

Antipsicóticos: Efectos adversos metabólicos y otros efectos

Dr. Flavio Guzmán



Esquema

- Efectos metabólicos
- Hiperprolactinemia
- Efectos cardiovasculares
- Efectos anticolinérgicos
- Sedación
- Agranulocitosis
- Otros efectos



Efectos adversos metabólicos

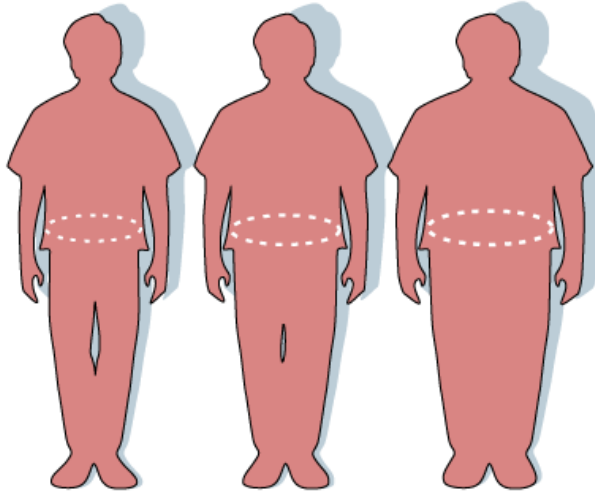
Aumento de
peso

Diabetes

Dislipidemia

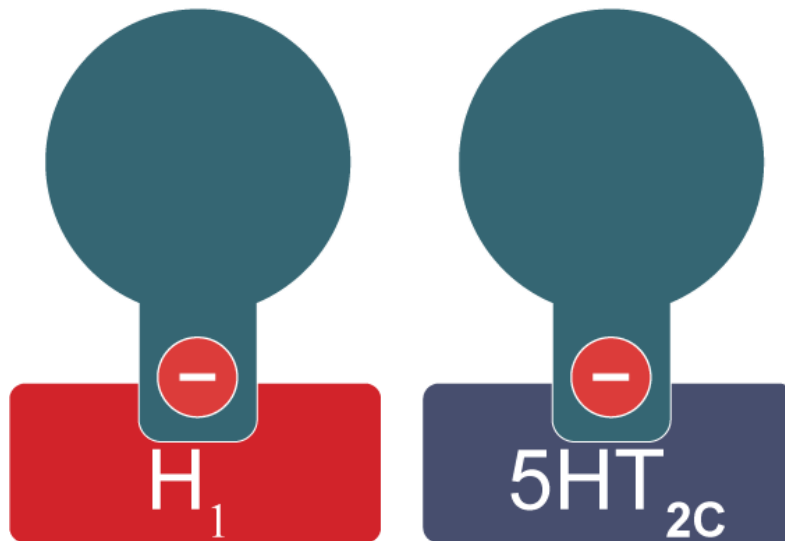
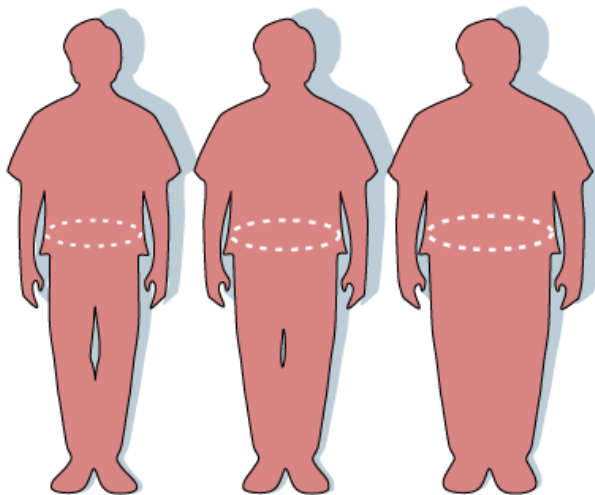


Aumento de peso



- ¿Por qué es importante?
 - Pacientes con esquizofrenia tienen más probabilidades de tener sobrepeso u obesidad que personas sanas
 - Causa de mala adherencia al tratamiento
 - Efectos graves en salud y expectativa de vida (hipertensión, enfermedad coronaria, DBT II, ACV)

Aumento de peso: mecanismos probables



Cambios en apetito y saciedad mediados por antagonismo H₁

El antagonismo de los receptores 5HT_{2C} puede influir



Aumento de peso: tres niveles de riesgo

Nivel de riesgo	Antipsicótico
Alto	Clozapina Olanzapina
Intermedio	Risperidona Quetiapina
Aumento de peso: poco / no significativo	Aripiprazol Ziprasidona

Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. J Clin Psychiatry. 2004;65(2):267-72.



Aumento de peso: monitoreo

- Monitoreo frecuente del IMC
 - IMC 25-30: sobrepeso
 - IMC 30: obesidad
- Monitoreo de circunferencia de cintura
 - La obesidad abdominal es factor de riesgo para diabetes, hipertensión y dislipidemia
 - Obesidad abdominal:
 - Hombres: > 102 cm
 - Mujeres: > 88 cm

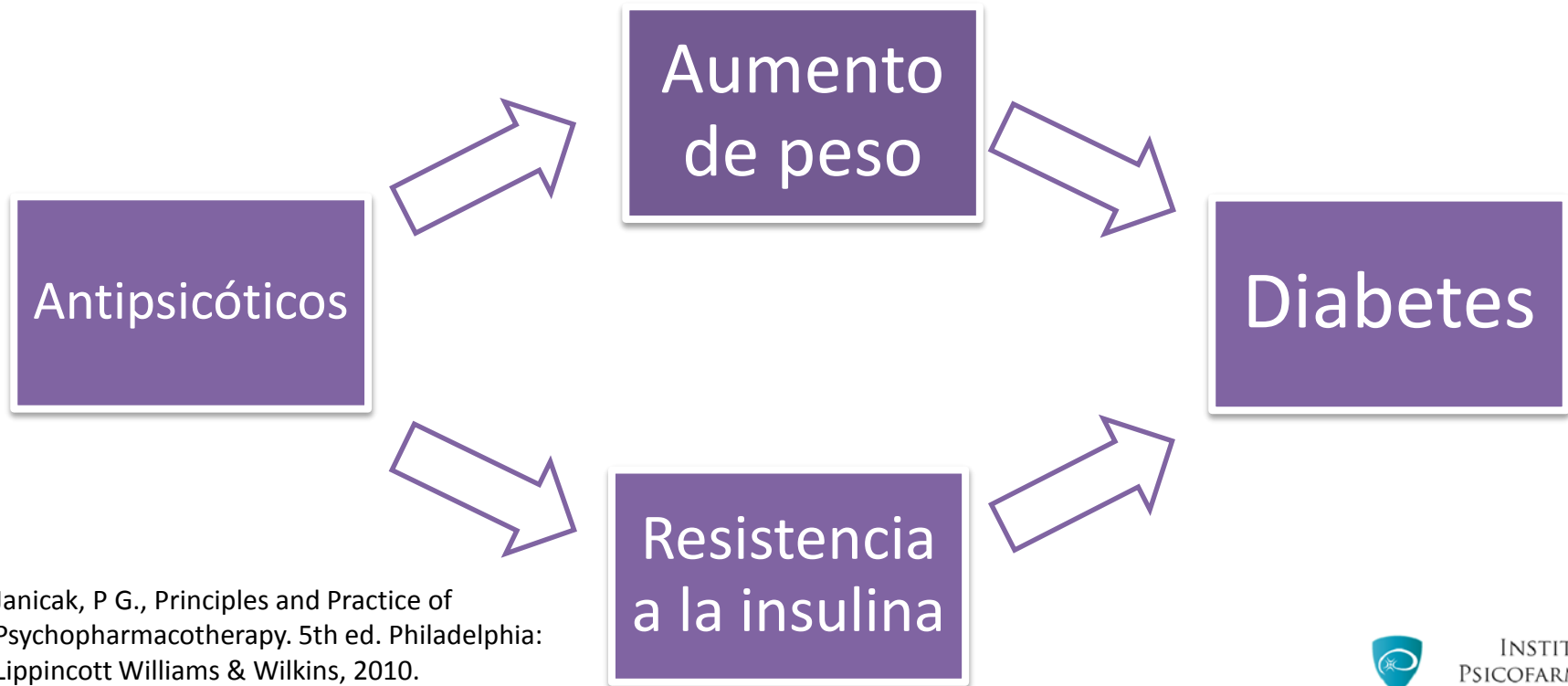
Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. J Clin Psychiatry. 2004;65(2):267-72.



Diabetes

- La prevalencia de DBT II es dos veces mayor en pacientes con esquizofrenia que en la población general.
- Clozapina y olanzapina están más frecuentemente asociados con DBT II que otros ASG o APG.

Diabetes y antipsicóticos: mecanismos posibles



Janicak, P G., Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.



INSTITUTO DE
PSICOFARMACOLOGÍA

Diabetes y antipsicóticos: monitoreo

- Glucemia en ayunas o hemoglobina A1c
 - Antes de comenzar tto: niveles basales
 - 3-4 meses después
 - Al menos anualmente

Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. J Clin Psychiatry. 2004;65(2):267-72.



Antipsicóticos y dislipidemia

- Aumento de
 - Colesterol total
 - LDL
 - Niveles de TG

Aumento de colesterol	Antipsicótico
Alto	Clozapina Olanzapina
Modesto	Risperidona Quetiapina
Neutro	Aripiprazol Ziprasidona

Monitoreo para dislipidemia

- Perfil lipídico al inicio
- Si el valor de LDL es normal (\leq : 130mg/dl): repetir cada 2 años
- Si el valor de LDL es $>$ 130 mg/dl: repetir cada 6 meses

Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. J Clin Psychiatry. 2004;65(2):267-72.



Hiperprolactinemia



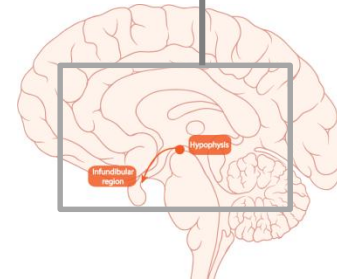
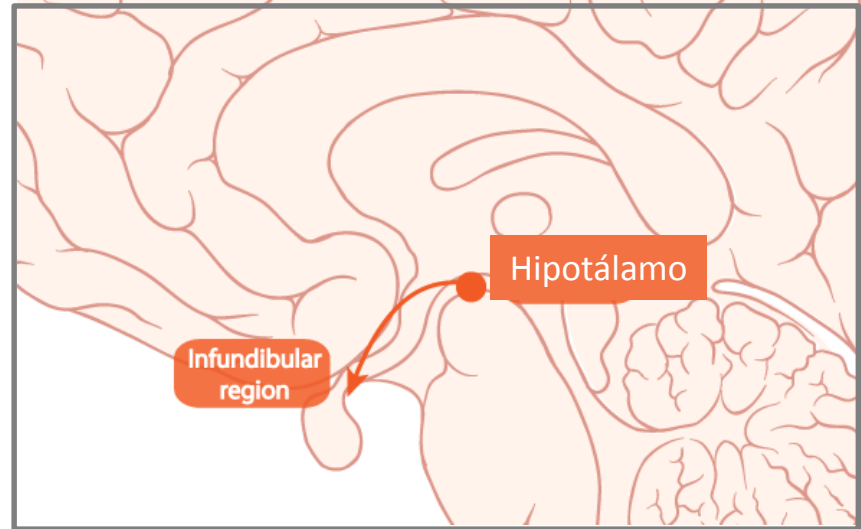
Vía tuberoinfundibular y liberación de prolactina

Fisiología

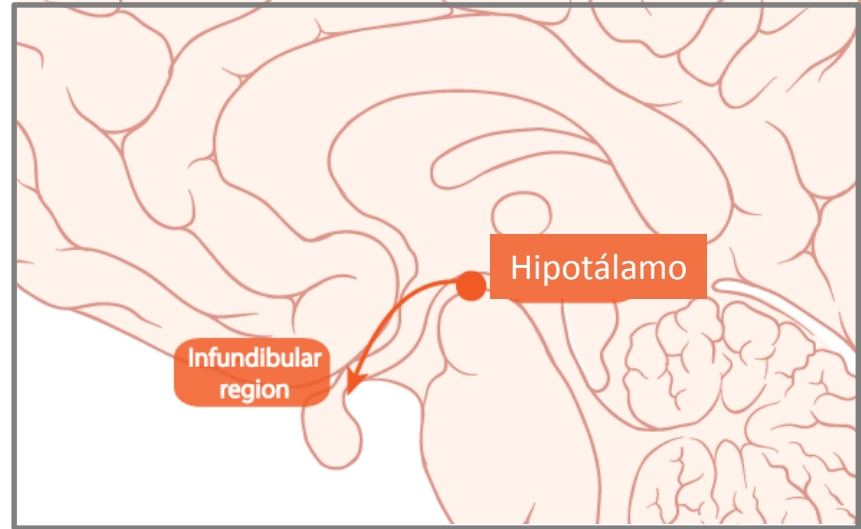
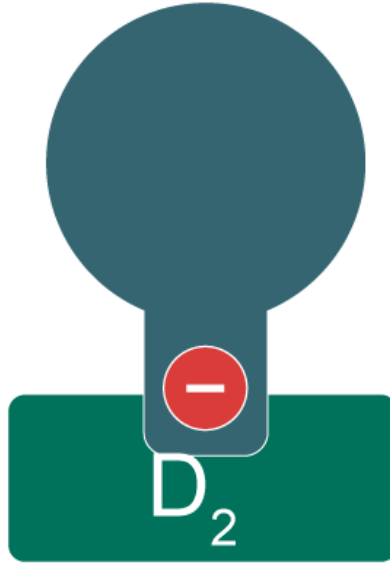
- La dopamina se libera en la circulación portal conectando la eminencia media con la adenohipófisis
- **La dopamina inhibe tónicamente la liberación de prolactina**

Implicancias

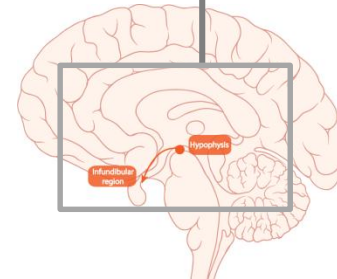
- El antagonismo D2 aumenta los niveles de prolactina



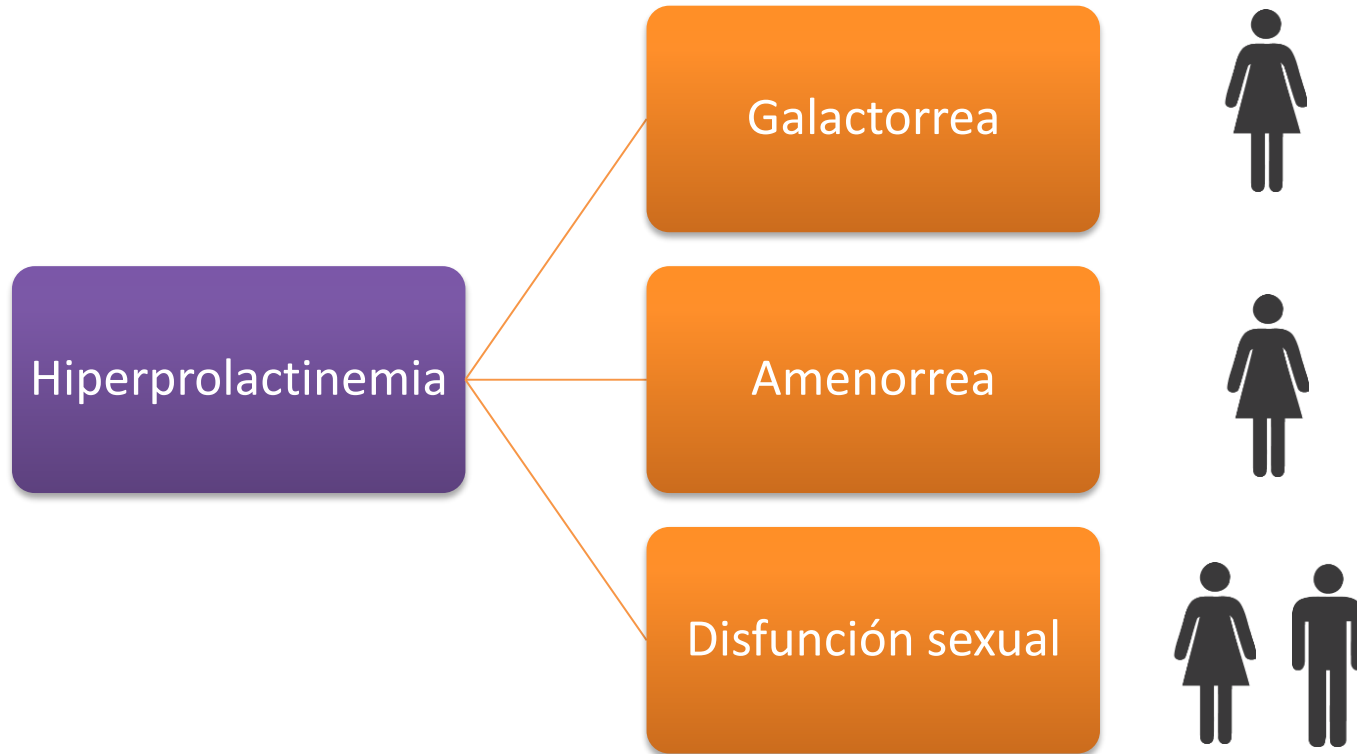
Vía tuberoinfundibular y liberación de prolactina



Los antipsicóticos aumentan la prolactina bloqueando los receptores D₂ en la vía tuberoinfundibular



Hiperprolactinemia: características clínicas



Antipsicóticos e hiperprolactinemia

- Probable riesgo de:
 - Osteoporosis
 - Cáncer de mama
- Común:
 - APG
 - Risperidona y paliperidona

Efectos cardiovasculares

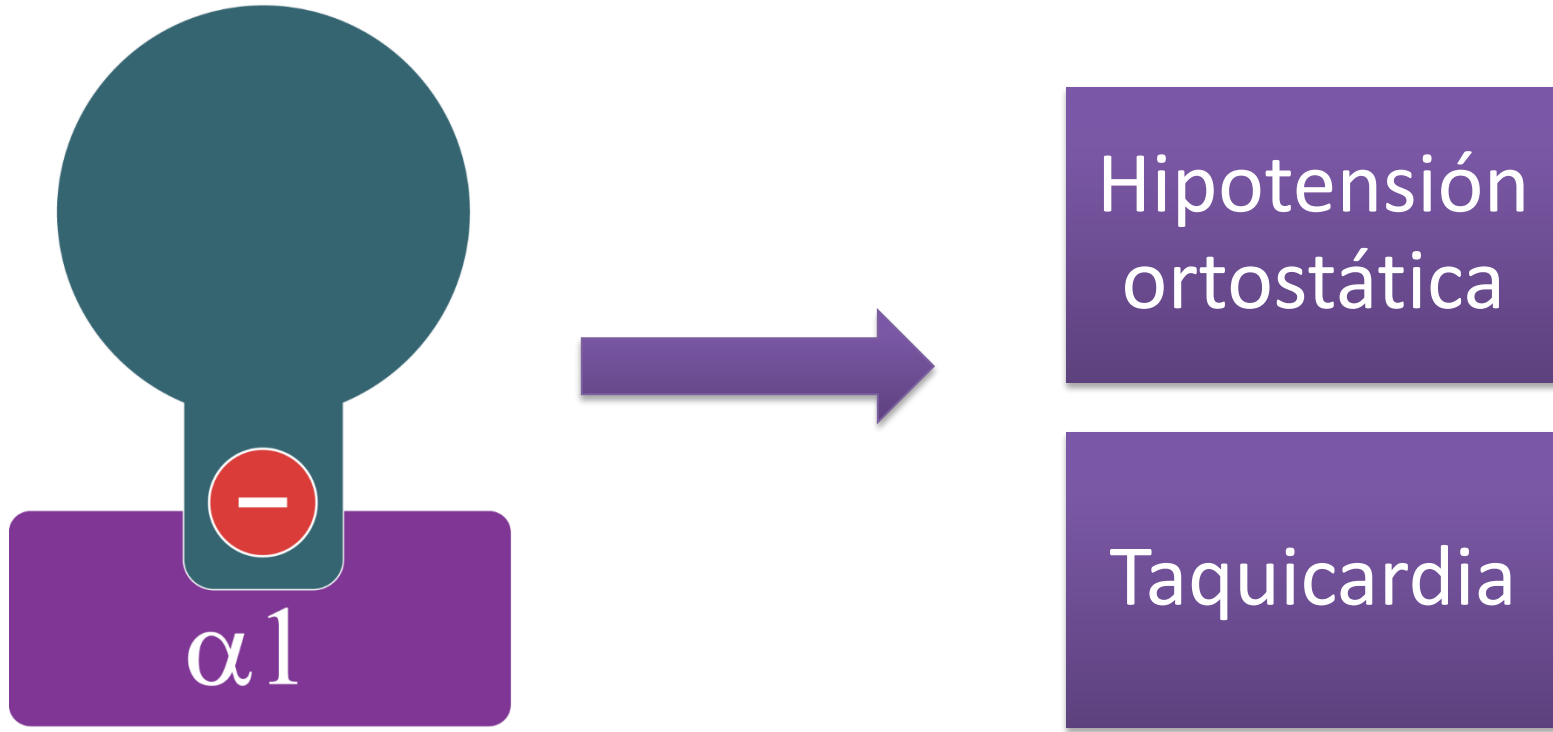
- Hipotensión ortostática
- Prolongación QT



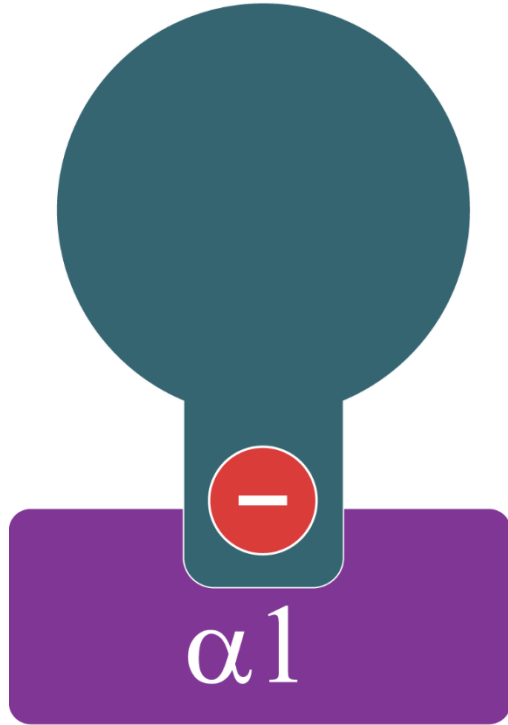
Hipotensión ortostática



Hipotensión ortostática

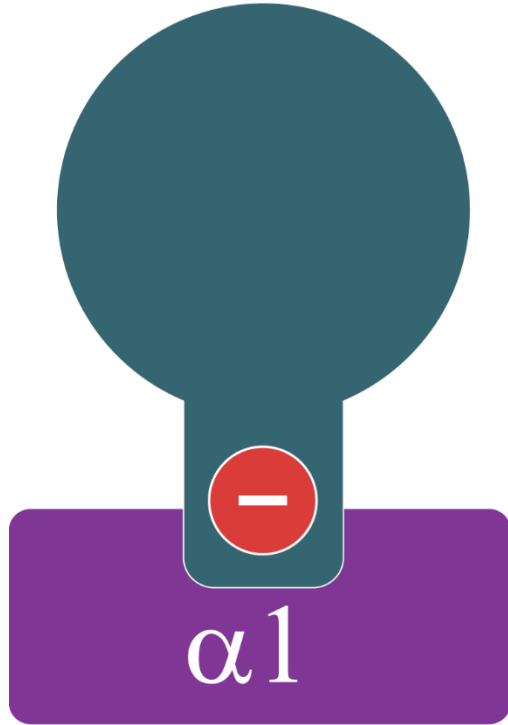


Hipotensión ortostática



- Efectos bloqueantes alfa 1:
 - Clorpromazina, tioridazina
 - Clozapina, olanzapina, risperidona
- Efecto dosis dependiente
- Puede remitir debido a tolerancia
- Comenzar con dosis bajas, aumentar gradualmente

Hipotensión ortostática

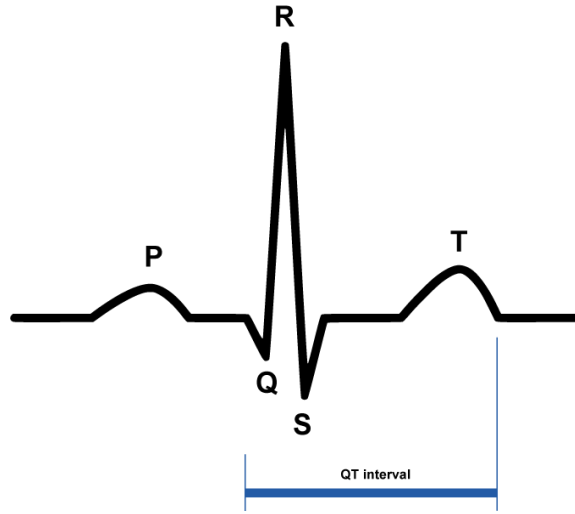


- Más peligrosa en adultos mayores o con comorbilidades médicas
- Peligro principal: caídas, lesiones que pueden producir morbilidad significativa
- Cuando corresponda:
 - Chequear historial de hipotensión ortostática
 - Advertirle al paciente
 - Monitorear la TA (decúbito y de pie) luego de la primer dosis y durante los primeros días de tratamiento
 - More dangerous in the elderly or medically ill patients.
 - Indicarles a los pacientes que se paren o sienten lentamente

Prolongación del intervalo QT

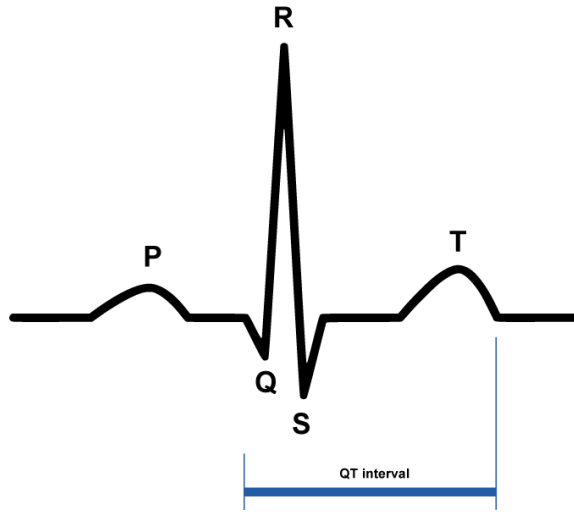


Antipsicóticos y prolongación QT



- La prolongación del QT puede llevar a torsión de las puntas (que puede progresar a fibrilación ventricular)
- Es más útil utilizar el intervalo QT corregido (QTc)
- Un QTc de 500 ms o más es considerado factor de riesgo para torsión de las puntas.

Antipsicóticos y prolongación QT

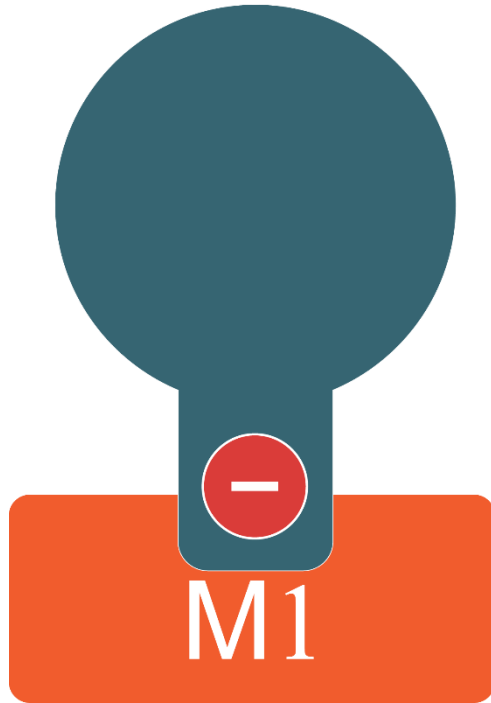


- APG
 - Baja potencia
 - Tioridazina
 - Mesoridazina
 - Clorpromazina
 - Pimozida
- ASG
 - Ziprasidona

Efectos anticolinérgicos



Efectos anticolinérgicos



Efectos anticolinérgicos

SNC

Periféricos

Disfunción
cognitiva

Efectos
autonómicos

Efectos anticolinérgicos periféricos



- Boca seca
- Visión borrosa
- Constipación
- Retención urinaria

Antipsicóticos con efectos anticolinérgicos

- **Clorpromazina**
- **Clozapina**
- **Olanzapina**
- **Quetiapina**
- **Iloperidona**

Marder, S (2011). Pharmacotherapy for schizophrenia: Side effect management. En: Murray B Stein(Ed.), UpToDate.

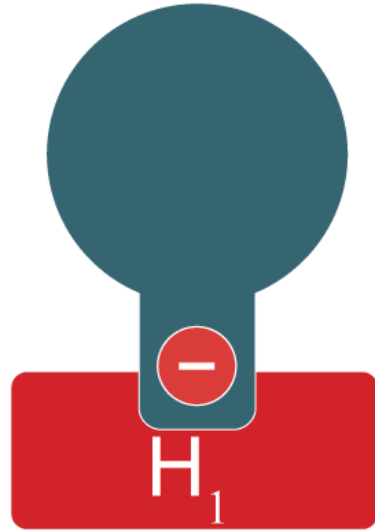


Sedación



- Generalmente durante los primeros días de tratamiento
- Algunos desarrollan tolerancia rápidamente
- Dosis dependiente
- Puede aprovecharse al comienzo del tratamiento
- Causa de mala adherencia al tratamiento

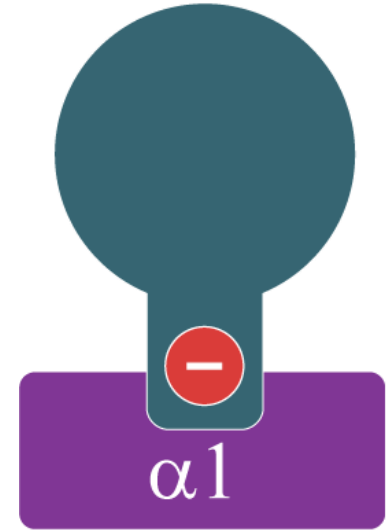
Sedación: receptores involucrados



Histamina



Acetilcolina



Norepinefrina

Sedación y potencia antipsicótica

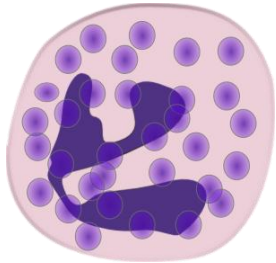
Baja potencia, mayor sedación

- Antipsicóticos sedativos: clozapina, clorpromazina y tioridazina
- Risperidona, haloperidol y flufenazina: más potentes y menos sedativos

Consideraciones clínicas

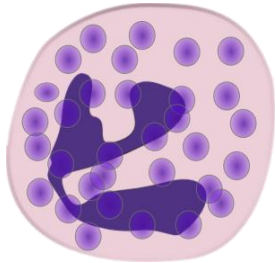
- Discontinuación rápida puede llevar a insomnio de rebote
 - Retirada lenta
 - Agregar otros fármacos (antihistamínicos) o hipnóticos (benzodiazepinas y no benzodiazepínicos)

Agranulocitosis inducida por clozapina



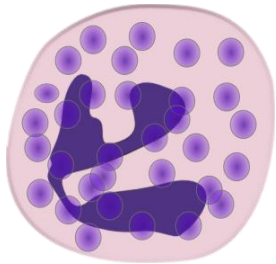
- Agranulocitosis:
 - Neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$
 - Leucocitos $< 2000/\text{mm}^3$
- Efecto potencialmente fatal
- Requiere atención inmediata

Agranulocitosis y clozapina



- Antes de comenzar:
 - Leucocitos: $\geq 3500/ \text{mm}^3$
 - Neutrófilos: $\geq 2000/ \text{mm}^3$
- Riesgo:
 - Aumenta con la edad
 - Mayor en mujeres
- Fiebre o cualquier signo de infección: indicación inmediata de hemograma
- Si leucocitos $< 2000/\text{mm}^3$ o neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$: suspender clozapina

Monitoreo de agranulocitosis



Primeros 6 meses: monitoreo mensual

6-12 meses: cada dos semanas(*)

Luego de 12 meses: mensual (*)

(*) Si Leucocitos: $\geq 3500/ \text{mm}^3$,
Neutrófilos: $\geq 2000/ \text{mm}^3$

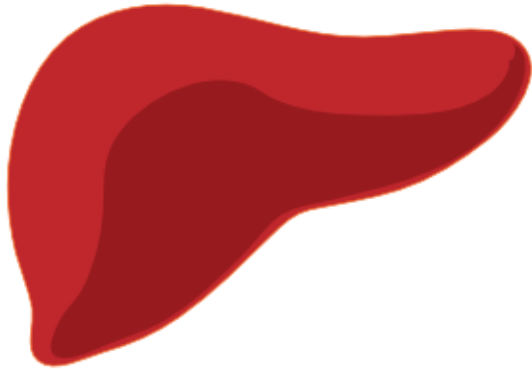
Umbral convulsivo

- Los AP tienden a disminuir el umbral convulsivo
- Generalmente no están contraindicados en pac. con convulsiones, pero usar con precaución
- Clozapina tiene una advertencia de “recuadro negro” (black box warning)



Efectos hepáticos

- Los efectos hepáticos son raros
- Pueden ocurrir elevaciones de enzimas en los primeros 3 meses
- 0.1 -0.5% de pacientes que reciben clorpromazina pueden sufrir colestasis



Complicaciones dermatológicas y oculares

- Clorpromazina:
 - Pigmentación de áreas cutáneas expuestas al sol y depósitos pigmentarios oculares
 - Fotosensibilidad
- La pigmentación retiniana ocurre sólo con tioridazina (efecto adverso grave irreversible con dosis mayores a 800 mg/día)

Referencias y lectura adicional

- Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. J Clin Psychiatry. 2004;65(2):267-72.
- Clozapine manufacturer prescribing information: http://www.clozaril.com/hcp/treating/wbc_anc.jsp
- Tasman, A; Lieberman, J; Key, J; Maj, M. Psychiatry. 3rd ed. John Wiley & Sons, 2008
- Janicak, P G., Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- Schatzberg, AF., Cole, JO, and DeBattista, C. Manual of Clinical Psychopharmacology. 7th ed. American Psychiatric Publishing, 2010

