

Redacción: CADIME
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Aptdo. 2070, 18080 Granada, España.
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es/cadime
 e-mail: cadime@easp.es

Boletín Terapéutico ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales?

Los antipsicóticos atípicos –clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, amisulprida– presentan diferencias farmacodinámicas y de efectos adversos respecto a los clásicos o convencionales (clorpromazina, haloperidol, etc.). Mientras que para algunos autores su papel sería relevante en el tratamiento actual de la esquizofrenia, para otros resulta controvertido.

2 • Farmaconotas

¿Pueden administrarse de forma conjunta la vacuna de la fiebre amarilla y la vacuna antitífica oral?

1

Tribuna Terapéutica

Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales?

RESUMEN

La esquizofrenia es una enfermedad grave que supone un gran sufrimiento personal y familiar, generando elevados costes sanitarios y sociales. El objetivo del tratamiento es múltiple: reducir la sintomatología, facilitar la reintegración social, prevenir las recaídas y minimizar los efectos adversos (neurotoxicidad); y, desde un punto de vista farmacológico se basa en la utilización de antipsicóticos. Los nuevos antipsicóticos o atípicos comercializados en los últimos años (clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, amisulprida) presentan diferencias respecto a los convencionales (clorpromazina, haloperidol, etc.) que deben ser consideradas al abordar el tratamiento de la esquizofrenia. En los últimos tiempos, se han ido acumulando evidencias sobre su eficacia y seguridad que permitirían –según algunos– establecer su papel protagonista en la terapéutica; si bien, todavía existen algunas objeciones para otros autores que consideran deberían reservarse como alternativa a los clásicos.



INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un grupo de enfermedades complejo y heterogéneo de etiología desconocida que es el resultado común de diversos procesos etiopatogénicos. Su evolución es generalmente crónica, cursando con episodios caracterizados por alteraciones graves del pensamiento, la percepción y el lenguaje, afectando la relación social, la afectividad y la volición de los enfermos. Aunque en la mayoría de los pacientes suele aparecer en torno a los últimos años de la adolescencia, puede surgir en cualquier etapa de la vida, con una prevalencia aproximada del 1% (1-5). Su curso es generalmente crónico y, aunque la evolución de la enfermedad es muy variable, en la mayoría de los pacientes se consigue su estabilización durante los primeros 5 años; adicionalmente, en un 25% de los pacientes se consiguen buenos resultados, especialmente cuando el tratamiento se inicia de forma precoz e intensiva (3).

Los enfermos con esquizofrenia presentan síntomas positivos, como: desorganización conceptual, ideas delirantes, alucinaciones, etc.; junto a síntomas negativos, como: deterioro funcional, anhedonia (desinterés por ciertas actividades

<p>A Síntomas característicos. Dos o más de los siguientes persisten de forma significativa durante al menos un periodo de un mes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Delirio. - Alucinaciones. - Lenguaje desorganizado. - Comportamiento altamente desorganizado o catatónico. - Síntomas negativos <p>Nota: Sólo se requiere un síntoma del criterio A cuando: (1) el delirio es extraño; (2) las alucinaciones consisten en una voz que dirige el comportamiento de la persona; (3) el paciente oye dos o más voces conversando entre sí.</p>
<p>B Disfunción social/ocupacional: Durante una proporción significativa de tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de funcionamiento tales como trabajo, relaciones interpersonales, o auto cuidado están significativamente por debajo del nivel inicial.</p>
<p>C Duración: Signos continuos de la alteración durante al menos seis meses. Esto debe incluir un mes con síntomas del criterio A (salvo que se hayan tratado con éxito). Estos seis meses pueden incluir síntomas prodrómicos o residuales.</p>
<p>D Se han excluido la presencia de trastorno esquizo-afectivo o del comportamiento.</p>
<p>E La alteración no se debe a enfermedad médica o a al uso de sustancias de abuso.</p>
<p>F Cuando existen antecedentes dominantes de trastorno del desarrollo, deberán presentarse síntomas de alucinaciones o delirio durante al menos un mes.</p>

Tabla 1. (tomada de 5)

previamente placenteras), expresión emocional reducida, déficit de la atención y de la concentración, así como una disminución vocacional y de la sociabilidad (1,3,6). Los síntomas negativos predominan en un tercio de los pacientes esquizofrénicos, y se asocian con peor pronóstico a largo plazo, así como a una mayor resistencia al tratamiento farmacológico; aunque, tal y como se ha señalado la evolución de la enfermedad es muy variable (1). En la tabla 1 se presentan los criterios que para el diagnóstico de la esquizofrenia establece la 4ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (DSM-IV), que son utilizados en la mayoría de los estudios clínicos. La tabla presenta los síntomas característicos y la disfunción social/ocupacional que deben estar presentes un tiempo suficiente, junto a los criterios excluyentes de otra alteraciones psiquiátricas.

En nuestros días, el tratamiento farmacológico con medicamentos antipsicóticos constituye la base del tratamiento de la esquizofrenia (3,5). Dentro de estos agentes se incluye tanto a los neurolepticos clásicos o convencionales, tales como haloperidol o clorpromazina, como a los conocidos como antipsicóticos atípicos, desarrollados más recientemente para superar las limitaciones que presentan los convencionales (eficacia limitada, efectos adversos, bajo cumplimiento) entre los que se encuentran: clozapina, olanzapina risperidona, quetiapina y amisulprida (4). Junto a las psicosis del círculo de la esquizofrenia existen otras alteraciones psicóticas crónicas (trastornos psicoafectivos, bipolares, etc.) que, junto a las manifestaciones psicóticas que con frecuencia acompañan a los cuadros de delirio y demencia, son tributarias de ser tratadas con antipsicóticos (3).

Aunque algunos efectos farmacológicos pueden manifestarse en horas o días, para alcanzar el efecto antipsicótico completo –generalmente– se requiere su administración prolongada (3).

ANTIPSIKÓTICOS CONVENCIONALES

Los antipsicóticos convencionales son antagonistas dopaminérgicos, que actúan –principalmente– mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 en el cerebro (3,5,7). Desde su introducción en terapéutica, en la década de los años 50, se han ido acumulando suficientes evidencias sobre su utilidad para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia, y su capacidad para reducir su morbilidad. En general, se considera que no existen diferencias sustanciales de eficacia entre los distintos agentes en el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad; siendo la respuesta previa y la tolerabilidad, los principales factores a considerar para la selección de un antipsicótico convencional (5).

A menudo la utilidad de los antipsicóticos convencionales se ve limitada por su tendencia a causar frecuentes efectos adversos (extrapiramidales, anticolinérgicos, disfunción cognitiva y disforia), y por no alcanzarse el control de algunos síntomas de la esquizofrenia; y, asociarse a un bajo cumplimiento del tratamiento (4,5). La falta de eficacia y la resistencia al tratamiento constituyen un problema con los antipsicóticos convencionales: así, los ensayos clínicos realizados muestran una mejoría limitada en el 30% de los pacientes, no observándose respuesta al tratamiento hasta en el 7% de los tratados con agentes convencionales (4). Éstos agentes se muestran menos eficaces sobre los síntomas negativos que sobre los positivos, considerándose los síntomas negativos responsables de gran parte de la morbilidad asociada a la esquizofrenia (3,4).

Desde un punto de vista clínico, las principales limitaciones de los antipsicóticos clásicos serían el desarrollo frecuente de parkinsonismo y especialmente de acatisia que no resultan fácilmente controlables. Los trastornos disfóricos y la acatisia subjetiva son causa frecuente de incumplimiento.

El uso continuado de agentes convencionales se ha asociado a la aparición de discinesia tardía (con frecuencia irreversible); y del síndrome neuroleptico maligno, en el 1-2% de los pacientes tratados. Esta última, se trata de una complicación grave –con una mortalidad del 5-20%– que cursa con fiebre, hiperactividad vegetativa, rigidez muscular, embotamiento y agitación (3). Aunque su riesgo de aparición se considera mayor con los agentes convencionales, no se dispone de datos concluyentes a este respecto, al haberse también asociado a la administración de clozapina, olanzapina y risperidona (8).

La elongación de la onda QT del electrocardiograma se asocia con relativa frecuencia al tratamiento con antipsicóticos convencionales; si bien, no se ha establecido su significación clínica (9,10). Este efecto adverso también se ha asociado a la administración de algunos antipsicóticos atípicos como: olanzapina, clozapina y sertindol (actualmente retirado en España), aunque la insuficiencia de estudios no permite realizar comparaciones (11). No obstante, cuando se administre un antipsicótico, se debería considerar la posibilidad de aparición de arritmia, particularmente en pacientes con enfermedad cardíaca y/o que toman otros medicamentos arritmogénicos (9).

Los antipsicóticos convencionales frecuentemente aparecen clasificados en función de su potencia antipsicótica. Los neurolepticos de potencia alta, también considerados como “incisivos” –haloperidol, flufenazina, tiotixeno, etc.– aunque prácticamente carecen de efectos adversos anticolinérgicos, tienen una marcada tendencia a causar efectos extrapiramidales. Los de potencia antipsicótica baja, también denominados “sedativos” –clorpromazina, tioridazina, etc.– se utilizan principalmente cuando se precisa un neuroleptico sedante, debiendo evitarse su uso en pacientes ancianos; los de potencia media –trifluoperazina, perfenazina, etc.– parecen los mejor tolera-

EFFECTOS ADVERSOS COMUNMENTE ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS CONVENCIONALES
(Afectan a más del 10% de los pacientes)

De potencia alta ^(a):

<i>Haloperidol</i>	Insomnio/agitación, parkinsonismo, acatisia*, reacciones distónicas*.
<i>Flufenazina</i>	Parkinsonismo, acatisia*, reacciones distónicas*, taquicardia, galactorrea.

De potencia media ^(b):

<i>Trifluoperazina</i>	Parkinsonismo, acatisia*, reacciones distónicas, hipotensión ortostática, galactorrea.
<i>Perfenazina</i>	Somnolencia/agitación, parkinsonismo*, acatisia*, reacciones distónicas, taquicardia, galactorrea.

De potencia baja ^(c):

<i>Clorpromazina</i>	Somnolencia/sedación, parkinsonismo*, hipotensión ortostática*, taquicardia, ECG anormal#, efectos anticolinérgicos*, galactorrea*, aumento de peso*, fotosensibilidad*, rash, pigmentación*.
<i>Tioridazina</i>	Somnolencia/sedación, hipotensión ortostática*, taquicardia*, ECG anormal#, arritmia cardíaca*, efectos anticolinérgicos, disfunción sexual*, galactorrea*, aumento de peso*, fotosensibilidad*, rash, retinopatía pigmentaria.

* afectan a más del 30% de los pacientes.

Usualmente sin afectación cardíaca

(^a) A menudo utilizados en dosis demasiado elevadas

(^b) Bien tolerados por la mayoría de los pacientes

(^c) Los efectos extrapiramidales usualmente no son prominentes; si bien, pueden causar síntomas anticolinérgicos (delirio) en personas de edad avanzada.

Tabla 2. (tomada de 3)

dos por la mayoría de los pacientes (5). En la tabla 2 se presentan los efectos adversos descritos con mayor frecuencia asociados al tratamiento con los antipsicóticos convencionales.

Se considera que los pacientes que están adecuadamente controlados con un antipsicótico convencional, sin manifestar efectos adversos inaceptables no deberán cambiar a uno atípico. En los pacientes estabilizados, la administración de antipsicóticos en forma "retard" puede representar una considerable ventaja para el control del paciente y facilitar el cumplimiento. No se recomienda la administración concurrente de un antipsicótico convencional y uno atípico (6), excepto durante el corto periodo en que se sustituye un tipo por otro donde (para evitar la aparición de psicosis de rebote) se suele ir disminuyendo la dosis del convencional a la vez que se incrementa la del atípico (3).

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Reciben esta denominación al diferir sus perfiles farmacodinámicos de los antipsicóticos convencionales. Comparados con los clásicos presentarían una relativa baja afinidad por los receptores dopaminérgicos D₂ (3,7) y una importante ocupación de los receptores 5HT₂ de la corteza prefrontal, especialmente. Para algunos, esta afinidad por dichos receptores 5HT₂ corticales se correlacionaría con su eficacia sobre los síntomas negativos y la mejora del área cognitiva (12); constituyendo el aspecto farmacológico diferencial más notable de los nuevos antipsicóticos (13). Por otra parte, están dotados de diversos grados de afinidad por los receptores alfa-adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos (4,8).

En nuestro país se encuentran

comercializados: amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina y risperidona (14).

Se consideran al menos que tienen tanta eficacia como los convencionales (6), siendo ésta comparable en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia; si bien, parece que su acción frente a los síntomas positivos graves (especialmente en caso de agitación pronunciada) no se manifiesta tan rápidamente. En algunos pacientes el tratamiento con agentes atípicos –sobre todo, con clozapina, y en menor grado con risperidona y olanzapina– se muestra más eficaz que los convencionales en caso de resistencia al tratamiento; y, a diferencia de estos, parecen mejorar tanto los síntomas negativos como los positivos, pudiendo aliviar parcialmente los déficits neurocognitivos que suelen presentarse en los pacientes con esquizofrenia (3,15).

PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS DE ALGUNOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS FRENTE A LOS CONVENCIONALES

Efectos adversos	Convencionales	Clozapina	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Amisulprida
Agranulocitosis	+/-	++	0	0	0	0
Anticolinérgicos	0 a +++	+++	+/-	++	+/-	?
Elevación enzimas (GOT / GPT)	+ /-	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Efectos extrapiramidales relacionados con la dosis	+++	0 a +/-	++	+/-	0 a +/-	++
Hipotensión ortostática	0 a +++	+++	+	+/-	+	+
Elevación de los niveles de prolactina	++ a +++	0	+	0 a +/-	0 a +/-	+
Prolongación del intervalo QT	+/- a +	+	+/- a +	+/- a +	+/- a +	+/-
Sedación	+ a +++	+++	+	++	+++	?
Convulsiones	+/-	++ a +++	+/-	+/-	+/-	?
Discinesia tardía	+++	0	0 a +/- ?	0 a +/- ?	?	?
Aumento de peso	+/- a ++	+++	++	+++	++	++

0 = Ausente; +/- = Mínimo; + = Leve; ++ Moderado; +++ = Grave; ? = Datos insuficientes

Tabla 3. (modificada de 3,17,18)

No obstante, la principal ventaja de los atípicos frente a los antipsicóticos convencionales radica en su mejor perfil de seguridad, al presentar una menor incidencia de efectos extrapiramidales —acatisia y distonias especialmente— y discinesia tardía (3,4,9,16-18). Adicionalmente, los antipsicóticos atípicos, no tienden a inducir efectos adversos hormonales, como: galactorrea, cambios menstruales, impotencia, anorgasmia, etc.; ya que parecen no interferir la inhibición de dopamina y la liberación de prolactina en el hipotálamo (3,16). Sin embargo, los atípicos no están exentos de efectos adversos y su utilización requiere considerar la presencia de factores de riesgo tales como la aparición de convulsiones, o el aumento de peso que favorece el incumplimiento del tratamiento (3). La tabla 3 presenta los perfiles de efectos adversos de los antipsicóticos atípicos frente a los convencionales.

PAPEL EN TERAPÉUTICA

La evaluación de la eficacia de los antipsicóticos se ve dificultada al depender en gran parte de medidas subjetivas de eficacia y de su valoración por parte del paciente y del observador (4). Se dispone de diferentes escalas de medida: Escala de Síntomas Negativos y Positivos (PANSS), Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS), Escala de Evaluación de Síntomas Negativos (SANS) y la escala de Impresión Clínica Global (CGI) (4,6,7,16); si bien, aún no existe consenso sobre lo que constituye respuesta clínica considerándose —con frecuencia— como tal la reducción del 20-30% en el índice de la escala utilizada. En este sentido, tendría gran valor disponer de medidas que valoraran la capacidad funcional del paciente en la vida diaria; si bien, resultan difíciles de establecer (4). Por otra parte la aplicación concomitante de otras estrategias terapéuticas y asistenciales de orden psicológico y socio-familiar, inexcusables en un programa integral de abordaje terapéutico, dificultan aun más la comparabilidad de los resultados entre los diferentes autores.

Tal y como algunos autores señalan, en la mayoría de los ensayos clínicos, los antipsicóticos atípicos han sido comparados frente a haloperidol a dosis relativamente altas, lo que ha hecho surgir dudas sobre su supuesta superioridad sobre los convencionales, en cuanto a su menor incidencia de efectos extrapiramidales. Adicionalmente, los atípicos se asocian a otros efectos adversos frecuentes pero susceptibles de tratamiento o evitables con las diferentes alternativas, como: sedación, hipotensión, aumento de peso y presentan riesgo de hiperglucemia: especialmente, con clozapina y olanzapina. La incidencia de efectos adversos de los distintos antipsicóticos atípicos podría ser diferente, pero la insuficiencia de ensayos clínicos comparativos entre ellos, impide llegar a conclusiones definitivas al respecto (17).

El pasado año 2001 se publicó un metaanálisis realizado con 52 ensayos clínicos randomizados que incluían un total de 12.649 pacientes, en los que se valoraba la eficacia y seguridad de los anti-

psicóticos atípicos (amisulpirida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y sertindol) frente a antipsicóticos clásicos (haloperidol o clorpromazina) o alternativos. En dicho metaanálisis se observó que, cuando se comparaban frente a dosis de haloperidol menores o iguales a 12 mg, los antipsicóticos atípicos no presentarían ventajas en términos de eficacia o tolerabilidad global; si bien, causarían menos efectos extrapiramidales. No existiendo por lo tanto una evidencia clara de que los antipsicóticos atípicos resulten más eficaces y mejor tolerados que los convencionales, por lo que, según estos autores, los antipsicóticos convencionales deberían —en principio— utilizarse como tratamiento inicial de un episodio de esquizofrenia, salvo en caso de falta de respuesta o cuando se presenten efectos adversos extrapiramidales inaceptables (19).

Tras su publicación, este estudio ha generado una considerable debate, de manera que su metodología, resultados y/o conclusiones han sido objeto de crítica, argumentando que se han utilizado criterios económicos en lugar de clínicos (20-27). Sin embargo, los autores del metaanálisis señalan que es la evidencia clínica disponible y no razones de coste, la que respalda sus consideraciones en cuanto a considerar como tratamiento de primera elección a los antipsicóticos convencionales (28). En cualquier caso, la principal limitación de los estudios clínicos realizados radica en su duración, necesariamente limitada. Siendo así que parece existir un consenso unánime acerca de la duración del tratamiento antipsicótico, el cual debe prolongarse durante periodos de años. Estos periodos prolongados serían necesarios, por ejemplo, para evidenciar efectos cognitivos de relevancia o para detectarse muchas formas de discinesias.

Por el momento se mantiene la discrepancia de criterios, de manera que existen autores que proponen los antipsicóticos atípicos de primera elección (6,7,15,16,29), mientras que para otros deberían reservarse como alternativa a los convencionales (4,9,19), o no se posicionan tan claramente (3,8). En cualquier caso, y dado que existen diferencias individuales entre unos y otros, a continuación se revisa brevemente las principales características de cada uno de los antipsicóticos atípicos disponibles:

Amisulpirida: En varios ensayos clínicos comparativos, la mayoría de corta duración, amisulpirida se ha mostrado más eficaz que haloperidol y flupentixol, en pacientes con esquizofrenia (18,19); y, superior a haloperidol en el control de los síntomas negativos, presentando una menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales que éste (18,30). Aún no está establecido el papel de amisulpirida en relación con los otros antipsicóticos atípicos, en el tratamiento de los pacientes con predominio de síntomas negativos (18). Amisulpirida es un medicamento recién introducido en terapéutica en España.

Clozapina: En los ensayos clínicos ha mostrado su eficacia para reducir tanto los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia en comparación con clorpromazina (4,16), presentando una menor incidencia de efectos adversos extrapi-

ramidales (16). Al parecer su eficacia aumenta cuando se utiliza durante periodos prolongados, por lo que algunos autores la consideran —dentro de los antipsicóticos atípicos— como referencia en cuanto a eficacia (4). El tratamiento con clozapina se ha asociado a diversos efectos adversos, como: hipersalivación, convulsiones o somnolencia (6). De forma adicional, el riesgo de agranulocitosis asociado a su uso (incidencia del 1-2%) requiere una frecuente monitorización hematológica del paciente (3). La agranulocitosis asociada a clozapina no depende de la dosis, parece más frecuente en ancianos y mujeres, presentándose en la mayoría de los casos durante los tres primeros meses de tratamiento (9,29).

Entre los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con clozapina figurarían los que presentan esquizofrenia refractaria al tratamiento (3,5-7), aquellos que no han presentado mejoría clínica tras seguir tratamiento con dos neurolepticos a las dosis recomendadas, durante 6 a 8 semanas (3,6). También se ha propuesto su uso en pacientes que presenten alteraciones significativas del comportamiento y en los que sufren trastornos del movimiento patológicos o asociadas a medicamentos. Por el contrario, la clozapina debería evitarse en pacientes con antecedentes de convulsiones, enfermedad hepática, hiperglucemia o enfermedad cardiovascular. Así mismo, debería evaluarse cuidadosamente su utilización en pacientes con antecedentes de incumplimiento asociado al aumento de peso corporal (3).

Risperidona: En varios metaanálisis y ensayos clínicos risperidona ha mostrado una eficacia significativamente superior a placebo y otros antipsicóticos convencionales como haloperidol; si bien, cuando se considera por separado su eficacia sobre los síntomas negativos de la esquizofrenia, su superioridad frente a haloperidol no resulta tan clara (4,7,16). Algunos autores la proponen de elección —junto a olanzapina— en el tratamiento de la esquizofrenia, debido a su eficacia y bajo riesgo comparativo de efectos adversos. Existen evidencias recientes de que su uso se asociaría a aumento de peso con menor incidencia que olanzapina (3).

Olanzapina: Varios ensayos clínicos randomizados de larga duración, realizados con un total de más de 3000 pacientes, han mostrado su eficacia frente a placebo y/o haloperidol en pacientes con esquizofrenia (4,7); mostrando en alguno de éstos su superioridad frente a haloperidol en cuanto al control de los síntomas negativos (7). Asimismo ha mostrado una eficacia similar a risperidona sobre los síntomas positivos, y superior a esta sobre los negativos, con menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales; si bien, la evidencia disponible es limitada (16).

Numerosos autores proponen la utilización de olanzapina como tratamiento de primera elección. Por su favorable perfil de efectos adversos podría considerarse su uso en pacientes que han experimentado efectos extrapiramidales o que desarrollaron signos de discinesia tardía durante el tratamiento con antipsicóticos convencionales. Sin embargo, este tratamiento con frecuencia suele asociarse a

aumento de peso, lo que supone un riesgo en sí mismo, así como de incumplimiento del tratamiento. La administración de olanzapina podría estar contraindicada en diabéticos o en pacientes con antecedentes familiares de diabetes (3), ya que, al igual que clozapina, se ha asociado con la aparición de hipoglucemia; si bien no se ha establecido la incidencia (31).

Quetiapina: La mayoría de los datos disponibles sobre quetiapina proceden de estudios de corta duración (5); y, si bien se ha mostrado superior a placebo en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia (7,16), en algunos estudios la diferencia no fue significativa frente a haloperidol y clorpromazina (7). Quetiapina parece ser bien tolerada, especialmente en los ancianos; si bien, en esta población deberían utilizarse a las dosis más bajas (5). Su uso se ha asociado con el desarrollo de acatisia y de parkinsonismo con una incidencia similar o inferior a la registrada con placebo y haloperidol (9); no obstante, se ha asociado a un ligero aumento del riesgo de convulsiones, por lo que se recomienda utilizarla con precaución en pacientes con esos antecedentes (3). En general, el perfil farmacológico de quetiapina parece similar al de olanzapina; si bien, los estudios comparativos frente a los antipsicóticos convencionales son escasos y no ha sido evaluada en pacientes con esquizofrenia refractaria al tratamiento (16).

ASPECTOS ECONÓMICOS

La esquizofrenia se asocia a un elevado gasto, dado su carácter crónico,

afectar a personas jóvenes y precisar con frecuencia la hospitalización del paciente (5). Su coste sanitario es mucho más elevado lo que en principio podría sugerir su incidencia de aproximadamente el 1%. Así, según datos de los Estados Unidos, los pacientes con esquizofrenia supondrían el 10% de la población discapacitada permanentemente, ocupando el 25% del total de camas hospitalarias (29). Los antipsicóticos atípicos son considerablemente más caros que los convencionales, sin embargo conviene tener en cuenta que el coste de los medicamentos representa una pequeña parte del coste total asociado a la esquizofrenia (3,4,7,29), habiéndose estimado que supone el 1,2% del coste total (3,7); y, el 2,4% de los costes directos (7).

Se ha sugerido que el tratamiento con los antipsicóticos atípicos reduciría los gastos de hospitalización (4,28), si bien la evidencia disponible no parece suficiente (4); siendo aún más difícil de establecer la superioridad que algunos autores atribuyen a los antipsicóticos atípicos frente a los convencionales, en términos de calidad de vida de los pacientes (3,4), especialmente en los casos que no son refractarios al tratamiento (3). Por el contrario, los antipsicóticos atípicos podrían aumentar algunos costes al posibilitar que un mayor número de pacientes puedan participar en programas de rehabilitación e integración social (7).

CONCLUSIONES

– La eficacia de los antipsicóticos atípicos parece similar a la de los conven-

cionales en el tratamiento del brote psicótico, siendo más efectivos tanto sobre los síntomas positivos como sobre los negativos de la enfermedad, y con un perfil de efectos adversos más favorable, en particular en cuanto al desarrollo de efectos extrapiramidales.

- Los principales aspectos del tratamiento deberían considerarse de forma conjunta entre psiquiatra y paciente, mediante una discusión informada sobre beneficios y riesgos; debiendo consultar al tutor o cuidador del paciente, cuando se estime adecuado.
- Las evidencias disponibles no parecen suficientes para establecer definitivamente cual es el papel actual de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la esquizofrenia; de hecho la mayoría de los autores los proponen como de primera elección, mientras que otros los reservan como alternativa a los convencionales.
- No se aconseja modificar el tratamiento en pacientes adecuadamente controlados con un antipsicótico convencional, siempre que no aparezcan efectos adversos inaceptables.
- En pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento con otros antipsicóticos, el tratamiento con clozapina se considera más establecido si bien su uso requiere vigilar estrechamente la posible aparición de agranulocitosis.
- La sugerencia de que el mayor coste de los antipsicóticos atípicos frente a los convencionales parece verse compensado con una menor necesidad de hospitalización, y mejores niveles de calidad de vida e integración social, no parece verse respaldada por suficientes estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reus VJ. Trastornos mentales. En: Fauci AS et al, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 1998. p. 2975-92
2. Crismon ML et al. Schizophrenia. In: Di Piro JT et al, editors. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. 3rd ed. Stamford: Appleton & Lange, 1997. p. 1367-94.
3. Kennedy A et al. Atypical antipsychotics for schizophrenia: Their collective role and comparative profiles. *Formulary* 2001; 36: 500-17.
4. The "atypical" antipsychotics: clozapine, risperidone, sertindole and olanzapine. *MeRec Bull* 1997; 8: 25-8.
5. National Prescribing Centre - National Health Service. *New developments in antipsychotic drug therapy*. UKMI (Therapeutic Overview) 2001; (May): 1-12.
6. National Institute for Clinical Excellence: *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia*. *Technology Appraisal Guidance No. 43*. 2002.
7. Worrel JA et al. Atypical antipsychotic agents: a critical review (0.25 CEU). *Am J Health-Syst Pharm* 2000; 57(3): 238-58.
8. Burns MJ. The pharmacological and toxicology of atypical antipsychotic agents. *Clin Toxicol* 2001; 39(1): 1-14.
9. Barnes TR et al. Critical analysis and comparison of the side-effect and safety profiles of the new antipsychotics. *Br J Psychiatr* 1999; 174(38S): 34-43.
10. Simpson GM et al. Neuroleptic and

antipsychotic drugs. In: Dukas MNG, editor. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 14th ed. Amsterdam: Elsevier, 2000. p.139-63.

11. Agelink MW et al. Effects of newer atypical antipsychotics on autonomic neurocardiac function: A comparison between amisulpride, olanzapine, sertindole, and clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 8-13.
12. Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 10): 5-14.
13. Remington G et al. D2 and 5-HT2 receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using pet. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(suppl 10): 15-19.
14. BOT- Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2002 marzo.
15. Velligan DI et al. Cognitive dysfunction in schizophrenia and its importance to outcome: the place of atypical antipsychotics in treatment. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(S23): 25-8.
16. Markowitz JS et al. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 73-85.
17. Perfil de toxicidad de los antipsicóticos atípicos. *Butll Groc* 2002; 15(1): 1-4.
18. Curran MP et al. Amisulprida. A review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs* 2001; 61(14): 2124-50.
19. Geddes J et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321(7273): 1371-6.
20. Prior C et al. Atypical antipsychotics in

the treatment of schizophrenia (letter). *BMJ* 2001; 322(7921): 924-5.

21. Taylor D. Pragmatic considerations are important when considering which drug to prescribe (letter). *BMJ* 2001; 322(7921): 925.
22. Rowsell R et al. Validity of dropout rates as proxy measure of tolerability is unknown (letter). *BMJ* 2001; 322(7921): 925.
23. Lee S. Informed relationship between doctor and patient does not exist in many parts of the world (letter). *BMJ* 2001; 322(7921): 925-6.
24. Anderson I. User's views are important (letter). *BMJ* 2001; 322(7921): 926.
25. Diggins R et al. Cost is a crucial issue (letter). *BMJ* 2001; 322(7921): 926.
26. Kerwin R. Paper underrates patient experience of extrapyramidal symptoms (letter). *BMJ* 2001; 322(7921): 926-7.
27. Adams C et al. Paper corrupts concept of evidence based medicine (letter). *BMJ* 2001; 322(7921): 927.
28. Geddes J et al. Author's reply. *BMJ* 2001; 322(7921): 928.
29. Markowitz JS et al. Atypical antipsychotics: Part II. Adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 210-7.
30. Speller JC et al. One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. *Br J Psychiatry* 1997; 7: 564-8.
31. Lindenmayer JP et al. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatr* 2001; 62(Suppl 23): 30-8.

¿Pueden administrarse de forma conjunta la vacuna de la fiebre amarilla y la vacuna antitífica oral?



El pasado año 2000 en el artículo "Viajes internacionales a destinos exóticos: algunos consejos" (*Bol Ter Andal* 2000; 16(3): 9-11), dentro del apartado de inmunizaciones y en lo referente a la vacuna de la fiebre amarilla, se decía que estaba contraindicada su administración conjunta junto a la vacuna antitífica oral, tal como y como recogían —entre otras— las recomendaciones específicas publicadas por la Organización Mundial de la Salud (*Organisation Mondiale de la Santé. Voyages internationaux et santé. Vaccinations exigées et conseils d'hygiène 2000. Ginebra: OMS, 2000*).

Tras la publicación de este artículo, se recibió una consulta en nuestro Centro de Información, en la que una profesional sanitaria tras su lectura nos comunicaba su extrañeza con la anterior contraindicación ya que, en el prospecto de las especialidades conteniendo vacuna antitífica oral, no se hacía ningún comentario sobre la existencia de interacción. Por otra parte, en el prospecto de la vacuna frente a la fiebre amarilla se señala que puede asociarse a la vacuna antitífica oral sin que afecte la inmunidad de esta última; mientras que la vacunación

simultánea con la vacuna contra el cólera y las antiparásiticas A y B inyectables no se recomienda y debe separarse al menos 3 semanas.

Nuestra lectora también nos señalaba que, de acuerdo con su experiencia profesional, la mayoría de los viajeros que consultan, en muchos casos por no haber previsto con suficiente antelación la necesidad de inmunizarse, acude a la consulta pocos días antes de su viaje, lo que obligaba a tomar decisiones sobre la administración.

Tras revisar el tema, nos encontramos que otras instituciones que emiten recomendaciones en el ámbito de los viajes internacionales (CDC, ACIP, etc.) no recogían en éstas la existencia de dicha contraindicación (*Centers for Disease Control. Health information for international travel. http://www.cdc.gov/travel/; Yellow fever vaccine: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1990; 39(RR6): 1-6*).

Tras realizar una búsqueda bibliográfica se localizó un estudio clínico en el que se investigó de forma específica la seguridad y la inmunogenicidad tras la administración conjunta de la vacuna antitífica oral y la de la fiebre amarilla (*Kollaristch H et al. J Infect Dis 1997;*

175(4): 871-5). En dicho estudio se concluye que, la vacuna de la fiebre amarilla puede administrarse de forma segura junto a la vacuna de la antitífica oral sin afectar a la respuesta inmunitaria de cada vacuna.

En resumen, tras revisar la información disponible sobre el tema parece que sólo en las recomendaciones específicas sobre viajes internacionales publicadas por la Organización Mundial de la Salud se recoge la contraindicación de administrar conjuntamente la vacuna de la fiebre amarilla y la antitífica oral. Mientras que, en ninguna de las fuentes generales de información sobre inmunizaciones se señala la existencia de interacción o interferencia tras la administración simultánea de ambas vacunas, disponiéndose de estudios específicos en los que se ha puesto de manifiesto que pueden administrarse conjuntamente sin afectar a la respuesta inmunitaria de cada vacuna. A la vista de lo anterior, parece que la vacuna de la fiebre amarilla puede administrarse de forma simultánea con la antitífica oral; por el contrario, si se considera contraindicada su administración conjunta con la vacuna anticolérica o las antiparásiticas inyectables, casos en que su administración debe separarse 3 semanas.

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^o Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
Redacción CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiana Martínez, Fernando Gamboa Antíñolo, Pablo García López, M.^a Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Julio Romero González, Manuel de la Rosa Fraile, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre, Concepción Verdú Camarasa.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.

