

Recomendaciones para el Cambio de Antipsicóticos

Consenso de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica

Miquel Bernardo¹, Eduard Vieta², Jerónimo Sáiz Ruiz³, Fernando Rico-Villademoros⁴, Cecilio Álamo⁵, Julio Bobes⁶ y Grupo RECAP*

¹Programa Esquizofrènia Clínic, Servei de Psiquiatria, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona; ²Programa de Trastornos Bipolares, Instituto Clínic de Neurociencias, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Barcelona; ³Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid; ⁴Instituto de Neurociencias, Centro de Investigaciones Biomédicas (CIBM), Universidad de Granada, Granada; ⁵Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid; ⁶Área de Psiquiatría, Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Oviedo

5º Borrador

28 de febrero de 2011

Autor para correspondencia:

Miquel Bernardo

Servei de Psiquiatria

Hospital Clínic

c/ Villarroel 170, Esc 9, 6 degrees Planta

08036 Barcelona

e-mail: bernardo@clinic.ub.es

1. Introducción

La necesidad de cambiar de antipsicótico durante el tratamiento de un paciente con un trastorno psiquiátrico, por limitaciones de eficacia o tolerabilidad, o bien debido a la variabilidad interindividual en la respuesta a estos fármacos, es un hecho muy frecuente en la práctica clínica diaria. Este proceso de cambio está sujeto a dificultades y potenciales complicaciones clínicamente relevantes que, con un buen manejo clínico, podrían ser evitadas o, al menos, minimizadas.

Sin embargo, a pesar de su trascendencia, disponemos de muy pocas pruebas derivadas de ensayos clínicos que guíen nuestra conducta en el proceso de cambio de antipsicóticos. Muchos aspectos del cambio (por ejemplo, el cambio por problemas de eficacia con el antipsicótico previo o por aparición de trastornos metabólicos) han sido muy poco evaluados en ensayos clínicos. Además, los ensayos clínicos que de forma primaria o secundaria han evaluado aspectos relacionados con el cambio de antipsicóticos presentan bastantes limitaciones: por lo general, son ensayos clínicos con un tamaño muestral pequeño; en su inmensa mayoría los estudios han sido realizados en pacientes adultos con esquizofrenia, cuando es frecuente la utilización de estos fármacos en otras indicaciones y poblaciones, situación que puede condicionar también el resultado del cambio; con frecuencia la selección de los comparadores en los ensayos clínicos existentes ha sido muy poco informativa, limitándose a comparar el cambio de antipsicótico frente al mantenimiento del tratamiento previo, lo cual favorece a los fármacos estudiados.

Se han publicado varias y buenas revisiones narrativas respecto al cambio de antipsicóticos (Weiden 1997, Ganguli 2002, Chue 2004, Eldinger 2005, Masand 2005, Weiden 2006, Scheifler 2006, Buckley 2007, Weiden & Buckley 2007) e incluso dos revisiones sistemáticas, una de ellas sobre la técnica del cambio (Remington 2005) y otra sobre el cambio de antipsicóticos y su impacto en el peso o parámetros metabólicos (Mukundam 2010). No obstante, a juicio de los autores de este manuscrito, ninguna cubría suficientemente los múltiples aspectos que deberían ser tenidos en cuenta en la atención al paciente que requiere un cambio de antipsicótico, y que abarcan tanto aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos involucrados, como las características clínicas del paciente sometido a esta intervención terapéutica.

Por todo ello, la Sociedad Española de Psiquiatría (SEP) y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB) han considerado relevante para la práctica clínica elaborar un documento que, partiendo de la evidencia proporcionada por los ensayos clínicos y aunando los conocimientos farmacológicos y la experiencia clínica, revisara todos esos aspectos y proporcionara unas recomendaciones prácticas y lo más concretas posible de cuándo y cómo realizar el cambio de antipsicóticos. En este trabajo exponemos cómo ha sido el proceso de elaboración de estas recomendaciones, un resumen de la información que ha servido de base para las mismas y un “decálogo” final de recomendaciones prácticas que tratan de sintetizar todo lo anterior.

2. Metodología

Un pequeño grupo de expertos en psiquiatría, psicofarmacología y farmacoepidemiología estableció la metodología del trabajo para preparar estas

recomendaciones de consenso. En primer lugar se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline hasta enero de 2010, que posteriormente ha sido actualizada hasta noviembre de 2010, y una revisión de las referencias sobre ensayos clínicos o subanálisis de ensayos clínicos de cambio de antipsicóticos. Los detalles de esta búsqueda y de los artículos incluidos en la revisión serán objeto de otra publicación.

La información proveniente de la búsqueda fue revisada y discutida en una segunda reunión por este grupo de expertos que preparó un primer índice de los contenidos que debería tener esta revisión, y un primer borrador de recomendaciones sobre el cambio de antipsicóticos. Este borrador fue refinado por ese grupo de expertos en dos teleconferencias posteriores. Una vez alcanzado un consenso entre el grupo de expertos respecto a las recomendaciones, estas y la información que servía de base para las mismas fueron revisadas y discutidas en una reunión con un grupo más amplio de 34 psiquiatras (Grupo RECAP), también seleccionado por la SEP y la SEPB. Con las sugerencias y modificaciones surgidas durante dicha reunión, se preparó un nuevo borrador de recomendaciones que fue circulado entre todos los miembros de dicho grupo, solicitando comentarios al mismo que se han integrado en nuevas versiones. El borrador de recomendaciones finalmente acordado con este grupo amplio de psiquiatras es el que se presenta en el punto 9 de esta revisión. El resto de apartados de esta revisión tratan de resumir la información que sirvió de apoyo a estas recomendaciones y que fue discutida durante las reuniones anteriormente mencionadas.

3. Frecuencia y motivos del cambio de antipsicóticos

Los resultados de los ensayos clínicos sugieren que aproximadamente un 30% de los pacientes con esquizofrenia cambian de antipsicótico en el plazo de 1 año (Perez-Iglesias 2008, Nyhuis 2010). Estos datos son apoyados por los provenientes de estudios observacionales (Covell 2002, Menzin 2002). El riesgo de tener que cambiar de antipsicótico parece mayor en pacientes que reciben antipsicóticos convencionales que en pacientes que están en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación (Covell 2002, Perez-Iglesias 2008). La frecuencia de cambio se incrementa con el paso del tiempo. Así, Covell y cols., analizando los registros de medicación de una muestra aleatoria de 400 pacientes ambulatorios con esquizofrenia, encontraron que la tasa de cambio de antipsicótico era de un 21% a los 6 meses, 33% al año y 45% a los 2 años (Covell 2002); además, un 40% de los que habían cambiado de antipsicótico al menos una vez, cambiaban de antipsicótico una segunda vez en los 2 primeros años de seguimiento (Covell 2002). Estos resultados ponen de manifiesto no solo la frecuencia de esta situación en la práctica clínica, sino lo limitado que es el éxito de la misma, más aún si tenemos en cuenta que algún estudio sugiere que es bastante frecuente la vuelta al antipsicótico que se estaba recibiendo previamente (Leslie & Rosenheck 2002).

Los motivos generales que llevan al cambio, incluso si el cambio es a un antipsicótico depot, son tanto la falta de eficacia como los problemas de tolerabilidad y, en menor medida, los problemas de cumplimiento (Perez-Iglesias 2008, Hugenholtz 2005, Hawley 2010). Lógicamente, estos motivos dependen del antipsicótico que se estuviera recibiendo y del que fueran a recibir después del cambio. En un estudio en la práctica clínica se observó que entre los pacientes que cambian a un antipsicótico convencional hay un cierto predominio de los problemas de eficacia, especialmente si proceden de un tratamiento con un antipsicótico atípico, mientras que en el cambio a un atípico

predominan como motivo del cambio los problemas de tolerabilidad, sobre todo si proceden de un antipsicótico convencional (Hugenholtz 2005).

Respecto a los motivos más específicos dentro de la falta de eficacia o la mala tolerabilidad la información disponible es mucho más limitada. En un análisis post-hoc de un ensayo clínico pragmático en el que 191 de los 648 pacientes con esquizofrenia requirieron un cambio y fueron aleatorizados a recibir olanzapina, risperidona o un antipsicótico convencional, Nyhuis y cols. identificaron como predictores del cambio a otro antipsicótico la ausencia de tratamiento de antipsicótico en el año previo a la aleatorización, la depresión preexistente, el sexo femenino, la ausencia de un trastorno por abuso de sustancias concomitante, el empeoramiento de la acatisia, y el empeoramiento de los síntomas de depresión/ansiedad (Nyhuis 2010). Por otra parte, los efectos adversos considerados más molestos por los pacientes o más relevantes clínicamente de acuerdo al psiquiatra son: los síntomas extrapiramidales, el aumento de peso, los trastornos cognitivos, la sedación, los trastornos relacionados con la hiperprolactinemia, la disfunción sexual, la depresión, la agranulocitosis y los trastornos metabólicos (Fakhoury 2001, Weiden 2001, Karow 2006).

4. Indicaciones y contraindicaciones del cambio

De acuerdo a lo comentado previamente, existen varias indicaciones potenciales para el cambio de antipsicóticos que, siguiendo a McEvoy y cols (1999), se resumen en el cuadro 1.

Sin embargo, tal y como y como se ha comentado, con bastante frecuencia el cambio de antipsicótico, además de las dificultades que pueda plantear, no tiene el resultado esperado, y una proporción importante de pacientes vuelven a cambiar al antipsicótico previo. En un análisis post-hoc de la fase 1 del estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE), un ensayo clínico pragmático en pacientes con esquizofrenia, se comparó el resultado primario del estudio (esto es, la interrupción del tratamiento por cualquier causa) entre aquellos pacientes que fueron aleatorizados a olanzapina y a risperidona y dicha aleatorización suponía un cambio de antipsicótico a alguno de estos dos fármacos y aquellos en los que la aleatorización suponía un mantenimiento del antipsicótico que estaban recibiendo antes de la misma (Essock 2006). El objetivo era evaluar la efectividad de cambiar de antipsicótico en comparación con mantener el tratamiento, y los resultados mostraron que las tasas de interrupción del tratamiento eran más bajas entre aquellos en los que la aleatorización suponía mantener el tratamiento con olanzapina o risperidona que entre aquellos que cambiaron a uno de estos dos antipsicóticos (Essock 2006). Este análisis está condicionado por los resultados globales del estudio que favorecían a olanzapina (Lieberman 2005) y se trata de un análisis post-hoc y, por tanto, exploratorio. No obstante, estos resultados y los ya comentados de la elevada frecuencia de un segundo cambio de antipsicótico (Leslie y Rosenheck 2002) sugieren que se deberían maximizar los beneficios del antipsicótico previo antes de tomar la decisión de cambiar de antipsicótico.

Además de esta precaución, antes de tomar la decisión de cambiar de antipsicótico, existen algunas recomendaciones generales que podrían considerarse como potenciales contraindicaciones del cambio de antipsicóticos y que se muestran en el cuadro 2 (Weiden 1997, McEvoy 1999).

5. Aspectos farmacológicos del cambio de antipsicóticos

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antipsicóticos involucrados en el cambio son muy importantes a la hora de establecer recomendaciones individuales para el cambio entre los distintos antipsicóticos. Entre las características farmacocinéticas más relevantes a tener en cuenta están la semivida de eliminación y el metabolismo de estos fármacos. Los antipsicóticos con una semivida de eliminación larga (por ejemplo, risperidona por la larga semivida de eliminación de su metabolito activo, olanzapina o aripiprazol) pueden plantear menos problemas con su retirada si se requiere un cambio brusco o inmediato del antipsicótico, sin embargo, pueden mostrar un mayor riesgo de interacciones farmacodinámicas con otros antipsicóticos que presenten características similares respecto a su afinidad por determinados receptores (véase más adelante). Por otra parte, los antipsicóticos se metabolizan fundamentalmente a nivel hepático por el sistema del citocromo P450, por lo que pueden presentar interacciones con otros fármacos que se comporten como inhibidores de su vía metabólica principal o que sean también sustratos de esa vía ya que puede producirse una interacción por inhibición competitiva. Especialmente importante en el caso de los antipsicóticos es la vía del isoenzima 2D6, ya que existen bastantes psicofármacos que se comportan como inhibidores de esa vía metabólica, tales como antipsicóticos (por ejemplo, clorpromazina, haloperidol o levopromazina) o antidepresivos (por ejemplo, paroxetina, duloxetina o fluoxetina), y una gran parte de los antidepresivos y antipsicóticos (entre ellos, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, aripiprazol, clozapina, risperidona, sertindol y, en menor medida, olanzapina,) se metabolizan también por esa vía. Otros antipsicóticos se metabolizan principalmente

por la vía del 3A4 (por ejemplo, quetiapina o ziprasidona) o utilizan además esta vía (por ejemplo, risperidona, aripiprazol o clozapina) o la del isoenzima 1A2 (por ejemplo, clozapina y olanzapina). En la tabla 1 se presenta un resumen de las principales características farmacocinéticas de los antipsicóticos atípicos de más frecuente utilización y sus implicaciones en el cambio de antipsicóticos. El lector podrá encontrar una información más detallada sobre la farmacocinética de estos fármacos en alguna revisión al respecto (Meyer 2007, Urichuk 2008) y en las fichas técnicas de los distintos antipsicóticos.

Desde un punto de vista farmacodinámico, la afinidad de los distintos antipsicóticos por los receptores dopaminérgicos D2, los muscarino-colinérgicos, histaminérgicos y adrenérgicos (Arnt 1998, Richelson 2003, Richelson 2010) puede tener implicaciones en el cambio tanto para la retirada del antipsicótico previo como para la introducción del nuevo (Ereshefsky & Dugan 2000), especialmente si la retirada es brusca o la introducción se realiza mediante lo que se ha denominado solapamiento. En la tabla 2 presentamos un resumen de la influencia de estos aspectos farmacodinámicos en el proceso de cambio de tratamiento para los antipsicóticos atípicos de utilización más frecuente.

5.1. El cambio desde clozapina

A pesar de las dificultades para utilizar clozapina debido a la monitorización que requiere, este fármaco sigue desempeñando un papel fundamental en el tratamiento de la esquizofrenia dada su superioridad sobre otros antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia resistente (Kane 1988, Tuunainen 2000, Jones 2006, McEvoy 2006) y su

papel en el tratamiento de pacientes con riesgo de conducta suicida (Meltzer 2003, Hennen 2005). Dado que la utilización de clozapina está con frecuencia limitada a esas poblaciones, su sustitución por otro antipsicótico debe estar muy bien fundamentada. Además, parece que clozapina puede plantear más problemas para su retirada que otros antipsicóticos, como son un mayor riesgo de aparición de un síndrome de retirada, una reagudización psicótica, síntomas extrapiramidales o, incluso, la interferencia con la respuesta posterior a otro antipsicótico (Shore 1995, Weiden 1997, Henderson 1998, Goudie & Cole 2008).

Las recomendaciones para el cambio desde clozapina incluyen:

- Si es posible, clozapina debe retirarse gradualmente disminuyendo la dosis 50 mg/semana (Weiden 1997). Otros autores recomiendan una reducción aún más gradual (25 mg/semana) y la asociación de una benzodiacepina (Zimbhoff 1995).
- Los anticolinérgicos pueden prevenir o aliviar los síntomas de retirada de clozapina (De León 1994)
- Algunas comunicaciones de casos sugieren que si el cambio desde clozapina se realiza por una agranulocitosis es preferible cambiar a un antipsicótico con un perfil de afinidad sobre los receptores distinto (por ejemplo, evitando el cambio a olanzapina o quetiapina) (Eldinger 2005). Si el motivo del cambio no es la agranulocitosis, es preferible cambiar a un antipsicótico de perfil de afinidad por los receptores similar.
- Los controles hematológicos deben continuar al menos hasta 3-4 semanas después de haber retirado la clozapina

- Un cambio que implique el tratamiento posterior con clorpromazina, haloperidol o levopromazina debe realizarse con cuidado si se utiliza el solapamiento ya que estos fármacos inhiben el isoenzima 2D6, una de las vías metabólicas utilizadas por clozapina

6. Las estrategias para el cambio de antipsicóticos

6.1. Tipos de estrategias: ventajas e inconvenientes

Aunque se han propuesto varias categorizaciones de las estrategias de cambio (Correl 2006, Lambert 2007, Buckley 2008), nosotros nos referiremos a partir de ahora a 3 grandes tipos (Figura 1) que, a nuestro juicio, sintetizan las estrategias propuestas, son las que se recogen en algunas revisiones (Ganguli 2002) y las que se han evaluado en algún consenso de expertos (McEvoy 1999):

-*Cambio brusco*: interrupción inmediata del antipsicótico previo e inicio a las dosis habituales del nuevo antipsicótico.

-*Escalonamiento cruzado*: al mismo tiempo que se procede a la retirada gradual del antipsicótico previo se inicia el incremento gradual de la dosis del nuevo antipsicótico.

-*Solapamiento y retirada*: mantenimiento de las dosis del antipsicótico previo y concomitantemente inicio gradual del nuevo antipsicótico hasta alcanzar dosis eficaces; una vez alcanzadas las dosis eficaces del nuevo antipsicótico, retirada gradual del antipsicótico previo.

No disponemos de datos fiables respecto a cuál es la estrategia más frecuentemente utilizada, pero, aunque los expertos se decantan por las estrategias más conservadoras del solapamiento o el escalonamiento cruzado (McEvoy 1999), algunos datos sugieren que en la práctica clínica sigue siendo bastante frecuente la utilización de un cambio brusco (Burns 2002, Jiménez 2002, Alptekin 2009). La elección de uno u otro tipo de estrategia de cambio deberá hacerse adaptándose a cada caso y dependerá, entre otros, de los aspectos farmacológicos anteriormente mencionados, los motivos del cambio (por ejemplo, la aparición de un efecto adverso grave como una agranulocitosis requiere la interrupción rápida del antipsicótico) y el marco terapéutico (por ejemplo, es más factible un cambio brusco de antipsicóticos en pacientes ingresados que en ambulatorios). En la tabla 3 se exponen las ventajas e inconvenientes de cada estrategia de cambio. No obstante, se han realizado ensayos clínicos aleatorizados para valorar distintas estrategias de cambio con algunos antipsicóticos, ensayos que comentamos en mayor detalle en el próximo apartado

6.2. Ensayos clínicos de estrategias de cambio

Se han publicado 8 ensayos clínicos valorando estrategias de cambio a distintos antipsicóticos: uno con risperidona (Ganguli 2008), dos con olanzapina (Kinon 2000, Lee 2002), dos con ziprasidona (Weiden 2003, Stip 2010) y tres con aripiprazol (Casey 2003, Takeuchi 2008, Pae 2009). Todos ellos han sido realizados en pacientes con esquizofrenia y fueron a corto plazo.

Además de estos ensayos, Remington y cols realizaron un metanálisis de 4 de ellos (Kinon 2000, Lee 2002, Casey 2003, Weiden 2003) llegando a la conclusión de que las

estrategias graduales no demostraban una ventaja sobre el cambio brusco (Remington 2005). A pesar de los resultados de este metanálisis y las conclusiones de alguno de los estudios individuales, en nuestra opinión los resultados de los 8 ensayos publicados hasta la fecha sugieren que:

-El cambio de antipsicóticos con sustitución inmediata del antipsicótico previo se asocia por lo general a un mayor número de abandonos por cualquier causa (Casey 2003, Ganguli 2008, Takeuchi 2008, Pae 2009).

-La indicación de un inicio inmediato o más gradual del nuevo antipsicótico depende del fármaco. Así, parece que olanzapina daría mejores resultados si se introduce de forma inmediata a dosis terapéuticas (Kinon 2000) y, por el contrario, aripiprazol requeriría un inicio más gradual (Casey 2003).

-En términos generales, parece que la estrategia de solapamiento es la que proporciona mejores resultados globales en forma de menos interrupciones de tratamiento y mayor control de la sintomatología (Kinon 2000, Ganguli 2008, Takeuchi 2008, Pae 2009, Stip 2010).

6.3. Recomendaciones específicas para el cambio a distintos antipsicóticos atípicos.

Se han publicado también recomendaciones específicas para el cambio a algunos antipsicóticos que el lector interesado puede consultar. Entre ellas están recomendaciones para el cambio a risperidona, tanto para la formulación estándar (Borison 1996, Taylor 1997) como para su formulación de larga duración (Keith 2004, Love & Conley 2004), olanzapina (Taylor 1997, Kinon & Gilmore 2000), quetiapina (Cutler 2002, Weiden 2006), ziprasidona (Weiden 2002, Kutcher 2005, Rossi 2011), aripiprazol (Cassano 2007, Sullivan 2007, Fagiolini 2008), sertindol (Schuck 2004),

amisulpride (Burns 2002, Pani 2008) y a clozapina (Taylor 1997). A pesar de su indudable interés, en opinión de los autores de esta publicación ninguna recoge el gran abanico de matices que se debe tener en cuenta a la hora de realizar un cambio de antipsicóticos.

7. El cambio de antipsicóticos en las distintas situaciones clínicas

A continuación revisaremos los resultados de los ensayos clínicos disponibles que han evaluado el cambio de antipsicóticos como una estrategia terapéutica ante una determinada situación clínica de falta de eficacia, problemas de tolerabilidad o incumplimiento terapéutico con otro antipsicótico. Esta información se evalúa en el contexto de los principales datos de eficacia y tolerabilidad que disponemos sobre los distintos antipsicóticos. Conviene advertir que el hecho de discutir estas situaciones clínicas en el contexto del cambio no significa necesariamente que consideramos el cambio como la mejor o la única opción terapéutica para esa situación.

7.1. El cambio por eficacia limitada del antipsicótico previo

La información más relevante sobre el cambio de antipsicótico en pacientes con respuesta inadecuada al antipsicótico previo proviene fundamentalmente de dos ensayos clínicos pragmáticos: el estudio CUtLASS (*Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study*), que incluyó dos ensayos, y el estudio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*), que incluía también varias fases de estudio.

En el primer ensayo del CUtLASS, 227 pacientes que mostraban una respuesta inadecuada o intolerancia al antipsicótico previo fueron aleatorizados a recibir un antipsicótico de primera generación o un antipsicótico de segunda generación, en ambos casos la elección individual del antipsicótico dentro de cada clase la realizaba el psiquiatra (Jones 2006). Después de un año de tratamiento los pacientes tratados con el antipsicótico de primera generación no presentaron diferencias significativas respecto a la calidad de vida (variable principal del estudio), la eficacia o la tolerabilidad en comparación con los tratados con antipsicóticos de segunda generación (Jones 2006)

En la fase 2T del estudio CATIE, 444 pacientes que interrumpieron el tratamiento antipsicótico de la fase 1 del estudio por diferentes motivos, incluyendo la falta de eficacia, recibieron de forma aleatoria olanzapina, quetiapina, risperidona o ziprasidona (Stroup 2006). En este ensayo, olanzapina y risperidona mostraron una eficacia superior a la de quetiapina y ziprasidona evaluada mediante el tiempo hasta la interrupción del tratamiento (Stroup 2006). Cuando la eficacia se evalúa como riesgo de interrupción del tratamiento, algunos metanálisis en pacientes con esquizofrenia apoyarían estos resultados de olanzapina (Komossa 2010) y, aunque en menor medida, los de risperidona (Komossa 2011).

Aunque a nuestro juicio de mucha menor relevancia que los estudios CUtLASS y CATIE, la información sobre el cambio a estos antipsicóticos de segunda generación en pacientes con respuesta inadecuada a otros antipsicóticos se completa con los resultados de otros tres estudios (Wang 2006, Suzuki 2007, Kinon 2010). En dos ensayos clínicos con un pequeño tamaño muestral, olanzapina y risperidona mostraron resultados similares (Wang 2006, Suzuki 2007). Además, con un diseño muy específico, en

pacientes que no respondían a 2 semanas de tratamiento con risperidona, Kinon y cols. encontraron una mejoría ligeramente superior pero significativa en la sintomatología psicótica entre aquellos pacientes que fueron aleatorizados a cambiar a olanzapina frente a aquellos que lo fueron a continuar con risperidona (Kinon 2010). No obstante, en consonancia con los dos primeros ensayos clínicos de cambio mencionados, en un metanálisis de ensayos clínicos en los que se comparaban de forma directa olanzapina y risperidona en pacientes con esquizofrenia, ambos fármacos mostraron una eficacia similar en su impacto sobre el estado mental (Jayaram 2006). No incluimos en esta revisión los ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con esquizofrenia refractaria que utilizan como parte de su diseño un periodo de tratamiento con otro antipsicótico para confirmar la falta de respuesta antes de realizar la aleatorización a los tratamientos que se quieren comparar (Conley 1998, Azorin 2001, Emsley 2000, Kane 2003, Conley 2005, Kane 2006) y que en mayor o menor medida tratan de remedar el diseño original propuesto por Kane y cols. (1988).

Los resultados respecto a clozapina en pacientes que cambian por falta de eficacia provienen también del estudio CULASS 2 y el CATIE 2E. En estos dos ensayos clozapina mostró una eficacia superior a la de otros antipsicóticos atípicos como grupo de comparación y evaluada mediante el cambio en la sintomatología psicótica (Lewis 2006) y superior a la de quetiapina y risperidona, pero no a la de olanzapina, evaluada mediante el tiempo hasta la interrupción del tratamiento (McEvoy 2006).

En relación a clozapina es necesario resaltar algunos aspectos importantes. A pesar de estos buenos resultados en el cambio en pacientes con problemas de eficacia y que son consistentes con los ensayos comparativos ya comentados en pacientes con

esquizofrenia resistente (Kane 1988, Tuunainen 2000), esta es una opción infrautilizada en la práctica clínica (Conley & Buchanan 1997, Agid 2010). En la fase 2E del CATIE solo estuvieron dispuestos a participar el 27% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento de la fase 1 por falta de eficacia (McEvoy 2006). Si tenemos en cuenta que la respuesta a un tercer intento de tratamiento antipsicótico en pacientes que no respondieron a dos intentos previos es muy inferior a la de los dos primeros intentos (Suzuki 2007), y que los controles hematológicos hacen que la agranulocitosis inducida por el tratamiento y los fallecimientos asociados sean muy poco frecuentes (Agid 2010), parece juicioso no retrasar demasiado la utilización de clozapina en este subgrupo de pacientes (Agid 2010). Sin embargo, esta eficacia superior de clozapina sobre otros antipsicóticos atípicos no se extiende a otros subgrupos de pacientes distintos de los que han mostrado falta de eficacia (Asenjo 2010).

A excepción de un estudio en pacientes con esquizofrenia y depresión (Kim 2007), no disponemos de ningún ensayo aleatorizado que evalúe el cambio de antipsicótico en situaciones de problemas de eficacia específicos como la persistencia de síntomas positivos o negativos, o la mencionada presencia de síntomas depresivos, por lo que si se considera adecuado este cambio ante una situación de este tipo nuestra elección debe guiarse por los perfiles ya conocidos de estos fármacos. En el único ensayo clínico aleatorizado disponible, el cambio a amisulpride en pacientes con esquizofrenia y con un episodio de depresión menor o mayor se asoció a una reducción de la sintomatología depresiva significativamente mayor que el continuar con risperidona (Kim 2007). Los resultados de un metanálisis de ensayos clínicos en pacientes con esquizofrenia indican que, además de amisulpride, aripiprazol, clozapina, olanzapina y quetiapina tienen un efecto sobre los síntomas depresivos significativamente superior al de los antipsicóticos

convencionales (Leucht 2009). En ese metanálisis ziprasidona y risperidona no demostraron una superioridad sobre haloperidol en los síntomas depresivos (Leucht 2009). No obstante, ziprasidona posee un perfil farmacológico atractivo para el tratamiento de los trastornos afectivos y ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los pacientes con un trastorno bipolar I y episodios de manía o mixtos (Rosa 2008). En la depresión bipolar, quetiapina y la combinación olanzapina-fluoxetina son las que ofrecen mejores resultados (Vieta 2010).

Aunque los antipsicóticos atípicos se presentaban como prometedores en el tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia, el efecto sobre estos síntomas es, en el mejor de los casos, modesto, en especial sobre los síntomas negativos primarios (Buckley & Stahl 2007). Por tanto, no hay ninguna base que permita realizar alguna recomendación específica para un cambio de antipsicótico por este motivo. El antipsicótico atípico que mejor ha demostrado su eficacia sobre síntomas negativos primarios o predominantes es amisulpride a dosis bajas (50-300 mg/día) que ha sido superior a placebo en varios ensayos clínicos (Leucht 2002).

7.2. El cambio por problemas de tolerabilidad con el antipsicótico previo

7.2.1. El cambio por la presencia de síntomas extrapiramidales o discinesia tardía

El cambio como estrategia terapéutica ante la presencia de síntomas extrapiramidales asociados al tratamiento antipsicótico ha sido evaluado en tres ensayos clínicos aleatorizados. (Cortese 2008, Ritchie 2003, Chan 2010). Cortese y cols encontraron que el cambio a quetiapina mejoraba de forma significativa el parkinsonismo y la acatisia

pero no los síntomas de discinesia tardía (Cortese 2008). En los otros dos ensayos se evaluó el cambio a olanzapina o risperidona en pacientes con síntomas extrapiramidales (Ritchie 2003) o discinesia tardía (Chan 2010), mejorando con ambos fármacos el parkinsonismo y la discinesia tardía pero la acatisia, y no encontrándose diferencias entre ambos fármacos en su impacto sobre los síntomas extrapiramidales evaluados. Finalmente, en un ensayo de 24 semanas se comparó el efecto del cambio a risperidona u olanzapina en 60 pacientes con esquizofrenia y diagnóstico de discinesia tardía inducida por neurolepticos (Chan 2010). Al final del tratamiento, no hubo diferencias entre ambos fármacos en la mejoría de la discinesia tardía evaluada mediante la puntuación de la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) (Chan 2010).

Los resultados de los dos estudios con olanzapina y risperidona (Ritchie 2003, Ritchie 2006, Chan 2010), en especial la ausencia de diferencia en los resultados entre los dos fármacos, el hecho de que ambos fármacos presentan efectos adversos extrapiramidales dependientes de las dosis (Zyprexa Prescribing Information 2010, Risperdal Prescribing Information 2010), y que risperidona presente más efectos adversos extrapiramidales que varios atípicos (Komossa 2011) y olanzapina más que quetiapina (Komossa 2010a) sugieren que el cambio a estos dos antipsicóticos como estrategia terapéutica ante un paciente con síntomas extrapiramidales debe quedar reservada para casos muy seleccionados. Por otro lado, la mejoría observada en el ensayo clínico de cambio con quetiapina (Cortese 2008) es consistente con su perfil favorable en cuanto a reacciones adversas extrapiramidales (Seroquel Prescribing Information 2010) y apoya su utilización en estos casos. Además, los resultados de dos metanálisis señalan que quetiapina se asocia a una utilización de medicación antiparkinsoniana significativamente menor que risperidona, olanzapina y ziprasidona (Komossa 2010b,

Rummel-Kluge 2010). No obstante, en el ensayo de cambio, quetiapina no mejoró de forma significativa la puntuación relativa a discinesia tardía (Cortese 2008). Aunque es posible que ello se deba al pequeño tamaño muestral del estudio, en estos casos otra opción de cambio sería clozapina que, a pesar de la falta de ensayos clínicos aleatorizados a este respecto, ha demostrado ser útil en pacientes con discinesia tardía (Lieberman 1991) y algunos autores la consideran el tratamiento de elección en estos casos (Larach 1997).

7.2.2. El cambio por la presencia de aumento de peso

En dos ensayos clínicos aleatorizados de 16 y 26 semanas de duración, respectivamente, la reducción del peso en los pacientes que cambiaron a aripiprazol fue de 1,8 Kg (Newcomer 2008) y en los que lo hicieron a quetiapina de 0,82 Kg (Deberdt 2008) en comparación con incremento de peso en ambos estudios en los pacientes que se mantuvieron con olanzapina. En un subanálisis del estudio CATIE, los pacientes que estaban en tratamiento con olanzapina antes de la aleatorización y mantuvieron dicho tratamiento después de la aleatorización se compararon con aquellos en los que la aleatorización suponía un cambio a quetiapina, risperidona, pefenazina o ziprasidona (Rosenheck 2009). Durante los 18 meses de seguimiento se encontró que los pacientes que continuaban con olanzapina mostraban un importante incremento del peso, mientras que con el resto de tratamientos, a excepción de risperidona en los que el peso no variaba, mostraban una reducción del peso, observándose las mayores pérdidas entre aquellos tratados con ziprasidona o pefenazina (Rosenheck 2009)

Pese a los resultados de este análisis del estudio CATIE, hay datos que sugieren quequetiapina y perfenazina están asociados a un aumento de peso que, si bien es menor que el de olanzapina o clozapina, es clínicamente relevante (Allison 1999); por otro lado, dentro de los antipsicóticos convencionales, flufenazina es el que parece asociarse a un menor impacto sobre el peso (Allison 1999). Dentro de los antipsicóticos atípicos, ziprasidona y aripiprazol son los antipsicóticos que parecen asociarse a una menor propensión a causar aumento de peso tanto en pacientes adultos con esquizofrenia (Allison 1999, Hadad 2005) o trastorno bipolar (Torrent 2008), como en niños y adolescentes con trastornos psicóticos u otros trastornos (De Hert 2011)

7.2.3. El cambio por la presencia de trastornos metabólicos

Aunque existe algún ensayo clínico en marcha para evaluar el efecto del cambio a algunos antipsicóticos en pacientes con trastornos metabólicos, no disponemos todavía de datos derivados de ensayos clínicos aleatorizados que hayan evaluado de forma primaria este aspecto del cambio de antipsicóticos.

En el ensayo que comentábamos anteriormente del cambio a aripiprazol en pacientes con sobrepeso tratados con olanzapina, los pacientes que recibieron aripiprazol presentaron una reducción del colesterol total y del HDL-colesterol superior al de los pacientes que continuaron con olanzapina (Newcomer 2008). Por otra parte, en el estudio también comentado previamente de cambio a quetiapina en pacientes con sobrepeso u obesidad no hubo diferencias significativas entre los pacientes que cambiaron a quetiapina y los que se mantuvieron en olanzapina ni en el cambio de glucemia en ayunas o la hemoglobina glicosilada, ni en los lípidos en sangre (Deberdt

2008). En la fase 2T del CATIE, también comentada anteriormente, los pacientes que cambiaban a olanzapina presentaron incrementos importantes del colesterol total y triglicéridos, mientras que los pacientes tratados con ziprasidona y, en menor medida, los tratados con risperidona presentaron reducciones de estos parámetros bioquímicos (Stroup 2006). De nuevo, estos resultados con ziprasidona y risperidona, son consistentes con lo ya conocido sobre el impacto de los antipsicóticos sobre el perfil lipídico (Kingsbury 2001, Lindenmayer 2003, Meyer 2004). No obstante, de acuerdo a un metanálisis reciente en pacientes con esquizofrenia, risperidona parece asociarse a un mayor aumento del colesterol que aripiprazol y ziprasidona (Komossa 2011)

En relación a la presencia de diabetes, de acuerdo al consenso de varias Asociaciones Americanas, incluyendo la de Diabetes y la de Psiquiatría, ziprasidona y aripiprazol son los fármacos que se asocian a un menor riesgo de aparición de esta complicación metabólica (American Diabetes Association 2004). Aunque con algún dato discrepante, los resultados de la fase 1 (Lieberman 2005) y la fase 2 (Stroup 2006) del CATIE y los de los últimos estudios observacionales, parecen confirmar este buen perfil para estos dos fármacos. Por otra parte, los resultados de un metanálisis señalan que los antipsicóticos convencionales se asocian a un menor riesgo de aparición de diabetes que los atípicos (Smith 2008); en este sentido en algún estudio un antipsicótico de alta potencia como haloperidol fue el que se asoció a un menor riesgo de diabetes. En comparación con risperidona y olanzapina, amisulpride tiene menor propensión para inducir aumento de peso, uno de los mecanismos de aparición de diabetes, y de incrementar los niveles de glucosa (McKeage 2004, Komossa 2009).

Ante la falta de ensayos clínicos específicos, estos datos sugieren que amisulpride, aripiprazol, ziprasidona, y haloperidol son la opción más adecuada si se plantea el cambio ante un paciente con trastornos metabólicos durante el tratamiento antipsicótico.

7.2.4. El cambio por la presencia de hiperprolactinemia o sus problemas asociados.

En un ensayo clínico aleatorizado realizado en pacientes con esquizofrenia e hiperprolactinemia en tratamiento con risperidona o antipsicóticos convencionales, el cambio a olanzapina se acompañó a los 4 meses de una vuelta a los niveles normales de prolactina en un 90% de los pacientes en comparación con ninguno de los pacientes que continuaron con el antipsicótico previo (Kinon 2006). A pesar de que olanzapina se considera que tiene una escasa propensión para producir hiperprolactinemia (Byerly 2007), los ensayos clínicos a corto plazo en adultos mostraron que un 30% de los pacientes tratados con olanzapina en comparación con un 10% de los tratados con placebo incrementaban sus niveles de prolactina desde la normalidad hasta valores elevados (Olanzapine Prescribing Information 2010); en adolescentes estas cifras se incrementaban hasta un 47% y 7% para olanzapina y placebo, respectivamente. Además, de acuerdo a un metanálisis, olanzapina puede aumentar la prolactina algo más que aripiprazol, clozapina o quetiapina (Komossa 2010a). Estos datos sugieren que olanzapina debe ser considerada una opción secundaria de cambio de antipsicótico en pacientes con hiperprolactinemia.

Quetiapina no se ha asociado a incrementos significativos o sostenidos de los niveles de prolactina en su rango de dosis (Byerly 2007). En los ensayos clínicos en adultos, la frecuencia de incrementos de prolactina hasta niveles clínicamente significativos fue del

3,6% con quetiapina y 2,6% con placebo; en niños y adolescentes estas cifras fueron del 13,4% y 4%, respectivamente, en varones, y 8,7% y 0%, respectivamente, en mujeres (Quetiapine Prescribing Information 2010). En un análisis secundario de un ensayo clínico aleatorizado en el que pacientes que no habían respondido a flufenazina eran aleatorizados a recibir quetiapina (600 mg/día) o haloperidol (20 mg/día), los pacientes que cambiaron a quetiapina presentaron una reducción de los niveles de prolactina significativamente mayor que los pacientes que cambiaron a haloperidol (-729,5 mU/l vs -23,5 mU/l, $p < 0,001$) (Buckley 2004). De acuerdo a un metanálisis de quetiapina frente a otros antipsicóticos atípicos, este fármaco induce un menor aumento de la prolactina que risperidona y ziprasidona (Komossa 2010d)

Aripiprazol tiene un efecto neutro o incluso reductor de los niveles de prolactina en todo su rango de dosis (Byerly 2007) y, por tanto, no incluye entre las advertencias y precauciones de su ficha técnica la posible aparición de hiperprolactinemia (Aripiprazole Prescribing Information 2010). Aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el cambio a aripiprazol en pacientes con hiperprolactinemia, en un análisis post-hoc (Byerly 2009) de uno de los ensayos sobre estrategias de cambio a aripiprazol (Casey 2003) se observó una reducción significativa en los niveles de prolactina con el cambio a aripiprazol tanto en los pacientes que provenían de olanzapina, que presentaban valores basales de prolactina en los límites normales, como en los pacientes que estaban recibiendo risperidona, que presentaban niveles basales de prolactina por encima de los límites normales (Byerly 2009). Los efectos adversos relacionados con la hiperprolactinemia o el aumento de prolactina son menores con aripiprazol que con olanzapina y risperidona, según muestran los resultados de un metanálisis (Komossa 2009)

7.2.5. El cambio por la presencia de disfunción sexual.

En el único ensayo clínico aleatorizado realizado hasta la fecha, los pacientes con disfunción sexual asociada al tratamiento con risperidona que cambiaron a quetiapina no presentaron diferencias significativas frente a los que continuaron con risperidona a las 6 semanas del cambio en su función sexual evaluada mediante la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX) (Byerly 2008).

A pesar de estos desalentadores resultados, los antipsicóticos que han mostrado de forma más robusta y consistente (esto es, en ensayos clínicos aleatorizados) una menor frecuencia de disfunción sexual son quetiapina y olanzapina (Knegtering 2004, Knegtering 2006, Ciudad 2007). Serretti y Chiesa realizaron un metanálisis sobre el impacto de los antipsicóticos en la función sexual en el que combinaron resultados de estudios observacionales, comparativos o no, y ensayos clínicos aleatorizados (Serretti y Chiesa 2009). Aunque hay que tener presente las importantes limitaciones que tiene la combinación de resultados de tan heterogénea serie de estudios, estos autores encontraron que los fármacos que se asociaban a una menor frecuencia de disfunción sexual, tanto globalmente como en la mayor parte de las dimensiones, eran quetiapina, ziprasidona y aripiprazol (Serretti y Chiesa 2009). Por ello, quetiapina, olanzapina, ziprasidona y aripiprazol pueden ser considerados las mejores opciones para un cambio de antipsicóticos en pacientes con disfunción sexual.

7.2.6. El cambio por la presencia de otros efectos adversos.

Aunque se trata de un problema bastante frecuente, no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados el cambio de antipsicóticos por la presencia de sedación persistente. En estos casos, si el cambio es la opción seleccionada, puede considerarse un antipsicótico con un perfil menos sedante como amisulpride, aripiprazol, risperidona o ziprasidona.

Si se requiere un cambio de antipsicótico por prolongación del QT, aripiprazol puede ser una opción razonable dado que parece no asociarse a este efecto adverso (Cassano 2007).

7.3. El cambio por incumplimiento terapéutico

En pacientes con incumplimiento terapéutico puede plantearse la necesidad de cambiar a un antipsicótico de larga duración. Dentro de los antipsicóticos atípicos, en la actualidad (diciembre de 2010) está disponible en España risperidona de larga duración y está próxima la disponibilidad de olanzapina de larga duración.

Se han realizado recomendaciones específicas para el cambio a risperidona de larga duración (LA-risperidona) que resumimos a continuación (Love y Conley 2004, Keith 2004, Risperdal Consta Prescribing Information 2010):

-La mayoría de los pacientes que reciben convencionales depot pueden ser cambiados a LA-risperidona directamente.

-Si los pacientes provenían de otro antipsicótico no depot, incluyendo la formulación estándar de risperidona, este debe ser mantenido hasta 3 semanas después de haberse iniciado el tratamiento con LA-risperidona, con objeto de asegurar que haya comenzado

la fase principal de liberación de risperidona desde el lugar de la inyección. Otros autores sugieren como alternativa, si el antipsicótico oral no era risperidona, cambiar primero a risperidona oral y después a LA-risperidona (Taylor 2005).

-Si el antipsicótico previo era sedante (por ejemplo, clorpromazina, tioridazina, quetiapina) se puede valorar la adición de un hipnótico durante las primeras fases del tratamiento y solo por un corto periodo de tiempo.

-Si reciben medicación anticolinérgica se debe mantener dicha medicación hasta la 1ª dosis de LA-risperidona posterior a la interrupción del antipsicótico previo o suplementario. Ahora bien, si el antipsicótico era un depot, mantener la medicación anticolinérgica durante 3 o 4 meses para reducir el riesgo de reacciones distónicas

-En pacientes que no hayan recibido previamente risperidona oral, hacer una prueba de hipersensibilidad con una única dosis de prueba de risperidona oral antes de iniciar el tratamiento con LA-risperidona

-La dosis inicial de LA-risperidona es 25 mg/ 2 semanas, y la dosis máxima 50 mg/ 2 semanas.

-Los ajustes de dosis deben realizarse no más rápido que 1 vez cada 4 semanas. Con escalonamientos más rápidos no se consigue una respuesta más rápida.

La olanzapina inyectable de liberación prolongada (LA-olanzapina) está aprobada por las autoridades sanitarias europeas y parece próxima su aparición en España. De acuerdo a su ficha técnica se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones para su utilización (Zypadhera Summary of Product Characteristics 2010):

-Después de cada inyección, los pacientes 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.

-Los pacientes, antes de ser tratados con LA-olanzapina, deben ser tratados inicialmente con olanzapina oral, con el fin de establecer su tolerabilidad y respuesta.

-Los resultados de un análisis post-hoc de un ensayo clínico de LA-olanzapina sugieren que el cambio a este antipsicótico se podría realizar sin necesidad de utilizar una suplementación con olanzapina oral (Detke 2010).

-Las dosis inicial y de mantenimiento recomendadas de acuerdo a su equivalencia con las de olanzapina oral son las que aparecen en la tabla 4.

-En pacientes de edad avanzado o con insuficiencia renal no se debe utilizar LA-olanzapina a menos que se haya establecido un régimen posológico eficaz y bien tolerado con olanzapina oral. Se debe considerar una dosis de inicio más baja (150 mg cada 4 semanas) para estos pacientes.

-Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (sexo femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la reducción de la dosis. El aumento de la dosis, si está indicado, debe hacerse con precaución en estos pacientes.

-Debido a la lenta disolución de la sal pamoato de olanzapina, lo cual facilita la liberación lenta continuada de olanzapina que se completa en aproximadamente seis a ocho meses después de la última inyección, es necesaria la supervisión de un médico, sobre todo durante los dos primeros meses después de la interrupción del tratamiento con Zypadhera, al cambiar a otro medicamento antipsicótico considerado médicamente adecuado.

8. El cambio de antipsicóticos en el trastorno bipolar

Apenas hay estudios de cambio de antipsicótico en trastorno bipolar, de modo que a continuación se ofrecen una serie de consideraciones particulares que complementan la información previamente revisada sobre farmacocinética, farmacodinamia, y estudios de cambio de antipsicótico en esquizofrenia:

- Los pacientes bipolares reciben frecuentemente un antipsicótico en asociación con estabilizadores del humor e incluso con antidepresivos. En el momento del cambio deben tenerse en cuenta las potenciales interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con estos fármacos
- Los pacientes bipolares son más sensibles a algunos de los efectos adversos de los antipsicóticos que los pacientes con esquizofrenia (por ejemplo, a los efectos extrapiramidales).
- Las indicaciones en España de los distintos antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar difieren de unos a otros (Tabla 5)
- Los antipsicóticos tienen un perfil de eficacia y tolerabilidad distinto en función de la fase de la enfermedad. La elección del antipsicótico en el momento del cambio debería estar influida por el episodio índice y el perfil del fármaco
 - Manía: potencia antimaniaca
 - Depresión: eficacia antidepresiva
 - Mantenimiento: perfil de eficacia a largo plazo según polaridad predominante y perfil de seguridad

9. Decálogo del cambio de antipsicóticos

A continuación se resume en forma de 10 recomendaciones las principales conclusiones que, a juicio de los autores y consensuadas con un amplio grupo de psiquiatras con gran

experiencia clínica, se desprenden de toda la información comentada anteriormente. Es importante volver a señalar que estas recomendaciones ante situaciones clínicas específicas no significan necesariamente que este grupo de expertos considere el cambio de antipsicóticos como la mejor o única opción terapéutica. Además, también es importante que se tenga en cuenta que el orden en que aparecen los distintos antipsicóticos en estas recomendaciones es simplemente alfabético y de ningún modo conlleva una preferencia de un antipsicótico sobre otros. Finalmente, el hecho de que se cite un antipsicótico como una opción de cambio ante una situación concreta no quiere decir que ese antipsicótico pueda ser utilizado en un paciente concreto; como se ha comentado anteriormente, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas y las características clínicas del caso pueden hacer desaconsejable su utilización.

1. Antes de iniciar un cambio de antipsicótico se debe evaluar cuidadosamente la situación clínica del paciente para establecer su indicación, la posibilidad de otras alternativas terapéuticas, incluyendo la optimización del tratamiento previo (cumplimiento, ajuste de dosis, potenciación y evaluación del tiempo de tratamiento, entre otras), así como la presencia de riesgos potenciales de acuerdo con el estado de salud física del paciente y las posibles interacciones farmacológicas.
2. Se debe informar adecuadamente sobre los potenciales beneficios y los riesgos del cambio al paciente; si procede, se recomienda informar a su familia y otros profesionales involucrados en su cuidado, entre ellos, al médico de familia.
Durante el cambio se requiere un seguimiento más estrecho del paciente

3. No se ha demostrado que una estrategia de cambio sea mejor que otra, por lo que el cambio se debe adaptar a la situación clínica del paciente, las posibles implicaciones para la calidad de vida, las características del nuevo antipsicótico o el riesgo derivado de mantener los efectos adversos del antipsicótico previo. En general se recomienda evitar el cambio brusco de antipsicótico y realizarlo de forma lenta (4-8 semanas). Este grupo de expertos considera que el cambio con solapamiento del nuevo antipsicótico hasta alcanzar dosis terapéuticas y la posterior retirada gradual y completa del antipsicótico previo es la estrategia de cambio que ofrece más ventajas en la mayoría de los casos
4. Debe valorarse la necesidad de continuar con la medicación concomitante del paciente (por ejemplo, anticolinérgicos, antidepresivos, antiepilépticos, etc) pero, en general, la interrupción de estos tratamientos no debe realizarse hasta que se haya completado con éxito el cambio al nuevo antipsicótico.
5. Si el cambio de antipsicótico se produce por falta de eficacia no hay pruebas suficientes que permitan recomendar un antipsicótico de primera línea, salvo clozapina. En pacientes que han respondido y están estabilizados en tratamiento con clozapina solo se debería realizar el cambio de antipsicótico si existe una indicación clínica muy sólida.
6. La limitada evidencia disponible y la experiencia clínica sugieren la utilidad del cambio a algunos antipsicóticos ante determinados problemas de eficacia:
 - a) Síntomas positivos: haloperidol, olanzapina, risperidona.

- b) Síntomas negativos: algunos análisis apoyan el efecto directo de distintos antipsicóticos atípicos. Sin embargo, no existen pruebas suficientemente consistentes que permitan hacer una recomendación.
 - c) Síntomas depresivos: amisulpride, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, ziprasidona
7. La limitada evidencia disponible y la experiencia clínica sugieren la utilidad del cambio a algunos antipsicóticos ante determinados problemas de tolerabilidad:
- a) Efectos adversos extrapiramidales excluyendo discinesia tardía: quetiapina.
 - b) Discinesia tardía: clozapina, quetiapina
 - c) Aumento de peso: amisulpride, aripiprazol, perfenazina, ziprasidona.
 - d) Trastornos lipídicos: amisulpride, aripiprazol, ziprasidona
 - e) Hiperprolactinemia: aripiprazol, quetiapina.
 - f) Disfunción sexual: aripiprazol, olanzapina, quetiapina, ziprasidona
 - g) Hiperglucemia/Diabetes: amisulpride, aripiprazol, ziprasidona, o haloperidol
 - h) Sedación persistente: amisulpride, aripiprazol, risperidona o ziprasidona.
 - i) Prolongación del QT: aripiprazol
8. En pacientes con incumplimiento terapéutico, además de medidas psicosociales, se recomienda el cambio a un antipsicótico de acción prolongada.
9. Las pautas dadas para el cambio entre antipsicóticos en adultos son en general válidas para niños/adolescentes. Sin embargo, existen algunas peculiaridades que se deben tener en cuenta:

- a) Los antipsicóticos autorizados en España y sus indicaciones para niños y adolescentes son en el momento actual (noviembre 2010):
- Aripiprazol: Pacientes con esquizofrenia a partir de 15 años
 - Clozapina: Esquizofrenia resistente a partir de 16 años
 - Risperidona: Trastorno de conducta en Retraso mental y Trastorno del espectro autista a partir de 5 años.
 - Ziprasidona: Manía a partir de 10 años
- b) Se debe informar adecuadamente sobre los potenciales beneficios y los riesgos del cambio, además de al paciente, a los tutores legales, que deben dar su consentimiento.
- c) Existen aún menos evidencias que en adultos que avalen la utilidad de un cambio de antipsicóticos por motivos de eficacia.

Respecto al cambio por efectos secundarios considerar que los niños tienen especial vulnerabilidad.

10. En pacientes con trastorno bipolar, convendrá atender a la especial sensibilidad de los mismos hacia ciertos efectos adversos, y las potenciales interacciones con fármacos estabilizadores y antidepresivos, además del perfil diferencial del antipsicótico respecto a la manía y la depresión.

AGRADECIMIENTOS

La Sociedad Española de Psiquiatría (SEP), la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (SEPB) y los autores de esta publicación agradecen a laboratorios Pfizer el apoyo a esta publicación a través de una subvención no condicionada. Ningún empleado de Pfizer participó en alguna de las reuniones o teleconferencias en las que se prepararon estas recomendaciones, ni ha revisado o hecho algún comentario o sugerencia sobre el contenido de este manuscrito.

APÉNDICE 1

Miembros del grupo RECAP

Luis Agüera	MADRID
Celso Arango	MADRID
Jose Luis Ayuso Mateos	MADRID
Enrique Baca García	MADRID
Antonio Benabarre	BARCELONA
Antonio Bulbena	BARCELONA
Manuel Camacho	SEVILLA
Fernando Cañas	MADRID
Josefina Castro	BARCELONA
Benedicto Crespo	SANTANDER
Iñaki Eguíluz	BILBAO
Manuel Franco	ZAMORA
Paz García-Portilla	OVIEDO
Mauro García Toro	PALMA DE MALLORCA
Juan Gibert	CÁDIZ
José Manuel Goikolea	BARCELONA
Ana González Pinto	VITORIA
Manuel Gurpegui	GRANADA
Miguel Gutiérrez	VITORIA
José María Haro	BARCELONA
Miguel Ángel Jiménez Arriero	MADRID
Fermín Mayoral	MÁLAGA
Jose Manuel Montes	MADRID
Jose Manuel Olivares	VIGO
Víctor Pérez-Solá	BARCELONA
Pedro Pozo	MURCIA
Miguel Roca	PALMA DE MALLORCA
Luis Rojo	VALENCIA
Julio Sanjuán	VALENCIA
Francisco Vidal	CORUÑA
Manuel Martín	PAMPLONA
Julio Vallejo	BARCELONA
Carmen Díaz Sastre	MADRID
Mikel Urretavizcaya	BARCELONA

REFERENCIAS

Abilify Prescribing Information. Disponible en: <http://www.abilify.com/pdf/pi.aspx>.

Acceso: 18 de noviembre de 2010.

Agid O, Foussias G, Singh S, Remington G. Where to position clozapine: re-examining the evidence. *Can J Psychiatry*. 2010 Oct;55(10):677-84.

Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999 Nov;156(11):1686-96.

Alptekin K, Hafez J, Brook S, Akkaya C, Tzebelikos E, Ucok A, El Tallawy H, Danaci AE, Lowe W, Karayal ON. Efficacy and tolerability of switching to ziprasidone from olanzapine, risperidone or haloperidol: an international, multicenter study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Sep;24(5):229-38.

American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry*. 2004 Feb;65(2):267-72.

Arnt J, Skarsfeldt T. Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology*. 1998 Feb;18(2):63-101

Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Leucht S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD006633. DOI: 10.1002/14651858.CD006633.pub2

Azorin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Pere JJ, Giguere M, Bourdeix I. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug;158(8):1305-13.

Baker RA, Pikalov A, Tran QV, Kremenets T, Arani RB, Doraiswamy PM. Atypical Antipsychotic Drugs and Diabetes Mellitus in the US Food and Drug Administration Adverse Event Database: A Systematic Bayesian Signal Detection Analysis. *Psychopharmacol Bull*. 2009;42(1):11-31.

Borison RL. Changing antipsychotic medication: guidelines on the transition to treatment with risperidone. The Consensus Study Group on Risperidone Dosing. *Clin Ther*. 1996 Jul-Aug;18(4):592-607.

Buckley PF, Goldstein JM, Emsley RA. Efficacy and tolerability of quetiapine in poorly responsive, chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Feb 1;66(2-3):143-50.

Buckley PF. Receptor-binding profiles of antipsychotics: clinical strategies when switching between agents. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 6:5-9.

Buckley PF, Stahl SM. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac?. *Acta Psychiatr Scand*. 2007 Feb;115(2):93-100

Burns T, Chabannes JP, Demyttenaere K. Switching antipsychotic medications: general recommendations and switching to amisulpride. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(4):201-8.

Byerly M, Suppes T, Tran QV, Baker RA. Clinical implications of antipsychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and current perspectives. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Dec;27(6):639-61.

Byerly MJ, Nakonezny PA, Rush AJ. Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized double-blind pilot trial. *Psychiatry Res*. 2008 May 30;159(1-2):115-20.

Byerly MJ, Marcus RN, Tran QV, Eudicone JM, Whitehead R, Baker RA. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: analysis of a randomized, open-label study. *Schizophr Res*. 2009 Feb;107(2-3):218-22.

Casey DE, Carson WH, Saha AR, Liebeskind A, Ali MW, Jody D, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic

agents: a multicenter randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Apr;166(4):391-9.

Cassano GB, Fagiolini A, Lattanzi L, Monteleone P, Niolu C, Sacchetti E, Siracusano A, Vita A. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: a consensus report produced by schizophrenia experts in Italy. *Clin Drug Investig*. 2007;27(1):1-13.

Chan HY, Chiang SC, Chang CJ, Gau SS, Chen JJ, Chen CH, Hwu HG, Lai MS. A randomized controlled trial of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1226-33.

Chue P, Stip E, Remington G, Kopala L. Switching atypical antipsychotics: a review. *Acta Neuropsychiatrica* 2004;16:301-313.

Ciudad A, Alvarez E, Bousoño M, Olivares JM, Gómez JC. [Safety and tolerability of olanzapine versus risperidone: a one-year randomized study in outpatients with schizophrenia with prominent negative symptoms]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007 Mar-Apr;35(2):105-14.

Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1997;23(4):663-74.

Conley RR, Tamminga CA, Bartko JJ, Richardson C, Peszke M, Lingle J, Hegerty J, Love R, Gounaris C, Zaremba S. Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1998 Jul;155(7):914-20.

Conley RR, Kelly DL, Nelson MW, Richardson CM, Feldman S, Benham R, Steiner P, Yu Y, Khan I, McMullen R, Gale E, Mackowick M, Love RC. Risperidone, quetiapine, and fluphenazine in the treatment of patients with therapy-refractory schizophrenia. *Clin Neuropharmacol*. 2005 Jul-Aug;28(4):163-8.

Cortese L, Caligiuri MP, Williams R, Schieldrop P, Manchanda R, Malla A, Harricharan R. Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Feb;28(1):69-73.

Correll CU. Real-life switching strategies with second-generation antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jan;67(1):160-1.

Covell NH, Jackson CT, Evans AC, Essock SM. Antipsychotic prescribing practices in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophr Bull*. 2002;28(1):17-29.

Cutler AJ, Goldstein JM, Tumas JA. Dosing and switching strategies for quetiapine fumarate. *Clin Ther*. 2002 Feb;24(2):209-22.

Deberdt W, Lipkovich I, Heinloth AN, Liu L, Kollack-Walker S, Edwards SE, Hoffmann VP, Hardy TA. Double-blind, randomized trial comparing efficacy and safety of continuing olanzapine versus switching to quetiapine in overweight or obese

patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Ther Clin Risk Manag.* 2008 Aug;4(4):713-20.

De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry.* 2011 Feb 2. [Epub ahead of print]

de Leon J, Stanilla JK, White AO, Simpson GM. Anticholinergics to treat clozapine withdrawal. *J Clin Psychiatry.* 1994 Mar;55(3):119-20.

Detke HC, Zhao F, Garhyan P, Carlson J, McDonnell D. Dose correspondence between olanzapine long-acting injection and oral olanzapine: recommendations for switching. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011 Jan;26(1):35-42.

Edlinger M, Baumgartner S, Eltanaihi-Furtmüller N, Hummer M, Fleischhacker WW. Switching between second-generation antipsychotics: why and how?. *CNS Drugs.* 2005;19(1):27-42.

Ereshefsky L, Dugan DJ. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in switching antipsychotic medications. En: Marder SR. *Switching antipsychotic medication.* Science Press Ltd, London, 2000.

Fagiolini A. Practical guidance for prescribing with aripiprazole in bipolar disorder. *Curr Med Res Opin.* 2008 Sep;24(9):2691-702.

Fakhoury WK, Wright D, Wallace M. Prevalence and extent of distress of adverse effects of antipsychotics among callers to a United Kingdom National Mental Health Helpline. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001 May;16(3):153-62.

Ganguli R. Rationale and strategies for switching antipsychotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Nov 15;59(22 Suppl 8):S22-6.

Ganguli R, Brar JS, Mahmoud R, Berry SA, Pandina GJ. Assessment of strategies for switching patients from olanzapine to risperidone: a randomized, open-label, rater-blinded study. *BMC Med*. 2008 Jun 30;6:17.

Goudie AJ, Cole JC. Switching antipsychotics. Antipsychotic tolerance, withdrawal and relapse: unresolved issues and research implications. *J Psychopharmacol*. 2008 Sep;22(7):815-7.

Haddad P. Weight change with atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *J Psychopharmacol*. 2005 Nov;19(6 Suppl):16-27.

Hawley C, Turner M, Latif MA, Curtis V, Saleem PT, Wilton K. Switching stable patients with schizophrenia from depot and oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone: reasons for switching and safety. *Hum Psychopharmacol*. 2010 Jan;25(1):37-46.

Henderson DC, Nasrallah RA, Goff DC. Switching from clozapine to olanzapine in treatment-refractory schizophrenia: safety, clinical efficacy, and predictors of response. *J Clin Psychiatry*. 1998 Nov;59(11):585-8.

Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005 Mar 1;73(2-3):139-45.

Hugenholtz GW, Heerdink ER, Meijer WE, Stolker JJ, Egberts AC, Nolen WA. Reasons for switching between antipsychotics in daily clinical practice. *Pharmacopsychiatry*. 2005 May;38(3):122-4.

Jiménez J, Herranz S, Bovio H, Vegazo O, Rico-Villademoros F, Ovejero C. Tolerability and effectiveness of three methods of switching to quetiapine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12 (suppl 3): S272 (abstract).

Jayaram MB, Hosalli P, Stroup TS. Risperidone versus olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005237. DOI: 10.1002/14651858.CD005237.pub2

Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, Murray RM, Markwick A, Lewis SW. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Oct;63(10):1079-87.

Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988 Sep;45(9):789-96.

Kane JM, Khanna S, Rajadhyaksha S, Giller E. Efficacy and tolerability of ziprasidone in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Jan;21(1):21-8.

Kane JM, Carson WH, Kujawa MJ, et al. Aripiprazole versus perphenazine in treatment-resistant schizophrenia. Poster presented at: 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; San Francisco, California; May 17-22, 2003.

Kerwin R, Millet B, Herman E, Banki CM, Lublin H, Pans M, Hanssens L, L'Italien G, McQuade RD, Beuzen JN. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the management of community-treated schizophrenic patients Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR) study. *Eur Psychiatry*. 2007 Oct;22(7):433-43.

Karow A, Schnedler D, Naber D. What would the patient choose? Subjective comparison of atypical and typical neuroleptics. *Pharmacopsychiatry*. 2006 Mar;39(2):47-51.

Keith SJ, Pani L, Nick B, Emsley R, San L, Turner M, Conley R, Scully P, Chue PS, Lachaux B. Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2004 Sep;55(9):997-1005.

Kessing LV, Thomsen AF, Mogensen UB, Andersen PK. Treatment with antipsychotics and the risk of diabetes in clinical practice. *Br J Psychiatry*. 2010 Oct;197(4):266-71.

Kim CY, Chung S, Lee JN, Kwon JS, Kim do H, Kim CE, Jeong B, Jeon YW, Lee MS, Jun TY, Jung HY. A 12-week, naturalistic switch study of the efficacy and tolerability of aripiprazole in stable outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009 Jul;24(4):181-8.

Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Malcolm S, Stauffer VL. Strategies for switching from conventional antipsychotic drugs or risperidone to olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2000 Nov;61(11):833-40.

Kinon BJ, Gilmore JA. Strategies for switching antipsychotics. En: Marder SR. *Switching antipsychotic medication*. Science Press Ltd, London, 2000.

Kinon BJ, Chen L, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kollack-Walker S, Zhou W, Kapur S, Kane JM. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(2):581-90.

Kingsbury SJ, Fayek M, Trufasiu D, Zada J, Simpson GM. The apparent effects of ziprasidone on plasma lipids and glucose. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:347-9.

Knegtering R, Castelein S, Bous H, Van Der Linde J, Bruggeman R, Kluiters H, van den Bosch RJ. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Feb;24(1):56-61.

Knegtering H, Boks M, Blijd C, Castelein S, van den Bosch RJ, Wiersma D. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning. *J Sex Marital Ther*. 2006 Jul-Sep;32(4):315-26.

Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, El-Sayeh HG, Kissling W, Leucht S. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD006569.

Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Duggan L, Kissling W, Leucht S. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010a, Issue 3. Art. No.: CD006654. DOI: 10.1002/14651858.CD006654.pub2

Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, Kissling W, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010b, Issue 1. Art. No.: CD006625. DOI: 10.1002/14651858.CD006625.pub2

Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Silveira da Mota Neto JI, Kissling W, Leucht S. Amisulpride versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010c Jan 20;(1):CD006624

Komossa K, Rummel-Kluge C, Schmid F, Hunger H, Schwarz S, Srisurapanont M, Kissling W, Leucht S. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010d Jan 20;(1):CD006625.

Komossa K, Rummel-Kluge C, Schwarz S, Schmid F, Hunger H, Kissling W, Leucht S. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD006626. DOI: 10.1002/14651858.CD006626.pub2

Kutcher S, Brooks SJ, Gardner DM, Honer B, Kopala L, Labelle A, Lalonde P, Malla A, Milliken H, Soni J, Williams R. Expert Canadian consensus suggestions on the rational, clinical use of ziprasidone in the treatment of schizophrenia and related psychotic disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005 Jun;1(2):89-108.

Lambert TJ. Switching antipsychotic therapy: what to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes. *J Clin Psychiatry*. 2007;68 Suppl 6:10-3.

Larach VW, Zamboni RT, Mancini HR, Mancini RR, Gallardo RT. New strategies for old problems: tardive dyskinesia (TD). Review and report on severe TD cases treated with clozapine, with 12, 8 and 5 years of video follow-up. *Schizophr Res*. 1997 Dec 19;28(2-3):231-46.

Lee CT, Conde BJ, Mazlan M, Visanuyothin T, Wang A, Wong MM, Walker DJ, Roychowdhury SM, Wang H, Tran PV. Switching to olanzapine from previous

antipsychotics: a regional collaborative multicenter trial assessing 2 switching techniques in Asia Pacific. *J Clin Psychiatry*. 2002 Jul;63(7):569-76.

Leslie DL, Rosenheck RA. From conventional to atypical antipsychotics and back: dynamic processes in the diffusion of new medications. *Am J Psychiatry*. 2002 Sep;159(9):1534-40.

Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2002 Feb;159(2):180-90.

Leucht S, Kissling W, Davis JM. Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict?. *Psychol Med*. 2009 Oct;39(10):1591-602.

Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, Markwick A, Lloyd H, Jones PB. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2006 Oct;32(4):715-23.

Lieberman JA, Saltz BL, Johns CA, Pollack S, Borenstein M, Kane J. The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry*. 1991 Apr;158:503-10.

Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with

schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2003;160:290-6.

Love RC, Conley RJ. Long-acting risperidone injection. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 Sep 1;61(17):1792-800.

Masand PS. A review of pharmacologic strategies for switching to atypical antipsychotics. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(3):121-9.

McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. The Expert Consensus Guidelines Series: treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 11):1-80,

McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, Swartz MS, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):600-10.

McKeage K, Plosker GL. Amisulpride: a review of its use in the management of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2004;18(13):933-56.

Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in

schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jan;60(1):82-91.

Menzin J, Boulanger L, Friedman M, Mackell J, Lloyd JR. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid program. *Psychiatr Serv*. 2003 May;54(5):719-23.

Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res*. 2004;70:1-17.

Meyer J. Drug-drug interactions with antipsychotics. *CNS Spectr*. 2007 Dec;12(12 Suppl 21):6-9.

Mukundan A, Faulkner G, Cohn T, Remington G. Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;12:CD006629.

Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, Breder C, Berman RM, Kerselaers W, L'italien GJ, Nys M, Carson WH, McQuade RD. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1046-56.

Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics associated with the development of type 2 diabetes in antipsychotic-naïve schizophrenia patients.

Neuropsychopharmacology. 2010 Aug;35(9):1997-2004.

Nyhuis AW, Faries DE, Ascher-Svanum H, Stauffer VL, Kinon BJ. Predictors of switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry*.

2010 Sep 28;10:75.

Pani L, Villagrán JM, Kontaxakis VP, Alptekin K. Practical issues with amisulpride in the management of patients with schizophrenia. *Clin Drug Investig*. 2008;28(8):465-77.

Perez-Iglesias R, Crespo-Facorro B, Martinez-Garcia O, Ramirez-Bonilla ML, Alvarez-Jimenez M, Pelayo-Teran JM, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, Vazquez-Barquero JL.

Weight gain induced by haloperidol, risperidone and olanzapine after 1 year: findings of a randomized clinical trial in a drug-naïve population. *Schizophr Res*. 2008 Feb;99(1-3):13-22.

Pae CU, Serretti A, Chiesa A, Mandelli L, Lee C, Lee C, Kim J, De Ronchi D, Paik IH.

Immediate versus gradual suspension of previous treatments during switch to aripiprazole: results of a randomized, open label study. *Eur Neuropsychopharmacol*.

2009 Aug;19(8):562-70.

Remington G, Chue P, Stip E, Kopala L, Girard T, Christensen B. The crossover approach to switching antipsychotics: what is the evidence?. *Schizophr Res*. 2005 Jul

15;76(2-3):267-72.

Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 13:5-12

Richelson E. New antipsychotic drugs: how do their receptor-binding profiles compare?. *J Clin Psychiatry*. 2010 Sep;71(9):1243-4.

Risperdal Prescribing Information. Disponible en:

<http://www.risperdal.com/sites/default/files/shared/pi/risperdal.pdf>. Acceso: 18 de noviembre de 2010.

Risperdal Consta Prescribing Information. Disponible en:

<http://www.risperdalconsta.com/hcp/full-us-prescribing-information>. Acceso: 23 de noviembre de 2010

Ritchie CW, Chiu E, Harrigan S, Hall K, Hassett A, Macfarlane S, Mastwyk M, O'Connor DW, Opie J, Ames D. The impact upon extra-pyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone or olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 May;18(5):432-40.

Ritchie CW, Chiu E, Harrigan S, MacFarlane S, Mastwyk M, Halliday G, Hustig H, Hall K, Hassett A, O'Connor DW, Opie J, Nagalingam V, Snowden J, Ames D. A comparison of the efficacy and safety of olanzapine and risperidone in the treatment of

elderly patients with schizophrenia: an open study of six months duration. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006 Feb;21(2):171-9.

Rosa AR, Franco C, Torrent C, Comes M, Cruz N, Horga G, Benabarre A, Vieta E. Ziprasidone in the treatment of affective disorders: a review. *CNS Neurosci Ther*. 2008 Winter;14(4):278-86.

Rosenheck RA, Davis S, Covell N, Essock S, Swartz M, Stroup S, McEvoy J, Lieberman J. Does switching to a new antipsychotic improve outcomes? Data from the CATIE Trial. *Schizophr Res*. 2009 Jan;107(1):22-9.

Rossi A, Cañas F, Fagiolini A, Larmo I, Levy P, Montes JM, Papageorgiou G, Sturlason R, Zink M, Correll CU. Switching among antipsychotics in everyday clinical practice: focus on ziprasidone. *Postgrad Med*. 2011 Jan;123(1):135-59.

Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons. *Schizophr Bull*. 2010 May 31

Scheifler PL, Weiden PJ. Beyond psychopharmacology. Psychosocial strategies for getting the best results when switching antipsychotic medications. *Postgrad Med*. 2006 Sep;Spec No:45-53.

Schuck P, van den Ameele H, Jaanson P, Ryckmans V, Hawley C. Case histories illustrating the utility of sertindole in clinical practice. *CNS Drugs*. 2004;18 Suppl 2:31-40.

Seroquel Prescribing Information. Disponible en: <http://www1.astrazeneca-us.com/pi/Seroquel.pdf>. Acceso: 18 de noviembre de 2010

Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010 Dec 28. [Epub ahead of print]

Shore D, Matthews S, Cott J, Lieberman JA. Clinical implications of clozapine discontinuation: report of an NIMH workshop. *Schizophr Bull*. 1995;21(2):333-8.

Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2008 Jun;192(6):406-11.

Stip E, Zhornitsky S, Potvin S, Tourjman V. Switching from conventional antipsychotics to ziprasidone: a randomized, open-label comparison of regimen strategies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010 Aug 16;34(6):997-1000.

Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK; CATIE Investigators. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic.

Am J Psychiatry. 2006 Apr;163(4):611-22.

Sullivan G, Bienroth M, Jones M, Millar H, Ratna L, Taylor D. Practical prescribing with aripiprazole in schizophrenia: consensus recommendations of a UK multidisciplinary panel. *Curr Med Res Opin.* 2007 Jul;23(7):1733-44.

Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Nomura K, Takeuchi H, Tomita M, Tsunoda K, Nio S, Den R, Manki H, Tanabe A, Yagi G, Kashima H. How effective is it to sequentially switch among Olanzapine, Quetiapine and Risperidone?--A randomized, open-label study of algorithm-based antipsychotic treatment to patients with symptomatic schizophrenia in the real-world clinical setting. *Psychopharmacology (Berl).* 2007 Dec;195(2):285-95.

Takeuchi H, Suzuki T, Uchida H, Nakajima S, Nomura K, Kikuchi T, Manki H, Watanabe K, Kashima H. A randomized, open-label comparison of 2 switching strategies to aripiprazole treatment in patients with schizophrenia: add-on, wait, and tapering of previous antipsychotics versus add-on and simultaneous tapering. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Oct;28(5):540-3.

Taylor D. Switching from typical to atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 1997;8:285–292.

Taylor D, Paton C, Kerwin R. *The Maudsley 2005-2006 Prescribing Guidelines*. 8th edition. Taylor & Francis, Abingdon, United Kingdom, 2005

Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, Rosa AR, Scott J, Vieta E. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Jul;118(1):4-18.

Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab*. 2008 Jun;9(5):410-8.

Vieta E, Locklear J, Günther O, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, Aström M, Paulsson B. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Oct;30(5):579-90.

Wang X, Savage R, Borisov A, Rosenberg J, Woolwine B, Tucker M, May R, Feldman J, Nemeroff CB, Miller AH. Efficacy of risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia previously on chronic conventional antipsychotic therapy: a switch study. *J Psychiatr Res*. 2006 Oct;40(7):669-76.

Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Standard JM. Switching antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*. 1997;58 Suppl 10:63-72.

Weiden PJ, Miller AL. Which side effects really matter? Screening for common and distressing side effects of antipsychotic medications. *J Psychiatr Pract*. 2001 Jan;7(1):41-7.

Weiden PJ, Iqbal N, Mendelowitz AJ, Tandon R, Zimbroff DL, Ross R. Best clinical practice with ziprasidone: update after one year of experience. *J Psychiatr Pract.* 2002 Mar;8(2):81-97.

Weiden PJ, Simpson GM, Potkin SG, O'Sullivan RL. Effectiveness of switching to ziprasidone for stable but symptomatic outpatients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2003 May;64(5):580-8.

Weiden PJ. Switching antipsychotics: an updated review with a focus on quetiapine. *J Psychopharmacol.* 2006 Jan;20(1):104-18.

Weiden PJ. Switching in the era of atypical antipsychotics. An updated review. *Postgrad Med.* 2006 Sep;Spec No:27-44.

Weiden PJ, Buckley PF. Reducing the burden of side effects during long-term antipsychotic therapy: the role of "switching" medications. *J Clin Psychiatry.* 2007;68 Suppl 6:14-23.

Yood MU, DeLorenze G, Quesenberry CP Jr, Oliveria SA, Tsai AL, Willey VJ, McQuade R, Newcomer J, L'Italien G. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent--results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Sep;18(9):791-9.

Zimbroff DL. Switching patients from clozapine to risperidone therapy. *Am J Psychiatry.* 1995 Jul;152(7):1102.

Zypadhera Summary of Product Characteristics.

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000890/WC500054429.pdf. Acceso: 23 de noviembre de 2010

Zyprexa Prescribing Information. Disponible en: <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>.

Acceso: 18 de noviembre de 2010.

Cuadro 1**Indicaciones potenciales del cambio de antipsicóticos****Por motivos de eficacia**

- Síntomas negativos o positivos persistentes
- Recaída a pesar de un buen cumplimiento
- Para mejorar el nivel de funcionamiento

Por motivos de tolerabilidad

- Efectos adversos extrapiramidales que no responden al tratamiento antiparkinsoniano
- Discinesia tardía
- Problemas cognitivos persistentes
- Sedación persistente
- Trastornos metabólicos
- Aumento de QT
- Otros efectos adversos molestos como, por ejemplo, la disfunción sexual

Por otros motivos

- Incumplimiento terapéutico
- Por preferencias del paciente o familiares

Basado en McEvoy y cols (1999)

Cuadro 2**Contraindicaciones potenciales del cambio de antipsicóticos**

- Pacientes que acaban de recuperarse de un episodio psicótico agudo y están recibiendo la medicación que trató con éxito dicho episodio
 - Antes de cambiar se recomienda que paciente haya estado estable 3-6 meses después de haberse recuperado
 - Este plazo es el utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos de cambio de APS.
- Pacientes que reciben y cumplen con un APS depot con antecedentes de incumplimiento a APS por vía oral, especialmente si este incumplimiento es reciente
- Excelente respuesta al tratamiento APS previo
- El paciente o la familia rechaza la recomendación
- Pacientes ambulatorios para los que una reagudización en un futuro cercano supondría un riesgo inaceptable de conductas autolesivas o peligrosas para los demás
- Pacientes ingresados cuyo proceso psicótico requiere una estabilización inmediata ya que representan un peligro para ellos mismos o los demás

Basado en Weiden (1997) y McEvoy y cols (1999)

APS: antipsicótico/s

Tabla 1

Aspectos farmacocinéticos en el cambio entre antipsicóticos

Fármaco	Semivida	Efecto de alimentos	Vía metabólica ^a	Inhibe	Interacciones con APS	Otras interacciones	Implicaciones para el cambio
Risperidona (9-OH risperidona)	3-4 (18-36)	No	2D6 3A4	2D6 ^b	-Con clorpromazina, haloperidol y levopromazina (inhibidores del 2D6) -Bajo riesgo de inhibición del metabolismo de otros APS metabolizados por el 2D6	-Sin interacciones con Litio -Valproico: ↑ 20% Cmax de valproico	-La larga semivida de eliminación de 9-OH risperidona puede reducir los riesgos de un cambio brusco desde y hasta este APS en caso de solapamiento. -Precaución con el cambio desde APS convencionales, especialmente si se utiliza solapamiento -Riesgo de aumento de reacciones adversas en metabolizadores lentos (6-8% de la población caucásica) -Aunque las concentraciones de risperidona disminuyen en metabolizadores rápidos, aumentan las concentraciones de 9-OH risperidona
Olanzapina	21-54	No	1A2 2D6 ^c	-	-Riesgo bajo con clorpromazina, haloperidol y levopromazina (inhibidores del 2D6)	-Diazepam potencia la hipotensión -Sin interacciones con Litio o Valproico	-Su larga semivida de eliminación puede reducir los riesgos de un cambio brusco desde y hasta este APS en caso de solapamiento. -Si el paciente recibe diazepam vigilar tensión arterial
Quetiapina	6	Marginal (↑ 25% Cmax)	3A4	-	-	-Sin interacciones con Litio. -Mínimos cambios, no significativos, con valproico	
Ziprasidona	7	-Los alimentos aumentan la absorción y biodisponibilidad -Se recomienda administrar con los alimentos	3A4 1A2	-	-	-Sin interacciones con Litio o Valproico -No se debe administrar con otros fármacos que prolonguen el QT, entre ellos varios APS convencionales como clorpromazina o pimozida	-Insistir al paciente que debe tomar el nuevo APS con las comidas
Aripiprazol	75	No	2D6 y 3A4	-	-Con clorpromazina, haloperidol y levopromazina (inhibidores del 2D6)	No interacciona con Litio -La administración con valproico ↓ 25% la Cmax y el AUC de aripiprazol y sin cambios significativos con valproico. No se requieren ajustes de dosis	-Precaución con el cambio desde APS convencionales, especialmente si se utiliza solapamiento -Riesgo de aumento de reacciones adversas en metabolizadores lentos (6-8% de la población caucásica)
Clozapina	4-12	-	1A2, 2D6 y 3A4	-	-Con clorpromazina, haloperidol y levopromazina (inhibidores del 2D6)	-Elevada unión a proteínas plasmáticas (97%) -Evitar su administración con otros fármacos que depriman la médula ósea. -Precaución cuando se administre con benzodiazepinas u otros psicotropos	-Precaución con el cambio desde APS convencionales, especialmente si se ha considerado la posibilidad de un cambio con solapamiento. -Riesgo de aumento de reacciones adversas en metabolizadores lentos (6-8% de la población caucásica)

^aEn negrita vía metabólica principal; ^bDébil inhibidor; ^cEstudios in Vitro indican que en su oxidación están implicados el 1A2 y 2D6. Sin embargo, estudios in vivo indican que el 2D6 es una vía metabólica menor para olanzapina.

Tabla 2

Aspectos farmacodinámicos en el cambio entre antipsicóticos

Afinidad	RETIRADA		SOLAPAMIENTO	
	Efecto	Recomendación	Efecto	Recomendación
DOPAMINÉRGICOS D2				
-RIS \geq ZIP > OLA >>> CLO \approx QUE (CLO y QUE “floja” unión y disociación rápida) -ARI gran afinidad pero agonista parcial	-Cambio desde un potente antagonista a CLO, QUE o ARI existe un mayor riesgo de: <ul style="list-style-type: none"> discinesia de rebote u otros EAEP supersensibilidad dopaminérgica y psicosis de rebote -Cambio desde un APS con “floja” unión y semivida de eliminación corta (ej. QUE y, en menor medida, ZIP) requiere especial cuidado en la retirada	-Retirada gradual del APS previo o solapamiento -Al iniciar tratamiento con el APS de “floja” unión utilizar dosis divididas	-Solapamiento de dos potentes antagonistas incrementa el riesgo de EPS o hiperprolactinemia, empeoramiento de síntomas negativos	-Vigilancia -Mantener o iniciar tratamiento antiparkinsoniano. -Introducción más gradual del 2º APS
MUSCARÍNICO M1				
CLO \approx OLA >> QUE >>>>RIS \approx ZIP \approx ARI	-Si se cambia de un potente antagonista a otro APS con menor efecto anticolinérgico se incrementa el riesgo de un síndrome de retirada anticolinérgica.	-Retirada más gradual -Anticolinérgicos	-Si se solapan dos potentes antagonistas (OLA y CLO) se pueden producir excesivos efectos adversos anticolinérgicos (ej. Sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, taquicardia)	-Vigilancia -Valorar escalonamiento cruzado
HISTAMINÉRGICOS H1				
-CLO \geq OLA \geq QUE >> ZIP \geq RIS \approx ARI	-Si se cambia desde un potente antagonista a otro menos potente hay riesgo de insomnio de rebote	-Retirada gradual -Benzodiazepinas durante el cambio	-El solapamiento de dos potentes antagonista conlleva riesgo de excesiva sedación, que se incrementa si además son potentes antagonistas $\alpha 1$ o M1	-Vigilancia -Valorar escalonamiento cruzado
ADRENÉRGICOS $\alpha 1$				
RIS \geq QUE \approx CLO \geq ZIP > OLA >> ARI			Si se solapan dos potentes antagonistas mayor riesgo de hipotensión postural y sedación	-Especial cuidado en ancianos. -Introducción gradual del 2º APS. -Valorar escalonamiento cruzado

ARI: aripiprazol; CLO: clozapina; OLA: olanzapina; QUE: quetiapina; RIS: risperidona; ZIP: ziprasidona

Tabla 3

Ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de estrategias de cambio

	TIPO DE CAMBIO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Urgencia del cambio ↑	Brusco	<ul style="list-style-type: none"> -Rápido -Sencillo -Menos errores de medicación 	<ul style="list-style-type: none"> -Mayor riesgo de exacerbación de síntomas -Mayor riesgo de reacciones de retirada -Inadecuado para el cambio desde clozapina -Requiere supervisión más estrecha
	Gradual/Cruzado	<ul style="list-style-type: none"> -Puede aliviar los síntomas extrapiramidales -Menor riesgo de reacciones de retirada -Menor riesgo de recaídas -Menor riesgo de insomnio y agitación -Menor riesgo de efectos adversos -Mayor comodidad para el médico 	<ul style="list-style-type: none"> -Posibilidad de tener al paciente en dosis infraterapéuticas
	Solapamiento y retirada	<ul style="list-style-type: none"> -Menor riesgo de recaídas -Menor riesgo de reacciones de retirada -Menor riesgo de insomnio y agitación -Mayor comodidad para el médico -El más apropiado para pacientes recientemente estabilizados 	<ul style="list-style-type: none"> -Mayor riesgo de polifarmacia -Mayor riesgo de reacciones adversas -Mayor riesgo de interacciones

↓
Riesgo del cambio

Tabla 4.**Esquema de dosis recomendada entre olanzapina oral y LA-olanzapina**

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

Referencia: Zypadhera Summary of Product Characteristics 2010

Tabla 5

Indicaciones en España de los distintos antipsicóticos atípicos en el trastorno bipolar (a diciembre de 2010)

Fármaco	Indicaciones
Risperidona	-Tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves asociados a los trastornos bipolares.
Olanzapina	-Tratamiento del episodio maníaco moderado o grave. -Prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar cuyo episodio maníaco ha respondido al tratamiento con olanzapina
Quetiapina	-Tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar -Tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar -Prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar, en pacientes cuyo episodio maníaco o depresivo ha respondido al tratamiento con quetiapina.
Ziprasidona	-Tratamiento de episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar
Aripiprazol	-Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I. -Prevención de nuevos episodios maníacos en pacientes que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol
Clozapina	No tiene indicación en el trastorno bipolar

Figura 1

Tipos de estrategias de cambio de antipsicóticos

