/día.		

- En insuficiencia renal no se requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática: iniciar con 25 mg al día ir aumentando la dosis en función de la tolerabilidad.

Perfil de efectos adversos

- Antipsicótico muy sedante.
- Produce alteraciones en los niveles de triglicéridos, anomalías en el metabolismo de la glucosa y aumento de peso.
- Poca incidencia de reacciones extrapiramidales, puede ser una alternativa cuando se necesite utilizar en personas con enfermedad de Parkinson.
- Se asocia con hipotensión ortostática y prolongación del intervalo QT especialmente a dosis altas o en combinación con otros fármacos.

RISPERIDONA

Mecanismo de acción

- Antagonista de receptores de dopamina D_2 y de serotonina $5-HT_{2A}$.
- Antagoniza receptores α_1 adrenérgicos y en menor medida histaminérgicos H_1 y α_2 adrenérgicos.
- No se une a receptores colinérgicos.

Farmacocinética

Absorción	Buena absorción oral, intenso efecto de primer paso
Unión a proteínas plasmáticas	88%
Metabolismo hepático	CYP2D6
Semivida de eliminación	3 horas; 9-OH-risperidona: 24 h

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia.
- Tratamiento de los episodios maníacos del trastorno bipolar.
- Tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente que puede aparecer en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave.
- Tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en trastornos de la conducta en niños de 5 años en adelante y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental.

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Esquizofrenia	2 mg/día	4-6 mg/día	16 mg/día
Episodios maníacos trastorno bipolar	2 mg/día	1-6 mg/día	6 mg/día
Agresividad persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer	0,25 mg/12 h	0,50 mg/12 h	1 mg/12 h
Trastornos de la conducta en niños y adolescentes	>50kg: 0,5 mg/24h <51kg: 0,25 mg/24h	>50kg: 1 mg/24h <51kg: 0,5 mg/24h	>50kg: 1,5 mg/24h <51kg: 0,75 mg/24h

- Tanto en insuficiencia renal como en insuficiencia hepática las dosis deben reducirse a la mitad y el ajuste de dosis debe ser más lento.
- Personas de edad avanzada: se recomienda una dosis inicial de 0,5 mg dos veces al día. Esta dosis puede individualizarse en incrementos de 0,5 mg, 2 veces al día, hasta 1 a 2 mg, dos veces al día.

Perfil de efectos adversos

- Alta capacidad de aumentar los niveles de prolactina.
- Produce reacciones extrapiramidales mayores a dosis más altas.
- Apenas produce efectos anticolinérgicos.
- Se asocia con aumento de peso y prolongación del intervalo QT.

SERTINDOL

Mecanismo de acción

- Antagonista de receptores de dopamina D₂ y de serotonina 5-HT_{2A}.
- Antagoniza receptores α₁ adrenérgicos.
- Carece de actividad sobre receptores muscarínicos y antihistamínicos H₁.

Farmacocinética

Absorción	Biodisponibilidad oral 75%
Unión a proteínas plasmáticas	99,5%
Metabolismo hepático	Extenso. CYP3A4, CYP2D6
Semivida de eliminación	3 días. Acción muy prolongada

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia.
- Debido a los problemas de seguridad cardiovascular sólo debe usarse en pacientes intolerantes como mínimo a otro fármaco antipsicótico.
- No debe utilizarse en situaciones de urgencia para el alivio rápido en pacientes con sintomatología aguda.

Posología

Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
4 mg/24 h	12-20 mg/24 h	20 mg/24 h Solo en casos excepcionales podría aumentar la dosis a 24 mg/día

- Personas de edad avanzada: ajuste de dosis más lento y menores dosis de mantenimiento.
- Insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática: ajuste de dosis más lento y menores dosis de mantenimiento.

Antes de iniciar el tratamiento con sertindol, deben determinarse las concentraciones séricas basales de potasio y magnesio en pacientes con riesgo de alteraciones electrolíticas significativas y corregirse si estuviesen alteradas. Se recomienda la monitorización del potasio sérico en pacientes que experimenten vómitos, diarrea, tratamiento con diuréticos no ahorradores de potasio u otras alteraciones de los electrolitos.

Perfil de efectos adversos

- Prolonga el intervalo QT en mayor proporción que otros antipsicóticos. Se recomienda hacer un electrocardiograma antes y durante el tratamiento con sertindol.
- Contraindicado con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT, así como con inhibidores del CYP3A4 y 2D6.
- Ausencia de efectos sedantes y anticolinérgicos.
- Riesgo de hipotensión ortostática, mayor con dosis iniciales elevadas o incrementos rápidos de dosis.
- No produce hiperprolactinemia significativa.

ZIPRASIDONA

Mecanismo de acción

- Antagonista de receptores de dopamina D_2 y de serotonina $5-HT_{2A}$ con una afinidad ocho veces superior a receptores $5-HT_{2A}$ que D_2 .
- Bloquea receptores $5-HT_{1D}$ y $5-HT_{2C}$ de serotonina, α_1 adrenérgicos y H_1 de histamina
- Agonista de receptores $5-HT_{1A}$.
- Inhibidor moderado de la recaptación de serotonina y noradrenalina.
- Carece de efectos anticolinérgicos.

Farmacocinética

Absorción	50-60% Aumenta al 100% en presencia de alimentos.
Unión a proteínas plasmáticas	99%
Metabolismo hepático	Principalmente por el CYP3A4, algo por CYP1A2
Semivida de eliminación	6,6 h

Indicaciones

- Tratamiento de la esquizofrenia en adultos.
- Tratamiento episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar en adultos y niños a partir de los 10 años.

Posología

Posología	Dosis inicio	Dosis mantenimiento	Dosis máxima
Adultos	40 mg/12h	Una vez controlada la crisis aguda se reducirá hasta a dosis mínima eficaz	80 mg/12h
Niños	20 mg/12 h <45 kg: ajustar hasta 30-40 mg/12 h en 1-2 semanas >45kg: ajustar a 60-80 mg/12 h en 1-2 semanas	<45kg: 20-40 mg/12 h. >45 kg: 40-80 mg/12 h.	<45 Kg: 40 mg/12 h. >45 Kg: 80 mg/12 h.

- Insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia hepática: dosis menores en función de respuesta y tolerabilidad.
- Tomar siempre con alimentos para aumentar la absorción.

Perfil de efectos adversos

- Riesgo alto de prolongación del intervalo QT.
- Efecto hipotensor débil y baja somnolencia.
- Carece casi por completo de efectos anticolinérgicos.
- Produce pocos efectos extrapiramidales debido a la actividad agonista $5-HT_{1A}$.
- No produce aumento de peso y la incidencia de síndrome metabólico es baja.

05

DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS INYECTABLES

04. DESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS ANTIPSICÓTICOS INYECTABLES

A. INYECTABLES PARA EL MANEJO AGUDO

• Tabla 1. Antipsicóticos inyectables para tratamiento rápido de la agitación y alteraciones conductuales en esquizofrenia.

Antipsicótico	Posología	Observaciones
Clorpromazina (Largatil® 5 mg/ml ampollas solución inyectable 5 ml)	IM: 25-50 mg varias veces al día Dmax: 150 mg/día Niños de 1-5 años: 1mg/Kg/día. A partir de esa edad, 1/3 o ½ dosis adulto	IM: administrar profundamente en el músculo. Irritante a nivel superficial IV: preferiblemente en perfusión para minimizar reacciones locales
Levomepromazina (Sinogan® 25 mg/ml ampolla solución inyectable 1 ml)	IM: 25 mg 3-4 veces al día Dmax: 200 mg/día	Riesgo de hipotensión, mareos y desmayos
Haloperidol (Haloperidol EFG® 5 mg/ml ampolla solución inyectable 1 ml)	IM: 5 mg, se puede repetir la dosis cada hora Dosis máxima 20 mg En el tratamiento urgente del síndrome confusional y de la Corea de Huntington la dosis máxima es 10 mg	
Zuclopentixol (Clopixol acufase® 50 mg/ml ampolla solución inyectable 1 ml)	IM: 50-150 mg; repetir c/2-3 días. La dosis máxima acumulada durante un ciclo de tratamiento no debe superar 400 mg Duración máxima de tratamiento 2 semanas >65 años: dosis máxima 100 mg	Glúteo. No administrar volumen > 2 ml en el mismo punto de inyección
Aripiprazol (Abilify® 7,5 mg/ml 1 vial solución inyectable 1,3 ml)	IM: 9,75 mg; se puede repetir en 2 h Rango de dosis 5,25-15 mg Dosis máxima: 30 mg/día o 3 administraciones/día	Glúteo o deltoides.
Olanzapina (Zyprexa® 10 mg vial polvo para solución inyectable)	IM 10 mg; se puede repetir en 2 h No administrar más de 3 inyecciones/día Dosis máxima 20 mg/día Duración máx. 3 días consecutivos	No administrar vía SC ni IV

Antipsicótico

Ziprasidona
(Zeldox® vial polvo para
solución inyectable)

Posología

IM: 10 mg/2h
Dmax: 40 mg/día
Duración máxima 3 días
consecutivos
No recomendado en niños
ni >65 años

Observaciones

No administrar vía IV

B. INYECTABLES DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Las formas inyectables de liberación prolongada son una buena alternativa en caso de personas con esquizofrenia, previamente estabilizados con la medicación oral, en los que la administración intramuscular de liberación prolongada les resulte de mayor comodidad o en los que la adherencia a la medicación suponga un problema con el consiguiente riesgo de recaídas.

ZUCLOPENTIXOL

Clopixol depot® 200 mg/ml ampolla solución inyectable 1 ml.

Formulación: esterificación con ácido decanoico, sustancia altamente lipófila.

Indicación:

Tratamiento de la esquizofrenia crónica y subcrónica especialmente en pacientes en los que existe dificultad de establecer un cumplimiento por vía oral.

Posología:

IM: 200-400 mg cada 2-4 semanas en glúteo.

Volúmenes mayores a 2 ml debe administrarse en puntos de inyección diferentes.

Equivalencias para el cambio:

Dosis zuclopentixol decanoato = mg/día vía oral x8 cada 2 semanas.

mg/día vía oral x16 cada 4 semanas.

Observaciones:

- Se puede mezclar en la misma jeringa con zuclopentixol acetato.
- La concentración máxima se alcanza a los 3-7 días.
- Vida media estimada: 3 semanas.
- No se recomienda su uso en niños.
- En personas de edad avanzada usar el rango de dosis más bajo.
- Usar con precaución en insuficiencia hepática reducida.

ARIPIPRAZOL

Formulaciones

Nombre comercial	Dosis	Formulación	Frecuencia de administración
Abilify Maintena®	300 mg 400 mg	Polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada	Mensual
Abilify Maintena®	720 mg 960 mg	Suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada	Cada dos meses

Indicación:

Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol.

Formulaciones:

- Administración mensual (Abilify Maintena® 400 mg y 300 mg).
- Administración cada dos meses (Abilify Maintena® 960 mg y 720 mg jeringa precargada).

Posología

	Aripiprazol liberación prolongada administración cada mes	Aripiprazol liberación prolongada administración cada dos meses
Transición desde aripiprazol ILP mensual	No aplica	La pauta posológica inicial general recomendada al hacer la transición desde aripiprazol ILP 400 mg una vez al mes es aripiprazol ILP 960 mg no antes de 26 días después de la inyección anterior de aripiprazol ILP 400 mg.
Pauta de inicio con 2 inyecciones	Día 1: administrar una inyección IM de aripiprazol ILP 400 mg, junto a otra inyección de 400 mg en un lugar de administración diferente y una dosis de 20 mg de aripiprazol oral.	Día 1: administrar una inyección IM de aripiprazol ILP 960 mg, junto a otra inyección de 400 mg en un lugar de administración diferente y una dosis de 20 mg de aripiprazol oral.
Pauta de inicio con 1 inyección	Día 1: administrar una inyección IM de aripiprazol ILP 400 mg y mantener entre 10 y 20 mg de aripiprazol oral durante 14 días.	Día 1: administrar una inyección IM de aripiprazol ILP 960 mg y mantener entre 10 y 20 mg de aripiprazol oral durante 14 días.
Observaciones	- Iniciar tras haber comprobado previamente tolerabilidad a aripiprazol. - No administrar por vía IV ni SC. - No se ha establecido la eficacia y seguridad en <18 años ni >65 años. - En insuficiencia hepática grave se recomienda la formulación oral.	

Posología

	Aripiprazol liberación prolongada administración cada mes	Aripiprazol liberación prolongada administración cada dos meses
	*No administrar aripiprazol inyectable antes de 26 días de la anterior inyección *Administrar en glúteo o deltoides Metabolizadores lentos de la CYP2D6: 300 mg mensual.	*No administrar aripiprazol inyectable antes de 56 días de la anterior inyección. *Se puede recibir la inyección entre 2 semanas antes y 2 semanas después de la dosis programada. *Administración exclusiva en glúteo Metabolizadores lentos de la CYP2D6: 720 mg c/2 meses. Si hay reacciones adversas con la dosis de aripiprazol ILP 960 mg, debe considerarse la reducción a aripiprazol ILP 720 mg una vez cada dos meses.

OLANZAPINA

(Zyphadera® polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada)

Formulaciones

Nombre comercial	Dosis	Formulación	Frecuencia de administración
Zyphadera®	210 mg	Polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada	Cada 2 semanas
	300 mg		Cada 2 ó 4 semanas
	405 mg		Cada 4 semanas

Indicación:

Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con esquizofrenia suficientemente estabilizados con olanzapina oral.

Posología

Dosis diana de olanzapina oral	Dosis inicial recomendada de Zypadhera	Dosis de mantenimiento después de 2 meses de tratamiento con Zypadhera
10 mg/día	210 mg/2 semanas o 405 mg/4 semanas	150 mg/2 semanas o 300 mg/4 semanas
15 mg/día	300 mg/2 semanas	210 mg/2 semanas o 405 mg/4 semanas
20 mg/día	300 mg/2 semanas	300 mg/2 semanas

Observaciones:

- Es un medicamento de uso hospitalario.
- Administración vía IM profunda en glúteo.
- Después de cada inyección, deben permanecer bajo supervisión por parte de personal debidamente cualificado en centros sanitarios durante al menos 3 horas para detectar signos y síntomas indicativos de una sobredosis de olanzapina. Inmediatamente antes de abandonar el centro sanitario, se debe confirmar que el paciente esté alerta, orientado y que no presente ningún signo o síntoma de sobredosis.
- No indicado en <18 años ni >75 años.
- En insuficiencia renal o hepática se debe considerar una dosis de inicio más baja.

PALMITATO DE PALIPERIDONA

Formulaciones

Nombre comercial	Dosis	Formulación	Frecuencia de administración
Baceq®	75 mg 100 mg 150 mg	Suspensión inyectable de liberación prolongada en jeringa precargada	Mensual
Niapelf® Palmeux® Xeplion®	50 mg 75 mg 100 mg 150 mg		Mensual
Paliperidona Teva®	100 mg 150 mg		Mensual
Trevicta®	175 mg 263 mg 350 mg 525 mg		Cada 3 meses.
Byannli®	700 mg 1.000 mg		Cada 6 meses

Indicación:

Tratamiento de mantenimiento de esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con paliperidona o risperidona. En determinados pacientes, puede ser utilizado sin necesidad de estabilización oral si los síntomas psicóticos son leves o moderados y es necesario un tratamiento con un inyectable de acción prolongada.

Formulaciones:

- Administración cada mes (Xeplion® 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, Palmeux®, Baceq®, Teva®, Niapelf®).
- Administración cada 3 meses (Trevicta® 175 mg, 263 mg, 350 mg, 525 mg).
- Administración cada 6 meses (Byannli® 700 mg, 1.000 mg).

Posología

Paliperidona liberación prolongada administración cada mes	Paliperidona liberación prolongada administración cada 3 meses	Paliperidona liberación prolongada administración cada 6 meses
Día 1: 150 mg paliperidona IM Día 8: 100 mg paliperidona IM Ambas en deltoides Se continuará con inyecciones mensuales en glúteo o deltoides Dosis máxima 150 mg	Iniciar en la siguiente dosis de palmitato de paliperidona programada Se puede recibir la inyección entre 2 semanas antes y 2 semanas después de la dosis programada	Iniciar en la siguiente dosis de palmitato de paliperidona programada
Equivalencias Paliperidona oral → paliperidona IM 3 mg = 50 mg 6 mg = 75 mg 9 mg = 100 mg 12 mg = 150 mg	Equivalencia de dosis Paliperidona mensual → trimestral 50 mg = 175 mg 75 mg = 263 mg 100 mg = 350 mg 150 mg = 525 mg	Equivalencia de dosis Paliperidona mensual → semestral 100 mg = 700 mg 150 mg = 1.000 mg Paliperidona trimestral → semestral 350 mg = 700 mg 525 mg = 1.000 mg
Iniciar tras haber comprobado previamente tolerancia a paliperidona o risperidona oral	Iniciar en pacientes adecuadamente tratados con paliperidona mensual de liberación prolongada durante al menos 4 meses	Iniciar en pacientes adecuadamente tratados con paliperidona mensual o trimestral de liberación prolongada durante al menos 4 meses

No se ha establecido la eficacia y seguridad en <18 años ni >65 años.

No recomendado en insuficiencia renal moderada o grave.

RISPERIDONA

Formulaciones

Nombre comercial	Dosis	Formulación	Frecuencia de administración
Risperdal Consta® Risperidona Teva®	25 mg 37,5 mg 50 mg	Polvo y disolvente para suspensión de liberación prolongada	Cada 2 semanas
Okedi®	75 mg 100 mg		Mensual

Indicación:

Tratamiento de mantenimiento de esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con risperidona oral.

Formulaciones:

- Administración cada 2 semanas (Risperdal Consta® 25 mg, 37,5 mg, 50 mg; Risperidona Teva).
- Administración cada 28 días (Okedi® 75 mg, 100 mg).

Posología

Risperidona de liberación prolongada cada 14 días	Risperidona de liberación prolongada cada 28 días
*Personas que toman risperidona oral dosis de 4 mg o menores iniciar con 25 mg c/2 semanas *Personas que toman risperidona oral dosis > 4 mg iniciar con 37,5 mg c/2 semanas *Mantener risperidona oral durante 3 semanas *Dosis máxima 50 mg c/2 semanas	*Personas que toman risperidona oral dosis de 3 mg o menores iniciar con 75 mg c/28 días *Personas que toman risperidona oral dosis 4 mg o mayores iniciar con 100 mg c/28 días *No se necesita dosis de carga ni dosis complementaria de risperidona oral
No administrar vía IV ni SC La liberación comienza a las 3 semanas de la administración y se mantiene de 4-6 semanas	Equivalencia de dosis Risperidona quincenal → mensual 37,5 mg = 75 mg 50 mg = 100 mg
-No se ha establecido la eficacia y seguridad en <18 años. -Personas de edad avanzada, insuficiencia renal o hepática: 25 mg/2 semanas.	-No se ha establecido la eficacia y seguridad en <18 años ni >65 años. - No se recomienda en insuficiencia renal moderada o grave. - Usar con precaución en insuficiencia hepática.

06

UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS INYECTABLES DE LIBERACIÓN PROLONGADA (ILP) EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

02. UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS INYECTABLES DE LIBERACIÓN PROLONGADA (ILP) EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los fármacos antipsicóticos son un componente fundamental en el tratamiento de la esquizofrenia.

La tasa de abandono del tratamiento antipsicótico oral durante el primer año después de un primer episodio varía entre el 26 % y el 74 % (en el ensayo clínico Clinical Antipsychotic Trials for Intervention Effectiveness -CATIE llegó al 74 %) (Lieberman et al., 2005).

La causa más frecuente de recaídas es la falta de adherencia a la medicación (Emsley et al., 2013). Con cada recaída se produce un mayor deterioro clínico y funcional, mayores tasas de ingresos hospitalarios, mayor resistencia a antipsicóticos y aumenta el periodo para alcanzar la recuperación (Rubio et al., 2020).

Es por todo ello que la adherencia al tratamiento es un aspecto crucial en el manejo de este trastorno mental.

Los antipsicóticos ILP - comúnmente llamados depot o LAI por sus siglas en inglés "long acting injectable"- se utilizan desde la década de los años sesenta del siglo XX para mejorar la adherencia terapéutica en las personas con esquizofrenia.

La utilización de antipsicóticos ILP permite una menor frecuencia de dosificación al proporcionar pautas de administración quincenales, mensuales, cada dos meses, trimestrales e incluso semestrales. Además, presentan un mejor perfil farmacocinético al evitar efecto de primer paso y mantener concentraciones plasmáticas más estables. Otra ventaja de los antipsicóticos ILP es que, al liberarse gradualmente durante varias semanas, se asegura la presencia de dosis eficaces en el organismo durante un tiempo más largo que con las formulaciones orales, minimizando el riesgo de recaída a pesar de omitir alguna dosis.

En la literatura encontramos diversos estudios y metaanálisis en los que los antipsicóticos ILP se asocian con una mejor adherencia a la medicación y un beneficio clínico significativo (reducción de recaídas, ingresos hospitalarios, visitas a urgencias y hospitalizaciones) en comparación con los antipsicóticos orales (Haddad & Correll, 2023)(Wei et al., 2022.) Sin embargo, hay otros estudios que no han logrado demostrar estas diferencias o que han demostrado que el efecto es significativo sólo en aquellas personas que no cumplen la pauta de tratamiento antipsicótico (Winter-van Rossum et al., 2023) (Boyer et al., 2023). Mientras que los estudios observacionales sugieren la superioridad de los antipsicóticos ILP sobre los antipsicóticos orales, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), de mayor rigor metodológico pero con menor validez externa, no han demostrado consistentemente tal diferencia. Algunos autores (Kane

et al., 2013) (Kirson et al., 2013) sugieren que esta discrepancia está relacionada con el diseño de estudio. En condiciones de investigación estrictamente controladas como en los ECAs, ambos grupos (oral versus antipsicóticos ILP) tienden a cumplir mejor con el tratamiento que en la práctica clínica, y esto podría minimizar las diferencias entre ellos.

A pesar de estas controversias, la evidencia disponible sugiere que los antipsicóticos ILP son una opción terapéutica que se asocia con mayor adherencia al tratamiento farmacológico (Bernardo M et al. 2017; fig. 1) y con menores tasas de recaídas (Tiihonen J et al., 2017). Este efecto se mantiene: las personas con esquizofrenia estabilizadas con antipsicóticos ILP tienen un riesgo de recaída 3,5 veces menor una vez abandonado el tratamiento que las personas estabilizadas con antipsicóticos orales (Schoresanitis et al., 2022). Ello se traduce en mejores resultados en salud. No obstante, deben estar asociados a estrategias o intervenciones psicoterapéuticas, psicoeducativas y motivacionales, con una coordinación multidisciplinar que facilite su integración social, dentro de un modelo de decisiones compartidas en el que se tenga en cuenta, además de la clínica, las preferencias y valores individuales de las personas con esquizofrenia.

UTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS ILP EN ESQUIZOFRENIA

La principal indicación de los antipsicóticos ILP es la utilización como tratamiento de mantenimiento a largo plazo en personas con esquizofrenia y sintomatología estable, como se indica en sus fichas técnicas, con objeto de prevenir recaídas y hospitalizaciones. Sin embargo, con el paso de los años ha aumentado el conocimiento sobre estos medicamentos y también la evidencia científica disponible, por lo que hemos podido observar cómo su uso se ha ido extendiendo a otras situaciones clínicas. Es trascendental, por tanto, conocer en qué situaciones pueden utilizarse y qué datos disponemos de eficacia y seguridad para evaluar la idoneidad de su utilización y asegurar un uso óptimo.

Una revisión sistemática, publicada en 2022 de recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC) en cuanto al uso de antipsicóticos en esquizofrenia, tras analizar 19 GPC, encontró que catorce de ellas incluían recomendaciones de utilización de antipsicóticos ILP como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en personas no adherentes a la medicación, doce consideraban como criterio de selección la preferencia del paciente y cinco de ellas incluían su utilización en personas con primeros episodios psicóticos (Correll et al., 2022).

Es frecuente en la práctica clínica habitual, la utilización de antipsicóticos ILP en personas con primer episodio psicótico, así como en unidades de hospitalización de psiquiatría, además de como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia.

- **PERSONAS CON PRIMER EPISODIO PSICÓTICO**

Las fases tempranas de la esquizofrenia (primeros 2-5 años) son esenciales en el pronóstico clínico, tanto sintomático como funcional. Por ello, la prevención de recaídas es especialmente importante en esta etapa (Landolt et al., 2016; Starzer et al., 2023).

El riesgo de abandono del tratamiento (especialmente el farmacológico) tras la resolución de un primer episodio es elevado (un 40-50% en el primer año) (Üçok & Kara, 2020). Los antipsicóticos ILP pueden tener un papel importante en esta etapa, pues su uso se asocia con un menor riesgo de recaídas y hospitalizaciones, mejorando así el pronóstico en esta población (Abdel-Baki et al., 2020).

- **PERSONAS INGRESADAS EN UNIDADES DE HOSPITALIZACIÓN DE PSIQUIATRÍA**

Cada vez es más frecuente iniciar un tratamiento antipsicótico con formulaciones ILP durante la hospitalización tras la estabilización posterior a una descompensación psicótica. Las principales causas para ello son que muchos de estos ingresos se deben a un abandono previo de la medicación, por lo que la utilización de antipsicóticos ILP aumenta la probabilidad de cumplimiento del tratamiento al alta hospitalaria; además, los ingresos ofrecen la oportunidad de conocer las preferencias del paciente y plantearle opciones de tratamiento de cara al alta (Arango et al., 2019).

Sin embargo, se debería evitar la utilización de antipsicóticos ILP en estados de agitación aguda o en cuadros psicóticos graves en los que se requiera un control inmediato de la sintomatología o en los que no se puedan evaluar y tener en cuenta las preferencias del paciente.

07

RESUMEN DE ANTIPSICÓTICOS INDICADOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

07. RESUMEN DE ANTIPSICÓTICOS INDICADOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Tabla Resumen. Antipsicóticos con indicación en población pediátrica:

ANTIPSICÓTICOS ORALES DE PRIMERA GENERACIÓN	Clorpromazina (≥ 1 año) Haloperidol Levomepromazina (≥ 3 años) Periziacina (≥ 3 años) Pimozida (≥ 3 años) Tiaprida
ANTIPSICÓTICOS ORALES DE SEGUNDA GENERACIÓN	Aripiprazol (≥ 15 años en esquizofrenia; ≥ 13 años en trastorno bipolar I) Lurasidona (≥ 13 años en esquizofrenia). Paliperidona (≥ 15 años en esquizofrenia) Risperidona (≥ 5 años, en agresión persistente en trastornos de conducta) Ziprasidona (≥ 10 años; sólo en trastorno bipolar) Brexpiprazol (≥ 13 años en esquizofrenia)
INYECTABLES DE LIBERACIÓN PROLONGADA	No se ha establecido su eficacia y seguridad en población pediátrica.

08

BIBLIOGRAFÍA

08. BIBLIOGRAFÍA

Ficha técnica de cada antipsicótico. www.aemps.es/cima

Base de datos del Colegio de Farmacéuticos. Bot plus web.

Pharmacotherapy for schizophrenia: Acute and maintenance phase treatment. Scott Stroup T. Up to date 2.020.

Psychiatric Pharmacotherapy Review 2018. College of Psychiatric and Neurologic Pharmacist.

Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. Ceruelo Bermejo J, Garcia Rodicio S. Terapéutica en APS. FMC. 2007;14(10):637-47.

Siwek M, Wojtasik-Bakalarz K, Krupa AJ, Chrobak AA. Brexpiprazole-Pharmacologic Properties and Use in Schizophrenia and Mood Disorders. Brain Sci. 2023 Feb 25;13(3):397

Rubio JM, Schoretsanitis G, John M, Tiihonen J, Taipale H, Guinart D, Malhotra AK, Correll CU, Kane JM. Psychosis relapse during treatment with long-acting injectable antipsychotics in individuals with schizophrenia-spectrum disorders: an individual participant data meta-analysis. Lancet Psychiatry. 2020 Sep;7(9):749-761. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30264-9. PMID: 32828165.

Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. BMC Psychiatry. 2013 Feb 8;13:50. doi: 10.1186/1471-244X-13-50. PMID: 23394123; PMCID: PMC3599855.

Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. doi: 10.1056/NEJMoa051688. Epub 2005 Sep 19. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Sep 9;363(11):1092-3. PMID: 16172203.

Haddad PM, Correll CU. Long-acting antipsychotics in the treatment of schizophrenia: opportunities and challenges. Expert Opin Pharmacother. 2023 Mar;24(4):473-493. doi:10.1080/14656566.2023.2181073. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36919576.

Wei Y, Yan VKC, Kang W, Wong ICK, Castle DJ, Gao L, Chui CSL, Man KKC, Hayes JF, Chang WC, Chan EW. Association of Long-Acting Injectable Antipsychotics and Oral Antipsychotics With Disease Relapse, Health Care Use, and Adverse Events Among People With Schizophrenia. JAMA Netw Open. 2022 Jul 1;5(7):e2224163. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.24163. PMID: 35900760; PMCID: PMC9335136.

Winter-van Rossum I, Weiser M, Galderisi S, Leucht S, Bitter I, Glenthøj B, Hasan A, Luykx J, Kupchik M, Psota G, Rocca P, Stefanis N, Teitelbaum A, Bar Haim M, Leucht C, Kemmler G, Schurr T; EULAST Study Group; Davidson M, Kahn RS, Fleischhacker WW. Efficacy of oral versus long-acting antipsychotic treatment in patients with early-phase schizophrenia in Europe and Israel: a large-scale, open-label, randomised trial (EULAST). *Lancet Psychiatry*. 2023 Mar;10(3):197-208. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00005-6. Epub 2023 Jan 27. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2023 Mar 1;: PMID: 36716759.

Boyer L, Falissard B, Nuss P, Collin C, Duret S, Rabbani M, De Chefdebien I, Tonelli I, Llorca PM, Fond G. Real-world effectiveness of long-acting injectable antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 12,373 patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Mol Psychiatry*. 2023 Jul 21. doi: 10.1038/s41380-023-02175-z. Epub ahead of print. PMID: 37479781.

Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(Suppl 8): S37–S41.

Kirson NY, Weiden PJ, Yermakov S, et al. Efficacy and effectiveness of depot versus oral antipsychotics in schizophrenia: synthesizing results across different research designs. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6): 568–575.

Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enkusson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, Taipale H. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):686-693. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1322. PMID: 28593216; PMCID: PMC5710250.

Schoretsanitis G, Kane JM, Correll CU, Rubio JM. Predictors of Lack of Relapse After Random Discontinuation of Oral and Long-acting Injectable Antipsychotics in Clinically Stabilized Patients with Schizophrenia: A Re-analysis of Individual Participant Data. *Schizophr Bull*. 2022 Mar 1;48(2):296-306. doi: 10.1093/schbul/sbab091. PMID: 34355232; PMCID: PMC8886604.

Correl C, Martin A, Patel C, Benson C, Goulding R, Kern-Sliwa J, Joshi K, Schiller E, Kim E. Systematic literature review of schizophrenia clinical practice guidelines on acute and maintenance management with antipsychotics *Schizophrenia* 2022; 8:5.

Starzer M, Hansen HG, Hjorthøj C, Albert N, Nordentoft M, Madsen T. 20-year trajectories of positive and negative symptoms after the first psychotic episode in patients with schizophrenia spectrum disorder: results from the OPUS study. *World Psychiatry*. 2023 Oct;22(3):424-432. doi: 10.1002/wps.21121. PMID: 37713547; PMCID: PMC10503930.

Landolt K, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Derks EM, Libiger J, Kahn RS, Fleischhacker WW; EUFEST Study Group. Predictors of discontinuation of antipsychotic medication and subsequent outcomes in the European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *Schizophr Res.* 2016 Apr;172(1-3):145-51. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.046. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26922655.

Üçok A, Kara İA. Relapse rates following antipsychotic discontinuation in the maintenance phase after first-episode of schizophrenia: Results of a long-term follow-up study. *Schizophr Res.* 2020 Nov;225:31-38. doi: 10.1016/j.schres.2019.10.015. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31653578.

Abdel-Baki A, Thibault D, Medrano S, Stip E, Ladouceur M, Tahir R, Potvin S. Long-acting antipsychotic medication as first-line treatment of first-episode psychosis with comorbid substance use disorder. *Early Interv Psychiatry.* 2020 Feb;14(1):69-79. doi: 10.1111/eip.12826. Epub 2019 May 24. PMID: 31125513.

Arango C, Baeza I, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia in Spain. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed).* 2019 Apr-Jun;12(2):92-105. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rpsm.2018.03.006. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29954707.

Pirhonen E, Haapea M, Rautio N, Nordström T, Turpeinen M, Laatikainen O, Koponen H, Silvan J, Miettunen J, Jääskeläinen E. Characteristics and predictors of off-label use of antipsychotics in general population sample. *Acta Psychiatr Scand.* 2022 Sep;146(3):227-239. doi: 10.1111/acps.13472. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35781871; PMCID: PMC9543108.

Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, Wang Z, Timmer M, Sultzer D, Shekelle PG. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011 Sep 28;306(12):1359-69. doi: 10.1001/jama.2011.1360. Erratum in: *JAMA.* 2012 Jan 11;307(2):147. PMID: 21954480.

Hardoon S, Hayes J, Viding E, McCrory E, Walters K, Osborn D. Prescribing of antipsychotics among people with recorded personality disorder in primary care: a retrospective nationwide cohort study using The Health Improvement Network primary care database. *BMJ Open.* 2022 Mar 9;12(3):e053943. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053943. PMID: 35264346; PMCID: PMC8968526.

D'Agostino A, Aguglia A, Barbui C, Bartoli F, Carrà G, Cavallotti S, Chirico M, Ostinelli EG, Zangani C, Martinotti G, Ostuzzi G; STAR Network Depot Investigators. Off-label long acting injectable antipsychotics in real-world clinical practice: a cross-sectional analysis of prescriptive patterns from the STAR Network DEPOT study. *BMC Psychiatry.* 2022 Jun 30;22(1):442. doi: 10.1186/s12888-022-04071-2. PMID: 35773631; PMCID: PMC9245273.

