

E. Baca¹
J. R. Azanza²
J. Giner³
J. Saiz⁴
J. Vallejo⁵
T. Díez⁶
M. Madrigal⁶

Ziprasidona: de la farmacología a la práctica clínica. Un año de experiencia

¹ Servicio de Psiquiatría
Clínica Puerta de Hierro
Madrid

² Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona

³ Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Virgen de la Macarena
Sevilla

⁴ Servicio de Psiquiatría
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

⁵ Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario de Bellvitge
Barcelona

⁶ Área de Neurociencias
Unidad Médica. Pfizer España
Madrid

Transcurridos más de 2 años desde la comercialización del antipsicótico atípico ziprasidona, los datos procedentes de estudios de investigación y de la práctica clínica han proporcionado abundante información útil para su manejo práctico en el tratamiento de la esquizofrenia. Sus características farmacodinámicas y los resultados de los estudios clínicos con dosis flexible parecen justificar la necesidad de administrar dosis en el rango superior de las inicialmente previstas, con un mínimo inicial de 120 mg/día y una rápida titulación hasta 160 mg/día. Dichas dosis permiten alcanzar concentraciones plasmáticas que permiten ocupar al menos el 60 % de los receptores D₂ del que se derivará el efecto antipsicótico. Además, se confirma su actividad antidepressiva y su perfil no sedante, con un posible efecto favorable sobre la atención y otras funciones cognitivas del paciente, en relación con la elevada afinidad frente a receptores 5HT_{1A} y D₁ y la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Por último, la escasa afinidad de este fármaco frente a receptores α -adrenérgicos, histamínicos y muscarínicos favorece un buen perfil de tolerabilidad, con un efecto neutro sobre el peso y falta de efectos anticolinérgicos. Los resultados de diversos ensayos clínicos muestran que el uso de dosis en el rango superior se asocia a una mejoría clínica más rápida y pronunciada que dosis inferiores, sin añadir un mayor riesgo de efectos adversos.

Palabras clave:
Ziprasidona. Esquizofrenia. Dosis. Tolerabilidad.

Actas Esp Psiquiatr 2005;33(5):311-324

Ziprasidone: from pharmacology to the clinical practice. One year of experience

More than a year after the marketing of the atypical anti-psychotic ziprasidone, data from research studies

Correspondencia:
José Ramón Azanza
Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria de Navarra
Av. Pío XII, s/n
31008 Pamplona
Correo electrónico: jrzanza@unav.es

and clinical practice have provided a fair amount of useful information for its practical use in the treatment of schizophrenia. Its pharmacodynamical characteristics and the results from clinical trials with a flexible dose seem to justify the need to administer doses in a range higher than what was initially foreseen, with an initial minimum of 120 mg per day and a fast titulation up to 160 mg per day. Such doses make it possible to achieve sufficient plasma concentrations to occupy at least 60 % of the D₂ receptors from which the anti-psychotic effect derives. Moreover, its anti-depressive activity and its non-sedative profile have been confirmed, with a favorable effect on attention and other cognitive functions of the patient, according to its high affinity for 5HT_{1A} and D₁ receptors and the inhibition of serotonin and noradrenaline re-uptake.

Finally, the low affinity of this drug for α -adrenergic, histaminergic and muscarinic receptors favors a good tolerability profile, with a neutral effect on weight, and a lack of anti-cholinergic effects. Results from different clinical trials show that the use of doses in the higher range is associated to a faster and more pronounced clinical improvement without adding a higher risk of adverse events.

Key words:
Ziprasidone. Schizophrenia. Doses. Tolerability.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es una enfermedad muy compleja que conlleva graves repercusiones en el funcionamiento del paciente y como consecuencia puede afectar a su entorno familiar, laboral y social. Se caracteriza por la presencia de gran diversidad de síntomas (positivos, negativos y afectivos) que se muestran sobre un déficit cognitivo subyacente. Tiene una evolución crónica que cursa con periodos de exacerbación y remisión. Los síntomas, que no pueden ser atribuidos a alteraciones de un único sistema neuroanatómico o neuroquímico, presentan gran variabilidad a lo largo del curso de la enfermedad y entre diferentes pacientes. En la actualidad la repercusión del espectro sintomático y del dé-

ficit cognitivo sobre el funcionamiento del paciente, la adherencia al tratamiento y sus resultados a largo plazo, evaluados en términos de calidad de vida y reintegración social, son aspectos considerados esenciales en la aproximación terapéutica a la enfermedad.

El tratamiento farmacológico consiste en la administración de al menos uno de los denominados fármacos antipsicóticos que tienden a clasificarse como de primera generación (típicos) o de segunda generación (atípicos). Parece evidente que estos últimos han supuesto una mejoría notable de las opciones terapéuticas, al presentar eficacia en el control de los síntomas positivos y negativos, con un menor riesgo de efectos adversos, especialmente de síndromes extrapiramidales (SEP)¹.

Dentro cada generación de antipsicóticos, y especialmente dentro de los de segunda generación, existen notables diferencias en la estructura química de los diversos componentes que justifican la presencia de mecanismos de acción, propiedades farmacocinéticas y perfil de efectos adversos distintos. Cualquiera de estas diferencias puede ser clave a la hora de realizar una selección del tratamiento para adaptarla mejor a las necesidades de cada paciente y favorecer con ello el resultado terapéutico final.

La ziprasidona es el más reciente de los antipsicóticos de segunda generación comercializado en España (enero de 2003) para el tratamiento de la esquizofrenia y para el control de la agitación aguda en esta enfermedad por vía oral e intramuscular. Transcurridos más de 2 años desde la comercialización de este nuevo antipsicótico, la experiencia acumulada ha permitido perfilar algunas características que no estaban perfectamente delimitadas en el momento de su comercialización, hecho frecuente en el caso de casi todos los antipsicóticos nuevos. En este sentido, conviene recordar que los estrictos criterios de inclusión y exclusión y las condiciones controladas en que tienen lugar de forma habitual los ensayos clínicos pueden suponer una dificultad importante para la extrapolación de sus resultados a la población de pacientes que recibe tratamiento en la práctica médica habitual. La historia de los antipsicóticos está jalonada de ejemplos en los que la experiencia clínica diaria ha condicionado cambios en el manejo del fármaco (p. ej., en la dosis utilizada) e incluso nuevos datos respecto al perfil de eficacia o de seguridad del antipsicótico.

El objetivo de este artículo es analizar desde una amplia perspectiva la experiencia acumulada con la ziprasidona, abarcando desde su perfil de acción a nivel de receptores hasta los resultados procedentes de los estudios realizados, tanto durante la fase de desarrollo clínico como los de las publicaciones posteriores a su comercialización. Esta revisión pretende incidir sobre todo en aspectos de relevancia clínica y proponer una serie de recomendaciones para el manejo del fármaco que resulten de utilidad para el clínico que opta por esta opción terapéutica en la práctica clínica diaria.

CARACTERÍSTICAS FARMACODINÁMICAS DIFERENCIALES DE LOS ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Acción sobre receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos

Los neurolépticos de primera generación o convencionales han demostrado a lo largo de muchos años ser eficaces en el control de los síntomas positivos de la esquizofrenia. Estos síntomas han sido relacionados con la existencia de un exceso de dopamina en las sinapsis del sistema mesolímbico. De hecho, se sigue considerando que el efecto antipsicótico está mediado por el bloqueo central de los receptores postsinápticos de la familia D_2 a nivel mesolímbico²⁻⁴. Conviene recordar que el estudio de los receptores dopaminérgicos ha permitido caracterizar dos familias diferentes: D_2 (que incluye los receptores D_2 , D_3 y D_4) y D_1 (con los receptores D_1 y D_5).

Se ha señalado que para conseguir un control adecuado de los síntomas psicóticos se precisa ocupar como mínimo el 60% de los receptores dopaminérgicos centrales de la familia D_2 ⁵. Además, la incidencia de SEP también se relaciona con los niveles absolutos de ocupación D_2 , en este caso a nivel nigroestriatal, pudiendo presentarse a partir de un umbral de ocupación del 74-82% y resultar más frecuentes cuando la ocupación de receptores D_2 excede el 85%⁶.

Los neurolépticos de primera generación no han demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos primarios y, además, pueden favorecer la aparición de síntomas negativos de forma secundaria a la presencia de síntomas extrapiramidales y de síntomas afectivos relacionados con el tratamiento. Por otra parte, su acción antagonista dopaminérgica a nivel mesocortical podría contribuir a empeorar el déficit cognitivo de los pacientes.

Los antipsicóticos de segunda generación producen un efecto antagonista relativamente potente sobre receptores serotoninérgicos $5HT_{2A}$ asociado a un antagonismo más débil de receptores de la familia D_2 . Para algunos autores⁷ en esta característica se encontraría la clave de las diferencias en los efectos con los antipsicóticos de primera generación. El antagonismo $5HT_{2A}$ permitiría modular los efectos generados por el bloqueo dopaminérgico D_2 en las diferentes áreas de influencia. Así, mientras que en la vía mesolímbica el antagonismo $5HT_{2A}$ no interferiría con la acción antipsicótica, a nivel nigroestriatal y tuberoinfundibular facilitaría cierto grado de función dopaminérgica, con lo que se reduciría el riesgo de SEP y los debidos a la liberación de prolactina, respectivamente. Además, en la corteza prefrontal y en el hipocampo el aumento de la liberación de dopamina podría condicionar una acción favorable sobre los síntomas negativos y sobre la función cognitiva.

Estudios realizados han demostrado que los antagonistas puros $5HT_{2A}$, como la setoperona⁸ o MDL 100,907⁹, carecen de

efectos antipsicóticos; sin embargo, cuando se combinan con antipsicóticos convencionales que sólo producen antagonismo D_2 son capaces de mejorar el control de los síntomas positivos y negativos en la esquizofrenia y además de reducir la incidencia de SEP.

Tal y como se ha señalado, la capacidad de los antipsicóticos de segunda generación para estimular la actividad dopaminérgica en la corteza prefrontal puede relacionarse con un efecto favorable sobre la función cognitiva. De hecho, en monos se ha demostrado que este sistema neuronal es importante en la realización óptima de funciones psicomotoras a través de la activación de receptores D_1 ¹⁰. Los antipsicóticos atípicos pueden propiciar un aumento de acetilcolina en la corteza prefrontal por distintos mecanismos, lo que también podría favorecer una mejora de la cognición¹¹.

La ziprasidona ha mostrado *in vitro* una mayor afinidad por los receptores $5HT_{2A}$ ($K_i = 0,39$ nM) que sobre los D_2 ($K_i = 3.1$ nM), por lo que presenta un alto cociente de afinidad $5HT_{2A}/D_2$ tal y como se refleja en la tabla 1^{12,13}.

Diversos estudios han analizado la ocupación de receptores D_2 y $5HT_{2A}$ con ziprasidona *in vivo* utilizando técnicas de neuroimagen (SPECT y PET). Uno de ellos, recientemente publicado, analizó simultáneamente la ocupación de receptores D_2 y $5HT_{2A}$ utilizando PET en pacientes con esquizofrenia o con trastorno esquizoafectivo (TEA) tratados con diferentes dosis de ziprasidona (20, 40, 60 y 80 mg cada 12 h)¹⁴. Los resultados confirman los hallazgos previos obtenidos en otros estudios con neuroimagen realizados en voluntarios sanos¹⁵⁻¹⁸, ya que los porcentajes de ocupación de receptores D_2 y $5HT_{2A}$ mostraron una clara correlación directa con las concentraciones plasmáticas alcanzadas con ziprasidona (fig. 1). La ocupación de los receptores $5HT_{2A}$ superó a la de D_2 a lo largo de todo el rango de concentraciones plasmáticas, confirmando *in vivo* el elevado cociente de ocupación $5HT_{2A}/D_2$ previamente observado *in vitro*. Uno de los aspectos más interesantes de este estudio fue la demostración de que para alcanzar el porcentaje de ocupación umbral de eficacia de los receptores de la familia D_2 (superior al 60%) se necesita-

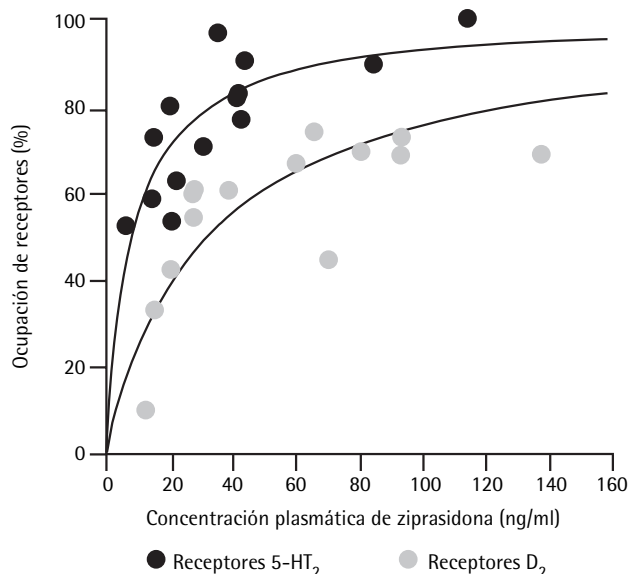


Figura 1 | Relación entre concentración plasmática y porcentaje de ocupación de receptores D_2 y $5HT_{2A}$ ¹⁴.

ron concentraciones plasmáticas de ziprasidona superiores a 50 ng/ml, concentración que sólo se consigue con la administración de dosis superiores a 120 mg/día de este fármaco. Este estudio establece la necesidad de administrar al menos esta dosis diaria para garantizar la eficacia antipsicótica. Además confirma el elevado cociente $5HT_{2A}/D_2$ de ziprasidona y con ello la eventualidad de que este fármaco muestre una incidencia reducida de SEP y cierta eficacia en síntomas negativos y cognitivos.

El perfil de antagonismo $5HT_{2A}/D_2$ está presente en casi todos los nuevos antipsicóticos, excepto en la amisulprida, que presenta una acción antagonista más específica sobre los receptores D_2 , D_3 y D_4 . Se ha señalado que su perfil de fármaco atípico, y con ello su pertenencia a los antipsicóticos de segunda generación, pudiera ser debida a una mayor afinidad por los receptores extraestriales (D_3) y a una menor ocupación de D_2 a nivel del cuerpo estriado¹⁹. En un estudio reciente que analiza mediante SPECT la ocupación de receptores de la familia D_2 con ziprasidona en pacientes con esquizofrenia²⁰ se ha postulado que la eficacia de la ziprasidona en los síntomas positivos y su menor riesgo de producir SEP frente al haloperidol podría ser debida a un bloqueo más efectivo de receptores de la familia D_2 a nivel límbico (D_3) que estriatal (D_2).

Otras hipótesis de interés han señalado que la «atipicidad» de los antipsicóticos podría derivar de una disociación rápida del fármaco de los receptores D_2 , teoría aplicable al caso de la clozapina y de la quetiapina, pero que no es trasladable a los restantes antipsicóticos de segunda generación²¹.

En resumen, teniendo en cuenta los resultados proporcionados por los estudios de farmacodinamia realizados con zi-

Tabla 1	K _i (nM/l) y ratio $5HT_{2A}/D_2$ ¹²		
	K _i (nM/l)	D_2	$5HT_{2A}$
Ziprasidona	3,1	0,39	7,95
Clozapina	36	4	9
Haloperidol	0,82	28	2,02
Olanzapina	20	3,3	6,06
Quetiapina	69	82	0,84
Risperidona	2,2	0,29	7,59

K_i: constante de inhibición.

prasadona parece recomendable el uso de dosis de al menos 120 mg/día para conseguir una eficacia óptima. La experiencia acumulada tanto durante el desarrollo clínico como en el uso cotidiano de este fármaco aporta las evidencias necesarias para apoyar esta afirmación.

Acción sobre otros receptores serotoninérgicos y sobre receptores α -adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos

Más allá del antagonismo 5HT_{2A}/D₂, los antipsicóticos de segunda generación actúan sobre una miríada de receptores que condicionan importantes diferencias en su perfil de eficacia y tolerabilidad.

La tabla 2 describe la constante de afinidad, expresada en ng/ml, que presentan los antipsicóticos atípicos por distintos receptores²². Este parámetro es esencial para comparar la acción de los distintos antipsicóticos sobre diferentes receptores y poder extrapolar los posibles efectos que pueden derivarse de dicha acción.

La valoración de este parámetro debe realizarse considerando que expresa la concentración a la que el fármaco es capaz de fijarse al receptor y ejercer su efecto, y, por consiguiente, cuanto menor es su valor, mayor es la capacidad del fármaco para fijarse al receptor. Valores muy elevados señalan, por el contrario, que se precisan grandes concentraciones (que nunca se alcanzan *in vivo* con las dosis recomendadas) para producir un efecto sobre ese receptor.

Considerando los valores descritos en la tabla 2, puede afirmarse que existen diferencias notables entre los distintos antipsicóticos que se comentarán a continuación.

La ziprasidona presenta mayor afinidad por los receptores 5HT_{2C} que los restantes antipsicóticos de segunda generación. El antagonismo de este tipo de receptores condiciona una desinhibición de las neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas en la corteza, produciendo un aumento de la libe-

ración de noradrenalina y dopamina. Este efecto puede contribuir a la mejoría en la función cognitiva y de los síntomas afectivos descrita con la administración de este fármaco²³⁻²⁴. Sin embargo, el antagonismo 5HT_{2C} también podría contribuir a la falta de sedación y al aumento del estado de alerta que se describe en algunos pacientes tratados con ziprasidona, lo que lo diferencia del efecto típicamente sedante de otros antipsicóticos de segunda generación (olanzapina, quetiapina, clozapina). Este efecto se ha relacionado con un predominio del antagonismo sobre receptores 5HT_{2C} frente a D₂, que tendría lugar con concentraciones plasmáticas de ziprasidona reducidas. Para comprender esta cuestión debe recordarse que la afinidad de este fármaco frente al receptor 5HT_{2C} es mayor (K_i inferior) que frente al D₂ y, por consiguiente, que existe la posibilidad real de que concentraciones reducidas del fármaco sean capaces de ocupar receptores 5HT_{2C} sin ocupar los D₂. Existen algunas evidencias sobre la presencia de estados de inquietud o de agitación cuando el antagonismo 5HT_{2C} no se acompaña de antagonismo de receptores D₂ concomitante²⁴.

Otro mecanismo que se ha involucrado en la mejoría del nivel motivacional de los pacientes y de los síntomas negativos es el bloqueo presináptico de receptores D₃, como indican algunos estudios realizados con amisulprida en dosis de 50 a 100 mg/día²⁵.

Existe, por tanto, otro argumento que nuevamente señala la necesidad de utilizar dosis de ziprasidona situadas en el rango más alto para intentar evitar la presencia de efectos adversos de activación, recordando que para alcanzar el mejor perfil de antagonismo D₂ con ziprasidona es necesario administrar dosis superiores a 120 mg/día. Es recomendable informar a los pacientes y familiares sobre el posible efecto activador de la ziprasidona, y si se presenta y no resulta deseable conviene revisar la dosis administrada, la adhesión al tratamiento y si resulta necesario añadir benzodiazepinas²⁶.

La ziprasidona también es capaz de fijarse a receptores 5HT₁, con un efecto agonista frente a los receptores 5HT_{1A}²⁷ de mayor intensidad que el del resto de los antipsicóticos. La

Tabla 2	Constante de inhibición sobre diferentes receptores ²²												
	D ₁	D ₂	5HT _{2A}	5HT _{2C}	5HT _{1A}	5HT _{1D}	5HT ₇	Inh. rec. 5HT	Inh. rec. NA	Alfa ₁	Alfa ₂	H ₁	M ₁
Ziprasidona	130	3,1	0,39	0,44	2,5	2	4,9	50	50	13	300	47	5.100
Clozapina	53	36	4	5	710					3,7	51	17	0,98
Haloperidol	15	0,82	28	1.500	2.600	> 5.000	490	1.800	5.500	7,3	1.600	> 730	570
Olanzapina	52	20	3,3	10,1	2.100	540	120	15.100	2.000	54	170	2,7	4,7
Quetiapina	390	69	82	1.500	> 830					4,5	1.100	21	56
Risperidona	580	2,2	0,29	10,4	210	170	3,3	1.350	28.000	1,4	5,1	19	2.800

acción sobre este receptor se ha asociado con efectos favorables sobre la función cognitiva y sobre los síntomas de depresión y ansiedad^{28,29}. Además se ha descrito que la acción agonista 5HT_{1A} puede mejorar los síntomas negativos y disminuir los SEP³⁰.

Por otra parte, y dentro del ámbito de esta familia de receptores serotoninérgicos, la ziprasidona produce con una acción antagonista importante frente a receptores 5HT_{1D}, receptor presináptico cuya estimulación inhibe la liberación de serotonina. El efecto tiene como posible consecuencia un aumento de la liberación de serotonina que puede tener efectos antidepresivos y ansiolíticos²⁴. Este efecto no es producido por ninguno de los restantes fármacos antipsicóticos.

Dentro de las peculiaridades de la ziprasidona, llama la atención su capacidad para inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina²⁴, de la que puede derivarse un efecto antidepresivo y ansiolítico. Nuevamente y al igual que en el caso anterior se trata de una propiedad farmacológica única entre los fármacos antipsicóticos actualmente disponibles.

Finalmente, y a diferencia de otros antipsicóticos atípicos, la ziprasidona presenta una afinidad reducida por los receptores α_1 -adrenérgicos, lo que justifica una probabilidad menor de producir fenómenos de ortostatismo, de sedación y de disfunción sexual. Además, la afinidad por los receptores histamínicos H₁ es aún menor, por lo que existe una probabilidad muy reducida de que se presente aumento de peso y sedación. Por último, la afinidad sobre los receptores muscarínicos M₁ es mínima, lo que explica la reducida incidencia de efectos anticolinérgicos no deseados como salivación, sedación, estreñimiento y la ausencia de alteraciones cognitivas yatrógenas³¹.

Todas estas acciones describen el perfil de efectos clínicos propios de la ziprasidona cuando se utiliza a la dosis adecuada (más de 120 mg/día), incluyendo eficacia clínica en el tratamiento de los síntomas positivos, negativos y afectivos de la esquizofrenia, con una repercusión favorable sobre la función cognitiva, una actividad sedante reducida y con baja incidencia de SEP, hiperprolactinemia, aumento de peso, ortostatismo y disfunción sexual. Naturalmente, todos y cada uno de los matices derivados del mecanismo de acción deben ser ratificados en estudios comparativos frente a otros antipsicóticos y en la práctica asistencial diaria.

EXPERIENCIA CLÍNICA CON ZIPRASIDONA Y AJUSTE DE DOSIS

Los ensayos clínicos realizados comparando diferentes dosis de ziprasidona frente a placebo han demostrado que dosis son más eficaces y la existencia de una relación dosis-respuesta.

En un ensayo clínico de 6 semanas de duración, realizado en una muestra de 302 pacientes con esquizofrenia o TEA en fase de exacerbación aguda^{32,33}, se compararon dosis fijas de ziprasidona de 80 mg y de 160 mg/día frente a placebo. Si bien ambas dosis de ziprasidona mostraron ser más eficaces en el control de los síntomas de la enfermedad que el placebo, mejorando de forma significativa la puntuación total en las escalas de eficacia clínica desde la primera semana (PANSS total, BPRS, CGI-S) y los síntomas positivos y negativos (medidos con BPRS síntomas nucleares y subescala negativa de la PANSS), el nivel de significación fue mayor con la dosis de 160 mg/día (fig. 2). Con esta misma dosis (160 mg/día) se observó también una mejoría significativa en los síntomas afectivos medidos con la escala MADRS en pacientes que presentaban en la valoración basal síntomas depresivos (MADRS > 14) (fig. 3).

En otro ensayo clínico de 4 semanas de duración³⁴ se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de dosis fijas de ziprasidona de 40 mg y de 120 mg/día en comparación con placebo en una muestra de 139 pacientes. La ziprasidona a dosis de 120 mg/día (y no con dosis de 40 mg/día) mostró una eficacia clínica significativamente superior al placebo en las escalas BPRS y CGI-S ($p < 0,05$). Los pacientes que presentaban síntomas depresivos en la valoración basal mostraron un descenso significativo en la puntuación de las subescalas de anergia y depresión de la BPRS ($p < 0,05$) cuando recibieron la dosis de 120 mg/día (fig. 4).

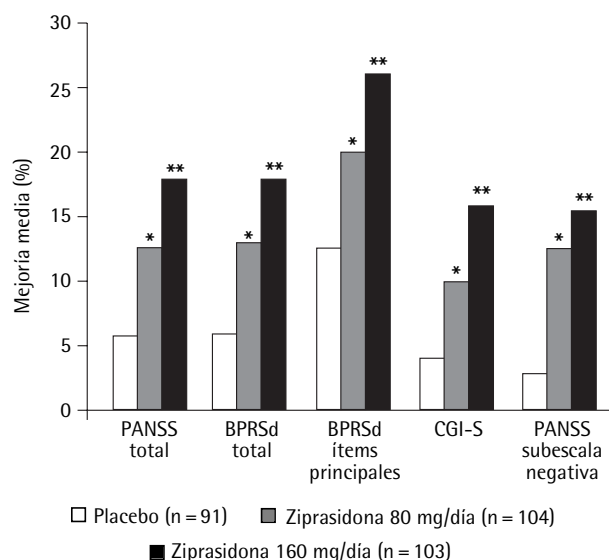


Figura 2 Mejorías medias de la psicopatología total, los síntomas positivos y los síntomas negativos respecto al momento basal: estudio de 6 semanas en comparación con placebo. Reproducida con autorización de Daniel et al.³². * $p < 0,05$ respecto a placebo; ** $p < 0,001$. BPRSd: Brief Psychiatric Rating Scale (derivada de la PANSS); CGI-S: Escala de impresión clínica global-gravedad de la enfermedad; PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos.

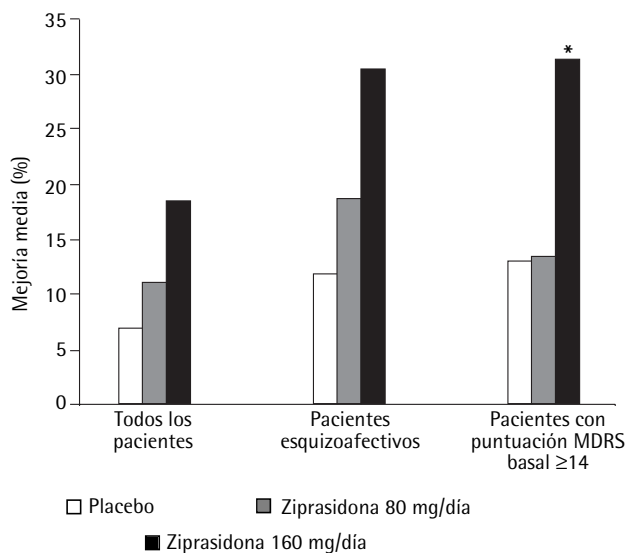


Figura 3 Mejorías de la puntuación total media de la MADRS respecto a la basal: estudio de 6 semanas en comparación con placebo. Reproducida con autorización de Daniel et al.³². *p < 0,05 respecto a placebo. MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.

Los estudios a largo plazo frente a placebo demostraron, asimismo, un beneficio clínico mayor en los pacientes tratados con las dosis más elevadas de ziprasidona. Así, en un

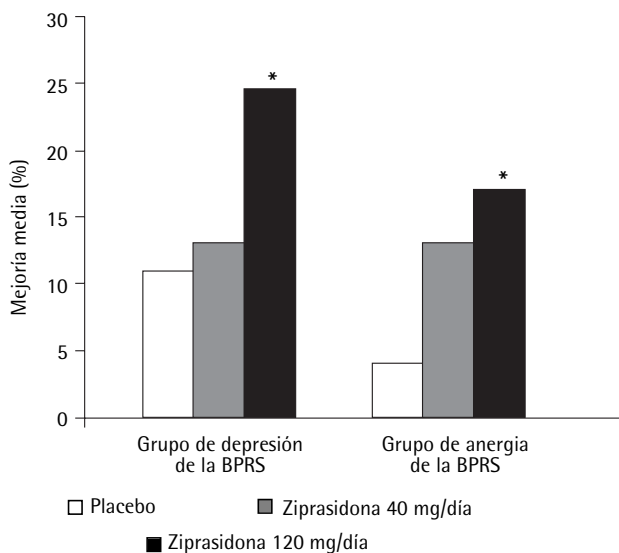


Figura 4 Mejoría porcentual media de los grupos de depresión y anergia de la BPRS: estudio de 4 semanas en comparación con placebo. Adaptada con autorización de Keck et al.³⁴. Los valores del grupo de depresión de la BPRS indican mejoría en los pacientes con puntuaciones basales ≥ 18. *p < 0,05 respecto a placebo. BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale.

ensayo clínico de 1 año de duración³⁵ realizado en 278 pacientes con esquizofrenia crónica y sintomatología predominantemente negativa se administraron dosis fijas de ziprasidona de 40 mg (n = 71), 80 mg (n = 68), 160 mg/día (n = 67) o placebo (n = 71). Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad de recaída en los distintos grupos. La recaída fue definida como una puntuación en CGI-I ≥ 6 (mucho peor) o una puntuación ≥ 6 en los ítems de la PANSS de hostilidad (P7) o falta de colaboración (G8). Todas las dosis de ziprasidona fueron significativamente más eficaces que el placebo en la prevención de recaídas. La probabilidad de recaída al año de seguimiento fue de un 77 % en los pacientes tratados con placebo frente a 43, 35 y 36 % con 40, 80 y 160 mg/día (p = 0,002, p < 0,001, p < 0,001) de ziprasidona, respectivamente. Todas las dosis de ziprasidona mostraron una repercusión significativamente más favorable que el placebo sobre los síntomas negativos, objetivada mediante los cambios en la puntuación de la subescala negativa de la PANSS, alcanzándose la mejoría más importante con la dosis de 160 mg/día frente a la consignada con 80 y 40 mg/día (un descenso en la puntuación de 2,8, 1 y 1,9 frente a un ascenso de 1,4 con placebo, p < 0,001, p = 0,011 y p < 0,001, respectivamente). Mediante un análisis anatomopatológico se observó que parte de la mejoría en los síntomas negativos era atribuible a un efecto directo de la medicación y no secundaria a otros factores, como una mejoría en los síntomas positivos, depresivos o extrapiramidales.

Un análisis conjunto de cuatro ensayos clínicos realizados con dosis fija de ziprasidona (569 pacientes) frente a placebo (273 pacientes) y haloperidol (85 pacientes) durante 4-6 semanas mostró que dosis de 120-160 mg/día se asocian con una mejoría más rápida y mayor en todo el espectro sintomático de la esquizofrenia que dosis inferiores³⁶. La mejoría estadísticamente significativa en la BPRS se observó desde la primera semana en pacientes tratados con 120-160 mg/día. En contraste, se alcanzó una mejoría significativa con 80 mg/día a partir de la cuarta semana de tratamiento. Dosis de 120-160 mg/día tuvieron un mayor efecto en la puntuación total de la BPRS (corregido con el efecto placebo) comparado con dosis de 40-80 mg/día (tabla 3). También se examinó el efecto de la dosis inicial de ziprasidona sobre la frecuencia de abandono por falta de eficacia clínica y se observó que existía menor incidencia de abandonos por falta de eficacia entre los pacientes tratados inicialmente con dosis de 120-160 mg/día que entre los tratados con dosis inferiores (fig. 5).

Los resultados del análisis preliminar del estudio ZIS^{37,38} (Ziprasidone in schizophrenia), estudio poscomercialización abierto, prospectivo, no comparativo y multicéntrico realizado en España en pacientes con esquizofrenia atendidos en el ambulatorio y tratados con ziprasidona en dosis flexible muestran la efectividad y tolerabilidad del tratamiento en la práctica clínica. A los 6 meses de tratamiento, un 46,2 % de los pacientes (n = 648) mostraron un descenso ≥ 30 % en la puntuación de la PANSS (p < 0,001). Los cambios fueron significativos desde el primer control a las 2 se-

Tabla 3

Efectos del tratamiento con ziprasidona corregidos con placebo sobre la puntuación BPRS total en función de la semana de visita en los estudios controlados con placebo, con dosis fijas y a corto plazo³⁶

Momento de las evaluaciones	Variación media de la puntuación BPRS total (IC 95%)				
	Ziprasidona				Haloperidol
	40 mg/día	80 mg/día	120 mg/día	160 mg/día	15 mg/día
Semana 1	-1,70 (-3,42 a 0,02)	-1,76 (-3,66 a 0,15)	-2,95** (-5,01 a -0,90)	-5,05*** (-7,33 a -2,76)	-4,90 (-7,58 a -2,95)
Semana 2	-1,51 (-3,55 a 0,54)	-0,62 (-2,89 a 1,65)	-3,14* (-5,58 a -0,69)	-5,62*** (-8,33 a -2,90)	-6,66 (-9,55 a -4,05)
Semana 3	-3,03** (-5,28 a -0,78)	-2,38 (-4,88 a 0,12)	-3,78** (-6,47 a -1,08)	-7,76*** (-10,75 a -4,76)	-7,18 (-11,38 a -5,20)
Semana 4	-2,95* (-5,31 a -0,60)	-1,90 (-4,52 a 0,72)	-4,39** (-7,21 a -1,57)	-6,78*** (-9,92 a -3,64)	-8,89 (-13,24 a -6,83)
Semana 5	-2,76 (-6,50 a 0,99)	-4,41* (-7,91 a -0,91)	-3,75 (-7,62 a 0,11)	-7,48*** (-10,97 a -3,98)	-8,78 (-12,38 a -6,56)
Semana 6	-3,60 (-7,39 a 0,19)	-3,91* (-7,45 a -0,37)	-4,42* (-8,34 a -0,51)	-7,17*** (-10,71 a -3,63)	-8,78 (-12,51 a -6,57)
Evaluación final	-3,12* (-5,54 a -0,69)	-1,99 (-4,69 a 0,71)	-5,04*** (-7,95 a -2,14)	-6,13*** (-9,36 a -2,91)	-7,25*** (-10,62 a -3,89)

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 frente a placebo.

manas. La dosis media de ziprasidona al final del tratamiento fue de 124,4 mg/día (\pm 36). Los pacientes tratados con ziprasidona mostraron un cambio favorable en la actitud global hacia la medicación y en relación con la tolerabilidad a la toma del tratamiento objetivado con la DAI-30.

Parece evidente, considerando la experiencia clínica acumulada, que dosis más altas de ziprasidona (120 o 160 mg/día) se asocian con una respuesta más rápida sobre la psicopatología general y con tasas más bajas de abandono por respuesta clínica inadecuada³⁶. Por tanto, la eficacia de la zipra-

sidona en la práctica clínica diaria puede estar condicionada por la dosis utilizada, siendo recomendable el uso de dosis altas (120 o 160 mg/día).

EXPRESIÓN CLÍNICA DEL PERFIL MULTIRRECEPTORIAL DE LA ZIPRASIDONA EN ENSAYOS CLÍNICOS COMPARATIVOS CON OTROS ANTIPSICÓTICOS

Los ensayos clínicos realizados en pacientes con esquizofrenia o TEA en fase de exacerbación aguda comparando la ziprasidona con otros antipsicóticos han demostrado que la ziprasidona es al menos tan eficaz como el haloperidol, la risperidona, la olanzapina y la amisulprida en el control de todo el espectro sintomático de la enfermedad. También han puesto de manifiesto la existencia de diferencias en el perfil de tolerabilidad de la ziprasidona frente a estos antipsicóticos.

Ziprasidona en comparación con antipsicóticos convencionales

Se han realizado dos ensayos clínicos comparando la eficacia de la ziprasidona oral con haloperidol a corto y a largo plazo. En el primero de ellos, 90 pacientes fueron aleatorizados para recibir durante 4 semanas dosis fijas de 4, 10, 40 y 160 mg/día de ziprasidona o 15 mg/día de haloperidol³⁹. Los pacientes tratados con ziprasidona en dosis de 160 mg/día

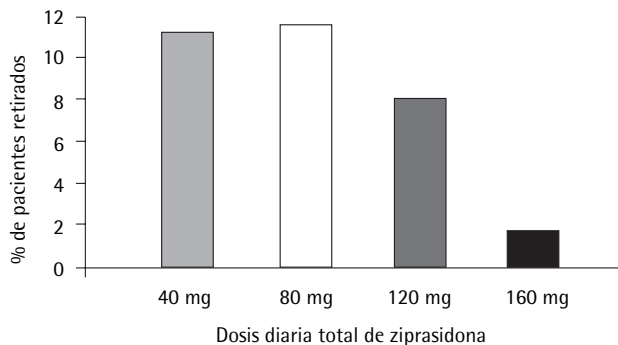


Figura 5 | Porcentaje de retiradas por respuesta clínica insuficiente en los 14 días siguientes al inicio de ziprasidona en ensayos con dosis fijas controlados con placebo³⁶.

mostraron descensos en las escalas BPRS total, BPRS síntomas nucleares y CGI-S equiparables al haloperidol. El porcentaje de pacientes que respondieron según la BPRS alcanzó el 47,1 % con haloperidol y el 45 % con ziprasidona. La incidencia de SEP fue superior entre los tratados con haloperidol, necesitando un 52,9 % de los pacientes de este grupo la administración concomitante de benzotropina frente a un 15 % de los pacientes tratados con ziprasidona.

En otro ensayo clínico de 28 semanas de duración, en el que se comparó una dosis flexible de ziprasidona (80-160 mg/día) con haloperidol (5-15 mg/día) en 301 pacientes con esquizofrenia crónica⁴⁰, se observaron porcentajes de mejoría similares. La dosis media de ziprasidona fue de 116,5 mg/día y la de haloperidol de 8,6 mg/día. El 45 % en los pacientes tratados con ziprasidona y el 42 % de los tratados con haloperidol discontinuaron el tratamiento. El porcentaje de discontinuación por falta de respuesta clínica fue de un 18 % en ambos grupos, mientras que el ocasionado por efectos adversos fue del 8 % en el grupo de ziprasidona y del 16 % en el de haloperidol.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con esquizofrenia crónica resistentes al tratamiento con haloperidol (la resistencia fue definida como falta de respuesta tras 6 semanas de tratamiento con dosis de hasta 30 mg/día de haloperidol), 307 pacientes fueron aleatorizados para ser tratados con 80-160 mg/día de ziprasidona o 200-1.200 mg/día de clorpromazina durante 12 semanas⁴¹. Ambos tratamientos produjeron una mejoría significativa y comparable en los síntomas positivos (medidos con la BPRS de síntomas nucleares y subescala de síntomas positivos de la PANSS). La dosis media de ziprasidona fue de 151 mg/día y la de clorpromazina de 706 mg/día. La mejoría de los síntomas negativos fue significativamente superior en los pacientes tratados con ziprasidona ($p < 0,05$) y además presentaron una reducción mayor del valor medio de prolactina.

En resumen, puede destacarse que los estudios que han comparado la ziprasidona con antipsicóticos convencionales han demostrado una eficacia similar en el control de síntomas positivos. En el caso de los síntomas negativos la ziprasidona parece ofrecer ventajas frente a los neurolépticos convencionales, aunque parece necesario aclarar si la mejoría traduce sólo una acción favorable sobre síntomas negativos secundarios o también sobre síntomas negativos primarios. Finalmente, la ziprasidona produce menor incidencia de SEP que, entre otras consecuencias, genera una reducción del uso concomitante de anticolinérgicos, siendo el aumento de prolactina significativamente menor.

Ziprasidona frente a antipsicóticos atípicos

Ziprasidona frente a olanzapina

En un ensayo clínico de 6 semanas de duración realizado con pacientes con esquizofrenia o TEA en fase de exacerbación

aguda y en el que se compararon dosis flexibles de olanzapina (5-15 mg/día) ($n = 133$) con ziprasidona (80-160 mg/día) ($n = 136$)^{42,43} se observó en ambos grupos una mejoría rápida de la sintomatología (BPRS total, CGI-S y PANSS total) y de forma más específica en los síntomas positivos y negativos medidos con la de BPRS de síntomas nucleares y las subescalas de la PANSS de síntomas positivos y negativos. La eficacia clínica alcanzada no mostró diferencias significativas entre ambos tratamientos. También se objetivó una mejoría en los síntomas depresivos medidos con la *Calgary Depression Scale for Schizophrenia* (CDSS), sin diferencias significativas entre ambos. Las dosis medias administradas fueron 11,3 mg/día de olanzapina y 129,9 mg/día de ziprasidona. Los pacientes tratados con olanzapina experimentaron un aumento de peso de 3,57 kg en comparación con 0,93 kg de incremento entre los tratados con ziprasidona ($p < 0,0001$). Además, se produjo un aumento medio de 20 mg/dl y de 13 mg/dl del colesterol total y de la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL), respectivamente, en el grupo tratado con olanzapina. Entre los pacientes tratados con ziprasidona el aumento en ambos parámetros fue de 1 mg/dl, siendo las diferencias estadísticamente significativas. El tratamiento con olanzapina se asoció también con un aumento significativo de los niveles de insulina sérica de un 36 % ($p < 0,001$) y del índice HOMA IR ($\text{HOMA IR} = \text{Ins} \times \text{Glu}/22,5$) —un indicador de resistencia a la insulina— del 11 % ($p < 0,001$), que no se produjo entre los pacientes tratados con ziprasidona⁴⁴.

El estudio de continuación se prolongó hasta completar 6 meses e incluyó a 133 pacientes que habían mostrado durante la fase previa una respuesta clínica satisfactoria (definida como un descenso ≥ 20 % en la PANSS) o una CGI-S ≤ 2 (mucho mejor). Las dosis medias fueron de 12,2 mg/día con olanzapina y de 136,9 mg/día con ziprasidona. Se realizaron controles con todas las escalas utilizadas durante la fase previa y no se objetivó ninguna diferencia significativa en la eficacia entre ambos grupos. El aumento de peso persistió con olanzapina, alcanzando 4,7 kg frente a un descenso de peso con ziprasidona de 1,3 kg ($p < 0,001$); asimismo persistieron cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de insulina, colesterol total y LDL-colesterol con olanzapina⁴⁵.

Ziprasidona frente a risperidona

Se han comparado la eficacia y la tolerabilidad de la ziprasidona con las de la risperidona en un ensayo clínico de 8 semanas de duración realizado en 296 pacientes que presentaban una exacerbación aguda de esquizofrenia o TEA^{46,47}. Los pacientes fueron aleatorizados a dosis flexibles de 6-10 mg/día de risperidona o 80-160 mg/día de ziprasidona. Las dosis diarias medias alcanzadas fueron de 7,4 mg en el caso de risperidona y de 114,2 mg para la ziprasidona. Al final del seguimiento los pacientes tratados con risperidona y ziprasidona mostraron descensos similares en la puntuación de las escalas PANSS total y CGI-S, así como en las subescalas positiva y negativa de la PANSS. Se valoró la incidencia, duración y severidad de los síntomas extrapiramidales mediante la escala *Mo-*

vement Disorder Burden Score (MDBS). La puntuación en dicha escala fue significativamente inferior en los pacientes tratados con la ziprasidona en comparación con la risperidona ($p < 0,05$). Se objetivó un aumento medio en el peso de 1,36 kg en hombre y 2,27 kg en mujeres tratados con risperidona, mientras que el cambio de peso con ziprasidona fue $< 0,45$ kg en ambos sexos. La prolactina experimentó un aumento medio de 18 ng/ml con risperidona y un descenso de 9 ng/ml con ziprasidona desde la visita basal a la final. Asimismo se observó una mayor incidencia o empeoramiento de la función sexual en los pacientes tratados con risperidona.

En el estudio de continuación realizado hasta completar 52 semanas⁴⁸ en los 139 pacientes que mostraron una respuesta clínica adecuada tras 8 semanas de tratamiento, la mejoría en las escalas de eficacia clínica no mostró diferencias entre ambos grupos. Los pacientes tratados con risperidona experimentaron un aumento adicional de prolactina durante el seguimiento, mientras que no se observaron variaciones adicionales con ziprasidona, fármaco que se asoció con menor ganancia de peso y menor incidencia de SEP que la risperidona.

Ziprasidona frente a amisulprida

Se ha realizado un único ensayo clínico de 12 semanas de duración para comparar la eficacia y la tolerabilidad de la ziprasidona (80-160 mg/día) con la de la amisulprida (100-200 mg/día), antipsicótico del que se ha destacado su buena eficacia en el tratamiento de síntomas negativos⁴⁹. Se seleccionaron 123 pacientes con esquizofrenia crónica que presentaban un predominio de síntomas negativos (PANSS SN ≥ 6 por encima de la puntuación de la PANSS SP). La dosis media de ziprasidona y de amisulprida fue de 112 y de 138,5 mg/día, respectivamente. No se objetivaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en el cambio de puntuación de la PANSS SN ni en las restantes variables de eficacia (PANSS total y CGI-S).

Conclusiones: ziprasidona frente a antipsicóticos atípicos

Los estudios comparativos frente a otros antipsicóticos de segunda generación muestran que la ziprasidona es un fármaco de eficacia similar, tanto en el control de síntomas positivos como negativos; es importante señalar que a diferencia de otros antipsicóticos de segunda generación, la ziprasidona no genera aumento en el peso ni alteraciones en el perfil lipídico y glucémico de los pacientes.

La dosis media de ziprasidona empleada en todos los estudios comparativos a corto plazo con dosis flexibles fue superior a 120 mg/día.

ESTUDIOS SOBRE FUNCIÓN COGNITIVA Y REINTEGRACIÓN SOCIAL

El déficit cognitivo es una manifestación nuclear de la esquizofrenia y progresivamente está siendo foco de una

mayor atención como variable de eficacia clínica en el tratamiento de esta enfermedad. Se ha documentado que el déficit cognitivo predice con mayor fuerza que los síntomas positivos y negativos el resultado funcional de los pacientes y, como consecuencia, su capacidad de reinserción laboral y social⁵⁰. Un metaanálisis de 37 estudios identificó la memoria verbal, la memoria inmediata, la atención y la función ejecutiva como las funciones cognitivas más estrechamente relacionadas con el estado funcional de los pacientes con esquizofrenia⁵¹.

Los efectos de la ziprasidona sobre la función cognitiva han sido evaluados en tres estudios de sustitución de tratamiento antipsicótico realizados con idéntico diseño y en un ensayo clínico comparativo con olanzapina.

En los estudios de sustitución de tratamiento se incluyeron un total de 270 pacientes⁵² con esquizofrenia o TEA estables que habían mostrado efectos secundarios o respuesta clínica inadecuada con el tratamiento antipsicótico previo, que había consistido en antipsicóticos convencionales (108 pacientes), olanzapina (104 pacientes) o risperidona (58 pacientes). En estos estudios la duración del tratamiento con ziprasidona fue de 6 semanas. La función cognitiva de los pacientes fue valorada con una batería de 18 tests con la que se analizaron los diversos dominios de la función cognitiva. También se evaluaron con las subescalas cognitiva, de depresión/ansiedad y la subescala prosocial de la PANSS. Para analizar los resultados utilizando un análisis factorial, las 18 variables de función cognitiva se agruparon en tres dominios: habilidades verbales, atención y memoria a corto plazo y función ejecutiva.

Las habilidades verbales mejoraron de forma significativa en los pacientes que habían cambiado desde antipsicóticos convencionales, olanzapina y risperidona, a ziprasidona. La atención y la memoria a corto plazo mejoró en los tres grupos, aunque sólo se alcanzaron diferencias significativas en el grupo tratado previamente con risperidona. Por último, la función ejecutiva también mejoró de forma significativa en este último grupo. Las subescalas cognitiva y de ansiedad/depresión de la PANSS mejoraron en todos los grupos, siendo las diferencias significativas en los pacientes que previamente habían sido tratados con neurolépticos convencionales y risperidona. La subescala de reinserción social mostró una mejoría significativa en todos los grupos una vez realizado el cambio a ziprasidona. En conjunto, el cambio de tratamiento a ziprasidona repercutió de forma favorable en la función cognitiva y en la readaptación social de los pacientes.

En un estudio comparativo de ziprasidona frente a olanzapina de 6 semanas de duración realizado en 269 pacientes hospitalizados por presentar reagudización de los síntomas psicóticos⁵³ se evaluó la función cognitiva el primer día, tras suspensión de la medicación previa, y al finalizar el período de seguimiento. En la valoración se incluyeron medidas de atención/vigilancia, función ejecutiva, aprendizaje/memoria y fluidez verbal. Los resultados de este estudio

mostraron una mejoría significativa en los dos grupos de pacientes en los tests de atención, velocidad visuomotora, función ejecutiva y aprendizaje/memoria. En el estudio de extensión efectuado hasta completar 6 meses en pacientes que habían mostrado una respuesta clínica adecuada durante la fase inicial se observaron mejorías significativas con ziprasidona y con olanzapina en prácticamente todos los tests cognitivos^{54,55} (tabla 4).

En su conjunto, estos estudios sugieren que la ziprasidona mejora un amplio rango de funciones cognitivas en pacientes con esquizofrenia o TEA, tanto en la fase estable como inestable de la enfermedad. En la práctica clínica, muchos de los pacientes que toman ziprasidona experimentan un aumento del estado de alerta y de la capacidad de concentración, lo cual puede favorecer un mejor grado de funcionamiento y, en consecuencia, de reintegración a la vida familiar, laboral y social. Estos aspectos y su repercusión en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores habrán de ser evaluados en estudios más amplios y con un seguimiento más prolongado⁵⁶.

PERFIL DE TOLERABILIDAD

El análisis conjunto de los ensayos clínicos de 4-6 semanas de duración realizados en pacientes con esquizofrenia o TEA⁵⁷ en fase de exacerbación aguda tratados con dosis fijas de ziprasidona de hasta 200 mg/día (n = 702) o con placebo (n = 273), la incidencia global de acontecimientos adversos fue similar en ambos grupos (79,6 % con ziprasidona y 79,9 % con placebo). La mayoría de los efectos adversos asociados con la ziprasidona fueron de intensidad leve a moderada. Un 4,1 % de los pacientes tratados con ziprasidona y un 2,1 % de los tratados con placebo abandonaron el trata-

miento por efectos secundarios. La cefalea fue el efecto adverso más frecuente (22 % para ambos grupos). Entre los efectos adversos comunicados por más del 5 % de los pacientes tratados destaca la somnolencia, en el 14 % de los pacientes tratados con ziprasidona frente al 7 % de los tratados con placebo, siendo de intensidad leve a moderada y de carácter transitorio (tabla 5). Presentaron náuseas un 10 % de los pacientes tratados con ziprasidona y un 7 % de los tratados con placebo. Otros efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central fueron la acatisia y el mareo, con incidencias de un 8 % en ambos casos con ziprasidona frente al 6 y 7 % con placebo. La incidencia de SEP fue de un 5 % con ziprasidona y de un 1 % con placebo. La acatisia y los SEP fueron motivo de abandono sólo en tres pacientes. El uso de benzotropina y betabloqueantes, fármacos utilizados para tratar los SEP, fue similar en los pacientes tratados con ziprasidona y placebo (precisaron benzotropinas en algún momento el 22 % con ziprasidona frente al 18 % con placebo, y en el caso de los betabloqueantes un 7 y un 6 %, respectivamente)⁵⁷. La incidencia de otros efectos adversos fue baja con la ziprasidona: taquicardia (1,6 frente a 1,1 %), hipotensión ortostática (1,3 frente a 0,4 %), prolongación del intervalo QTc > 500 ms (1,2 frente a 1,4 %), ganancia de peso (0,4 frente a 0,4 %), impotencia (0,3 frente a 0,4 %).

El tratamiento con ziprasidona no parece asociarse con un aumento sostenido de las concentraciones de prolactina. Durante el tratamiento con ziprasidona 40-160 mg/día³² las concentraciones séricas medias de prolactina retornaron a los valores basales en las 12 h siguientes a la administración del fármaco en pacientes con esquizofrenia o TEA en un estudio de 4 semanas. En cambio, las concentraciones medias de prolactina aumentaron significativamente durante el tratamiento con 15 mg/día de haloperidol y siguieron siendo elevadas 12 h después de la administración. Las

Tabla 4 Estudio comparativo de ziprasidona (80-160 mg/día) frente a olanzapina (5-15 mg/día) de 6 meses duración (n = 126)⁵⁵

Función cognitiva	Ziprasidona			Olanzapina		
	Diferencia final basal	Tamaño del efecto	Significación	Diferencia final basal	Tamaño del efecto	Significación
RAVLT	11,67	0,97	p<0,001	7,77	0,70	p<0,001
<i>Delayed recall</i>	3,58	1,06	p<0,01	2,15	0,72	p<0,01
TMT A	-32,64	0,60	p<0,004	-10,17	0,63	p<0,004
CPT	0,33	0,50	p=0,01	0,40	0,63	p=0,002
TMT B	-42,67	0,61	p<0,002	-49,48	0,97	p<0,0001
WCST	-9,09	0,66	p=0,004	-3,68	0,33	p=0,14
Fluidez por letras	4,06	0,64	p<0,001	3,53	0,36	p=0,04
Fluidez por categorías	0,58	0,56	p=0,002	4,32	0,09	p=0,618

Los instrumentos empleados evaluaron las siguientes funciones cognitivas: memoria verbal y aprendizaje (*Rey Auditory Verbal Learning Test* [RAVLT] y *Delayed recall*), atención y vigilancia (*Continuous Performance Test* [CPT] y *Trail Making Test A* [TMT A]), función ejecutiva (*Trail Making Test B* [TMT B] y *Wisconsin Card Sorting Test* [WCST]) y fluidez verbal (Test de Fluidez por Letras y Test de Fluidez por Categorías).

Tabla 5
Causas de acontecimientos adversos (AA) en \geq 5% de los pacientes en tratamiento con 80-160 mg/día de ziprasidona en ensayos clínicos con dosis fijas controlados con placebo de 4 y 6 semanas de duración

	Ziprasidona (n = 702)	Placebo (n = 273)
Hombres/mujeres	73,5%/26,5 %	74%/26 %
Exposición (días)	19,940	6,743
Con AA	79,6 %	79,9 %
Retirados por AA	4,1 %	2,1 %
Acontecimientos adversos		
Astenia	5 %	3 %
Estreñimiento	9 %	8 %
Diarrea	5 %	4 %
Dispepsia	8 %	7 %
Náuseas	10 %	7 %
Acatisia	8 %	7 %
Mareos	8 %	6 %
Síndrome extrapiramidal	5 %	1 %
Somnolencia	14 %	7 %
Trastorno respiratorio*	5 %	1 %

* Descrito como síntomas catarrales, no congestión nasal. Adaptada de Tandon et al.⁵⁷

concentraciones medias de prolactina disminuyeron de 30,4 a 23,6 $\mu\text{g/l}$ en pacientes con esquizofrenia que recibieron ziprasidona durante 1 año³⁵.

En el análisis de los ensayos clínicos con ziprasidona a corto plazo controlados con placebo el incremento medio de peso respecto al valor basal fue de 0,9 kg en todos los sujetos tratados con ziprasidona, y la disminución media de peso en los sujetos que recibieron placebo fue de 0,4 kg. La incidencia de aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$) en estos estudios fue del 9,8 % con ziprasidona y del 4 % con placebo⁵⁷. Estos datos son más favorables que los registrados en los ensayos americanos de estudios similares con risperidona⁵⁸ (18 frente a 9 % en el grupo placebo), quetiapina⁵⁹ (23 frente a 6 % en el grupo placebo) y olanzapina⁶⁰ (29,3 % frente a 2,7 % en grupo placebo). Tal y como se ha comentado antes al exponer los resultados de los ensayos clínicos frente a comparadores, la ziprasidona no condiciona alteraciones significativas en el perfil lipídico y glucémico de los pacientes⁴²⁻⁴⁵. La repercusión de algunos antipsicóticos atípicos sobre el perfil metabólico en los pacientes con esquizofrenia (aumento de peso, alteración en el perfil glucídico y lipídico) y sus posibles implicaciones en el aumento del riesgo cardiovascular en esta población han

ido despertando progresivamente una mayor atención, dando lugar a la reciente publicación de un consenso sobre fármacos antipsicóticos, obesidad y diabetes (American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists y North American Association for the Study of Obesity) en el que se incluyen recomendaciones prácticas sobre la exploración adecuada del paciente y el manejo terapéutico de los antipsicóticos en esta situación⁶¹.

La ziprasidona es probablemente el antipsicótico del que se dispone de una información más detallada y sistemática de su efecto en el intervalo QTc, debido a que su comercialización se vio precedida por una creciente sensibilización de la Food and Drug Administration (FDA) condicionada por los problemas de prolongación del QTc detectados con otros antipsicóticos. La FDA exigió que la ziprasidona demostrara de forma fehaciente su inocuidad cardiovascular, con estudios específicos sobre prolongación del QTc, antes de su aprobación. Se ha demostrado que el efecto de la ziprasidona sobre el intervalo QT es leve y bien caracterizado y que no se modifica por la inhibición metabólica. Se han objetivado incrementos no significativos del QTc de:

- 6-10 ms en electrocardiogramas (ECG) realizados al azar (con 40 a 100 mg/día de ziprasidona dos veces al día).
- 15-20 ms con la concentración máxima de ziprasidona (160 mg/día) tanto en presencia como en ausencia del inhibidor metabólico ketoconazol.

Raramente se han registrado valores del QTc > 500 ms (2/3095; 0,06 % de los sujetos) y en ningún caso *torsade de pointes* durante el programa de desarrollo clínico⁶². En un estudio publicado recientemente se compararon los efectos de la ziprasidona 160 mg/día frente a risperidona 6-16 mg/día, olanzapina 20 mg/día, quetiapina 750 mg/día, tioridazina 300 mg/día y haloperidol 15 mg/día sobre el QTc en ausencia y presencia de un inhibidor metabólico, realizando un control de niveles plasmáticos. El efecto medio de la ziprasidona sobre el intervalo QTc no aumentó tras añadir un inhibidor del metabolismo. Se alcanzaron dosis plasmáticas de ziprasidona de hasta 434 ng/ml, siendo la concentración plasmática media de los datos de farmacocinética de 23 estudios clínicos de 71 ng/ml. Ningún paciente presentó una prolongación del QTcB superior a 500 ms⁶³.

La recomendación sobre el uso de dosis en los márgenes más elevados del rango terapéutico recomendado e incluso superiores exige, sin lugar a dudas, ratificar la seguridad del medicamento a estas dosis. Aunque los datos existentes con dosis superiores a 200 mg/día son escasos, es interesante mencionar que en un estudio reciente realizado en pacientes con esquizofrenia se observó que al aumentar al doble la dosis máxima recomendada de ziprasidona (hasta 320 mg/día) el QTc sólo experimentó un aumento de 3 ms frente al aumento medio registrado con 160 mg/día⁶⁴. Por otra parte, en un análisis retrospectivo realizado en 51 pacientes con historia de esquizofrenia resistente al tratamiento y una res-

puesta sólo parcial a 160 mg/día a los que se aumentó la dosis de ziprasidona ≥ 240 mg/día, alcanzándose de forma escalonada hasta 320 mg/día (21 pacientes), 400 mg/día (3 pacientes) y 480 mg/día (2 pacientes); no se reportaron efectos adversos en el 83,8 % de los pacientes; un 8,1 % de los pacientes presentó sedación, un paciente presentó acatisia y piernas inquietas y otros movimientos involuntarios orofaciales, cediendo en ambos casos tras la reducción de la dosis. Tampoco se objetivó ningún ECG con una prolongación del QTc > 500 ms⁶⁵.

CONCLUSIONES RELEVANTES PARA EL MANEJO CLÍNICO DE LA ZIPRASIDONA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La experiencia clínica acumulada con la ziprasidona ha permitido identificar una serie de aspectos que pueden ser de utilidad para su manejo en la práctica clínica diaria y para optimizar los resultados terapéuticos:

- Los estudios de neuroimagen muestran que son necesarias dosis de ziprasidona ≥ 120 mg/día para garantizar el umbral de ocupación de receptores de la familia D_2 (> 60 %) asociado con una adecuada eficacia antipsicótica. Se recomienda alcanzar dosis de ziprasidona de al menos 120-160 mg/día en un plazo de 3 días, pues la evidencia acumulada muestra que estas dosis se asocian con una respuesta más rápida en la psicopatología global de la esquizofrenia, y con menores abandonos por falta de eficacia, sin una mayor incidencia de efectos secundarios.
- Los ensayos clínicos que comparan ziprasidona IM/oral con haloperidol IM/oral muestran que la ziprasidona es al menos tan eficaz como el haloperidol en el tratamiento de la agitación aguda y de la reagudización de la esquizofrenia, así como a largo plazo. La ziprasidona presenta un riesgo inferior que el haloperidol de aparición de SEP e hiperprolactinemia y como consecuencia se asocia con un menor uso concomitante de anticolinérgicos y betabloqueantes.
- Los ensayos clínicos que comparan la ziprasidona con varios antipsicóticos atípicos han demostrado que es al menos tan eficaz como la risperidona, la olanzapina y la amisulprida en el tratamiento de todo el espectro de síntomas de la enfermedad (positivos, negativos y afectivos). La ziprasidona ha demostrado asimismo un mejor perfil de tolerabilidad que la risperidona en relación con la aparición de SEP e hiperprolactinemia y una menor incidencia de disfunción sexual. En los estudios comparativos la ziprasidona muestra un perfil neutral sobre el peso, a diferencia de la olanzapina y la risperidona, y no se asocia con alteraciones en el perfil glucémico y lipídico de los pacientes, por lo que puede considerarse entre los fármacos de elección en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

- Por otra parte, a diferencia de otros antipsicóticos atípicos, la ziprasidona no muestra un perfil sedante, pudiendo aumentar el grado de alerta del paciente. Con dosis terapéuticas ≥ 120 mg/día se minimiza el riesgo de que aparezcan estados de inquietud o agitación. En cualquier caso, parece recomendable informar a los pacientes y familiares sobre el posible efecto activador de la ziprasidona, y si se presenta y no se desea, cabe revisar la dosis administrada, la adherencia al tratamiento y administrar benzodiazepinas. Se ha observado que el aumento del grado de alerta y actividad del paciente pueden repercutir favorablemente sobre su funcionamiento cognitivo y su reintegración social.
- Los estudios tras la comercialización realizados en España con ziprasidona oral (estudio ZIS) han demostrado su efectividad en el tratamiento a largo plazo de la esquizofrenia en condiciones de práctica clínica habitual, utilizándose dosis medias superiores a 120 mg/día y siendo bien tolerado y aceptado por parte de los pacientes.

Las líneas futuras de investigación deben de ir dirigidas a ampliar el conocimiento de la enfermedad y de su tratamiento, abordando las distintas fases de la historia natural de la esquizofrenia, desde la prevención y el manejo de los primeros episodios al tratamiento de las reagudizaciones y de mantenimiento. Es necesario analizar con detenimiento la repercusión del tratamiento antipsicótico en todo el espectro de síntomas de la esquizofrenia y en el funcionamiento y calidad de vida de los pacientes y minimizar en lo posible los riesgos que puedan asociarse con el tratamiento. Asimismo, se han de contrastar los resultados de los estudios realizados durante la fase de desarrollo clínico de los medicamentos con las evidencias que proporcione su uso en la práctica clínica, habitual tras la comercialización, y reflejar los hallazgos en forma de orientaciones prácticas que faciliten su manejo. Finalmente es fundamental realizar estudios específicos sobre determinados grupos de población (infantil, ancianos, inmigrantes, etc.) y estudios comparativos entre distintos fármacos para facilitar la elección del tratamiento más adecuado y su óptimo manejo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bagnall AM, Lewis RA, Leitner ML. Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane review). The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update software, 2004.
2. Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976;192:481-3.
3. Seeman P, Lee T, Chau Wong M, Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 1976;717-9.
4. Peroutka SJ. Snyder relationship of neuroleptic drug effects at brain dopamine, serotonin, alpha adrenergic and histamine receptors to clinical potency. *Am J Psychiatry* 1980;137:1518-22.
5. Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Hogeberg T, Nilson L, Sjogren I, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic

- patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:71-6.
6. Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, Pauli S, Halldin C, Sedvall G. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:538-44.
 7. Meltzer H, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Progr Neuropsychopharmacology* 2003;27:1159-72.
 8. Ceulemans DL, Gelders YG, Hoppenbrouwers ML, Reyntjens AJ, Janssen PA. Effect of serotonin antagonism in schizophrenia: a pilot study with setoperone. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 85(3):329-32.
 9. Wadenberg ML, Hicks PB, Richter JT, Young KA. Enhancement of antipsychotic like properties of raclopride in rats using the selective serotonin2A receptor antagonist MDL 100,907. *Biol Psychiatry* 1998;44:508-15.
 10. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 1991; 251:947-50.
 11. Ichiwaka J, Dai J, O'Laughlin IA, Fowler WL, Meltzer HY. Atypical, but not typical antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:325-39.
 12. Gunasekara NS. Ziprasidone. A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drug* 2002;62: 1217-51.
 13. Zorn SH, Bebel LA, Schmidt AW. Pharmacological and neurochemical studies with the new antipsychotic ziprasidone. En: Palomo T, Beninger R, Archer T, editores. *Interactive monoaminergic basis of brain disorders. Vol 4. Dopamine Disease States*. Madrid: Sintesis, 1998; p. 377-94.
 14. Mamo D, Kapur S, Shammi CM, Papatheodorou G, Mann S, Thérien F, et al. PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2004;161: 818-25A.
 15. Bench CJ, Lammertsma AA, Dolan RJ, Grasby PM, Warrington SJ, Gunn K, et al. Dose dependent occupancy of central dopamine receptors by novel neuroleptic CP-88, 059-01: a study using positron emission tomography and 11C-raclopride. *Psychopharmacology* 1993;112:308-14.
 16. Bench CJ, Lammertsma AA, Grasby PM, Dolan RJ, Warrington SJ, Boyce M, et al. The time course of binding to striatal dopamine receptors by the neuroleptic ziprasidone determined by positron emission tomography. *Psychopharmacology* 1996;124: 141-7.
 17. Fischman AJ, Bonab AA, Babich JW, Alpert NM, Rauch SL, Elmaleh DR, et al. Positron emission tomographic analysis of central 5-hydroxytryptamine 2 receptor occupancy in healthy volunteers treated with the novel antipsychotic agent, ziprasidone. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:939-47.
 18. Miceli JJ, Wilner KD, Hansen RA, Johnson AC, Apseloff G, Gerber N. Single and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under non fasting conditions in healthy male volunteers: *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(Suppl. 1):5S-13S.
 19. Xiberas X, Martinot JL, Mallet L. Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotics drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;179:503-8.
 20. Corripio I, Catafau AM, Pérez-Sola V, Puigdemont D, Pascual JC, Mena E, et al. Ziprasidone versus haloperidol differences in striatal D2 receptor occupancy: a 123i-IBZM study in schizophrenia exacerbation. *Prog Neuro-Psychopharmacology* 2004 [in press].
 21. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Joles C, Dasilva J, Wilson AA, et al. 5HT2 y D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 1998;155:921-28.
 22. Schmidt A, Lebel LA, Howard HR, Zorn SH. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Pharmacol* 2001;425:197-201.
 23. Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:699-711.
 24. Stahl S, Shayegan DK. The Psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 19):6-12.
 25. Cudennec A, Fage D, Bénavides J, Scatton B. Effects of amisulpride, an atypical antipsychotic which blocks preferentially presynaptic dopamine autoreceptors, on integrated functional cerebral activity in the rat. *Brain Res* 1997;768:257-65.
 26. Weiden P, Iqbal N, Mendelowitz A, Tandon R, Ximbroff D, Ross R. La mejor práctica clínica con ziprasidona: actualización tras un año de experiencia. *J Psychiatr Pract* 2002;8:2.
 27. Rollema H, Lu Y, Schmidt AW. 5-HT1A receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2000;48:229-37.
 28. Sumiyoshi T, Jayathilake K, Meltzer HY. The effect of melperone, an atypical antipsychotic drug, on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;59:7-16.
 29. Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S. 5-HT(2A) and D(2) receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT(1A) receptor activation: a possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001;76:1521-31.
 30. Millan MJ. Improving the treatment of schizophrenia: focus on serotonin (5-HT1A) receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295: 853-61.
 31. Tatsumi M, Jansen K, Blakely RD. Pharmacological profile of neuroleptics at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1999;368:277-83.
 32. Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG. Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:491-505.
 33. Kane JM. Oral ziprasidone in the treatment of schizophrenia: a review of short-term trials. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl. 19): 19-25.
 34. Keck P Jr, Buffenstein A, Ferguson J. Ziprasidone 40 and 120 mg/day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 4-week placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 1998;140:173-84.
 35. Arató M, O'Connor R, Meltzer HY. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schi-

- zophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:207-15.
36. Murray S, Siu CO, Romano SJ. Optimal dosing of oral ziprasidone: analysis of clinical trial data. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. May 17-22, 2003. San Francisco (California).
 37. Arango López C, Brenlla González J, Chamorro García L, Sarra-
mea Crespo F, Gastó Ferrer C, Gómez Beneyto M y Grupo de In-
vestigadores del estudio ZIS. Estudio ZIS: efectividad y tole-
rabilidad de ziprasidona oral en pacientes con esquizofrenia.
VIII Congreso Nacional de Psiquiatría; 20-23 octubre 2004. Bil-
bao (España).
 38. Sarra-
mea Crespo F, Chamorro García L, Brenlla González J, Arango López C, Gastó Ferrer C, Gómez Beneyto M y Grupo de In-
vestigadores del estudio ZIS. Actitud del paciente hacia la me-
dicación en pacientes tratados con ziprasidona oral. VIII Con-
greso Nacional de Psiquiatría; 20-23 octubre 2004. Bilbao (Es-
paña).
 39. Goff DC, Posever T, Herz L. An exploratory haloperidol-con-
trolled dose-finding study of ziprasidone in hospitalized pa-
tients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin
Psychopharmacol* 1998;18:296-304.
 40. Hirsch SR, Kissling W, Bäuml J. A 28-week comparison of zipra-
sidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia.
J Clin Psychiatry 2002;63:516-23.
 41. Khanna S, Kane J, Rajadhyaksha S. Ziprasidone vs chlorproma-
zine in treatment-refractory schizophrenia [poster]. Presented at
the International Congress on Schizophrenia Research (ICOSR).
March 29-April 2, 2003. Colorado Springs, Colorado.
 42. Simpson GM. A double-blind multicenter comparison of the sa-
fety and efficacy of ziprasidone versus olanzapine in inpatients
with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J
Psychiatry* 2004;161:1837-55.
 43. Simpson GM, Romano SJ, Horne RL. Ziprasidone vs olanzapine
in schizophrenia: results of a double-blind trial. Presented at
the 154th Annual Meeting of the American Psychiatric Associa-
tion. May 5-10, 2001. New Orleans (USA).
 44. Glick ID, Romano SJ, Simpson G. Insulin resistance in olanzapine
and ziprasidone-treated patients: results of a double-blind,
controlled 6-week trial [poster]. 154th Annual Meeting of the
American Psychiatric Association. May 5-10, 2001. New Orleans
(USA).
 45. Simpson GM, Weiden PJ, Pigott T, Romano SJ, Siu CO. Ziprasido-
ne vs olanzapine in schizophrenia: 6-month continuation study.
41st Annual Meeting of the American College of Neuropsychophar-
macology ACNP 2002. San Juan (Puerto Rico).
 46. Addington D, Pantelis C, Dineen M, Benattia I, Romano S. Efficacy
and tolerability of ziprasidone vs risperidone in patients
with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective dis-
order: an 8-week, double-blind, multicenter trial. *J Clin
Psychiatry* 2004;65:1624-33.
 47. Addington D, Pantelis C, Benattia I. Ziprasidone vs risperidone
in schizophrenia: an 8-week, double-blind trial. *Eur Neuropsy-
chopharmacol* 2002;12(Suppl. 3):S314.
 48. Addington D, Pantelis C, Dineen M. Ziprasidone vs risperidone in
schizophrenia: 52 weeks' comparative data [poster]. Presented
at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Asso-
ciation. May 17-22, 2003. San Francisco (USA).
 49. Olie JP, Spina E, Benattia I. Ziprasidone vs amisulpride for nega-
tive symptoms of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*
2002;12(Suppl. 3).
 50. McGurk SR, Meltzer HY. The role of cognition in vocational
functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;45:175-84.
 51. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits
and functional outcome in schizophrenia, are we measuring the
right stuff? *Schizophr Bull* 2000;261:119-6.
 52. Harvey P, Meltzer H, Simpson GM, Potkin S, Loebel A, Siu C, Ro-
mano SJ. Improvement in cognitive function following a switch
to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or
risperidone in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*
2004;66:101-13.
 53. Harvey P, Siu CO, Romano S. Randomized, controlled, double-
blind, multicenter comparison of the cognitive effects of zipra-
sidone versus olanzapine in acutely ill inpatients with schizo-
phrenia or schizoaffective disorder. *Psychopharmacology* 2004;
172:324-32.
 54. Harvey P, Siu C, Romano S. Ziprasidone versus olanzapine in
schizophrenia: 6-month cognitive data. American Psychiatric
Association 55th Institute on Psychiatric Services, Boston, No-
viembre, 2003.
 55. Harvey P. Ziprasidone and the cognition: the evolving story.
J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl. 19):33-9.
 56. Loebel A, Siu C, Romano S. Improvement in prosocial functio-
ning after a switch to ziprasidone treatment. *CNS Spectr* 2004;
9:357-64.
 57. Tandon R, Harrigan E, Zorn S. Ziprasidone: a novel antipsychotic
with unique pharmacology and therapeutical potential. *J Sero-
tonin Res* 1997;4:159-77.
 58. US package insert risperidone. [http://www.fda.gov/cder/foi/la-
bel/2003/20272s-26,27,20588s-17,18,21444s-2,3_risperdal_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/20272s-26,27,20588s-17,18,21444s-2,3_risperdal_lbl.pdf).
Consultado el 22/9/04.
 59. US package insert olanzapine. In: [http://www.fda.gov/cder/foi/la-
bel/2004/20592se1-019_zyprexa_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/20592se1-019_zyprexa_lbl.pdf). Consultado el 22/11/04.
 60. US package insert quetiapine. In: [http://www.fda.gov/cder/foi/la-
bel/2004/20639s020lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/20639s020lbl.pdf). Consultado el 22/11/04.
 61. American Diabetes Association, American Psychiatric Associa-
tion, American Association of Clinical Endocrinologists, and
North American Association for the Study of Obesity from the US.
Food and Drug Administration (FDA) Consensus Development
Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes.
Diabetes Care 2004;27:596-601.
 62. Monografía de Zeldox, 2003. Madrid: Pfizer, 2003
 63. Harrigan E, Miceli J, Anziano R, Watsky E, Reeves K, Cutler N, et
al. A randomised evaluation of the effects of six antipsychotic
agents on QTc in the absence and presence of metabolic inhibi-
tion. *J Clin Pharmacol* 2004;24:62-9.
 64. Miceli. High dose ziprasidone is associated with marginal addi-
tional QTc increase. American Psychiatric Association 55th Insti-
tute on Psychiatric Services. Boston, 2003.
 65. Deutschmann DD. High dose ziprasidone: efficacy and tolerability
in clinical practice. 157th Annual Meeting of the American
Psychiatric Association. May 1-6 2004. New York (USA).