

# antipsicótico atípico – atypical antipsychotic

Authored by  
**memjavad**

November 1, 2025

## RECOMMENDED CITATION

memjavad (2025). *antipsicótico atípico – atypical antipsychotic*. Spanish Psychological Databases. Retrieved from <https://spanish.arabpsychology.com/?p=2414>

## Antipsicótico Atípico

**Primary Disciplinary Field(s):** Psiquiatría, Farmacología, Neurociencia

### 1. Definición Central

El término **antipsicótico atípico**, también conocido como antipsicótico de segunda generación (ASG), designa una clase de medicamentos psicotrópicos utilizados primordialmente en el tratamiento de la [esquizofrenia](#), el trastorno bipolar y, en menor medida, la depresión mayor resistente y otros trastornos psicóticos. Esta clasificación surgió para distinguir estos fármacos de los antipsicóticos típicos (o de primera generación, APG), introducidos en la década de 1950, basándose principalmente en un perfil de efectos secundarios más favorable, específicamente una incidencia significativamente menor de síntomas extrapiramidales (SEP), como la discinesia tardía o el parkinsonismo. La atipicidad farmacológica reside en su mecanismo de acción dual y equilibrado, que combina el antagonismo del receptor de dopamina D2 con el antagonismo potente del receptor de serotonina 5-HT2A, una característica que se considera fundamental para su perfil clínico mejorado.

A diferencia de los APG, que ejercen un bloqueo intenso y sostenido de los receptores D2 en las cuatro vías dopaminérgicas cerebrales, los ASG tienden a mostrar una afinidad más "suelta" o transitoria por el receptor D2. Esta interacción farmacológica diferencial es crítica, ya que permite que la dopamina endógena compita de manera más efectiva por la unión al receptor, especialmente en la vía nigroestriatal. La modulación de la actividad dopaminérgica en esta vía específica minimiza el riesgo de los efectos adversos motores debilitantes asociados con los APG. Además, el bloqueo simultáneo del receptor 5-HT2A en la corteza prefrontal modula la liberación de dopamina, contribuyendo potencialmente a la mejora de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, áreas donde los antipsicóticos de primera generación a menudo resultaban ineficaces o incluso perjudiciales.

Es importante destacar que, si bien la definición original de atipicidad se centró en la reducción de los SEP, la investigación posterior ha revelado que los ASG no constituyen un grupo farmacológico homogéneo. Cada agente dentro de esta clase (como la clozapina, la olanzapina o el aripiprazol) posee un perfil receptor único, lo que resulta en variaciones significativas en cuanto a eficacia, riesgo de efectos secundarios metabólicos (como el aumento de peso y la diabetes), y niveles de sedación. Por consiguiente, la elección del antipsicótico atípico debe ser individualizada, sopesando cuidadosamente la eficacia clínica contra el perfil de riesgo metabólico y cardiovascular específico de cada paciente, lo cual subraya la complejidad de la gestión farmacológica de los trastornos psicóticos crónicos.

## 2. Contexto Histórico y Desarrollo

La era de los antipsicóticos se inauguró en 1952 con la síntesis de la clorpromazina, un APG que transformó el tratamiento de la psicosis, permitiendo la desinstitutionalización de miles de pacientes. Sin embargo, el éxito de la clorpromazina y sus derivados pronto se vio ensombrecido por la alta prevalencia de efectos secundarios neurológicos graves, que incluían acatisia, distonías agudas y, lo más preocupante, la discinesia tardía, un trastorno motor potencialmente irreversible. Esta limitación clínica impuso una necesidad urgente de desarrollar compuestos que mantuvieran la eficacia antipsicótica sin el costo neurológico. La búsqueda de la "molécula perfecta" culminó con el desarrollo de la [clozapina](#).

La clozapina, sintetizada por primera vez en 1958, se considera el prototipo y el primer antipsicótico atípico reconocido. Aunque inicialmente se retiró del mercado en algunos países debido al riesgo de agranulocitosis (una reducción peligrosa de glóbulos blancos), fue reintroducida a finales de la década de 1980 tras demostrar una eficacia superior en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, y lo más crucial, una incidencia sorprendentemente baja de SEP. Este perfil único de la clozapina (alta eficacia y baja toxicidad motora) estableció un nuevo estándar para la farmacología psiquiátrica y estimuló la investigación dirigida a replicar sus propiedades farmacológicas sin el riesgo hematológico asociado.

El éxito de la clozapina condujo a la "segunda ola" de desarrollo de ASG en la década de 1990, con la introducción de fármacos como la risperidona y la olanzapina. Estos nuevos agentes compartían el mecanismo de antagonismo 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub>, lo que les confería la atipicidad clínica (baja SEP) y permitía su uso sin la estricta monitorización hematológica requerida por la clozapina. La disponibilidad de estos fármacos de segunda generación amplió significativamente las opciones terapéuticas, mejorando la calidad de vida de muchos pacientes y redefiniendo las expectativas de remisión y recuperación funcional en la esquizofrenia. Este período marcó una transición paradigmática, alejando el enfoque terapéutico de la simple contención de los síntomas positivos hacia una gestión más holística de la enfermedad, incluyendo los déficits cognitivos y afectivos.

## 3. Mecanismo de Acción Farmacológico

El fundamento farmacológico de la atipicidad se centra en la interacción diferencial con los receptores de dopamina y serotonina. Los antipsicóticos atípicos operan principalmente mediante el antagonismo del receptor D<sub>2</sub> de dopamina, al igual que los APG, pero con una característica clave: la ocupación de D<sub>2</sub> es generalmente inferior al umbral del 80% necesario para inducir SEP. Además, esta ocupación es a menudo más rápida y reversible. Esta característica de "desacoplamiento rápido" o *fast-off kinetics* permite una modulación más fina de la neurotransmisión dopaminérgica, evitando la supresión excesiva de la actividad dopaminérgica en

la vía nigroestriatal, que es la causa principal de los efectos secundarios motores.

El segundo componente crucial es el potente antagonismo del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>. La interacción 5-HT<sub>2A</sub>/D<sub>2</sub> es vital. Los receptores 5-HT<sub>2A</sub> se encuentran abundantemente en la corteza prefrontal y en el sistema nigroestriatal. Al bloquear los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, los ASG contrarrestan el efecto inhibitorio que la serotonina ejerce sobre la liberación de dopamina. Este bloqueo, al aumentar la liberación de dopamina en el estriado, actúa como un "parachoques" o amortiguador contra el bloqueo D<sub>2</sub>, restaurando el equilibrio dopaminérgico y protegiendo así contra los SEP. Esta acción combinada se considera el sello distintivo de la atipicidad.

Además de la interacción D<sub>2</sub>/5-HT<sub>2A</sub>, muchos ASG ejercen efectos significativos sobre otros sistemas de neurotransmisores que contribuyen a sus perfiles clínicos y de efectos secundarios. Por ejemplo, la olanzapina y la quetiapina tienen una alta afinidad por los receptores histaminérgicos H<sub>1</sub> y adrenérgicos alfa-1, lo que explica su potencial sedante y los efectos cardiovasculares (hipotensión ortostática). La quetiapina, en dosis bajas, funciona casi como un antidepresivo debido a su actividad en el receptor H<sub>1</sub> y la recaptación de norepinefrina. Los ASG más recientes, como el aripiprazol y la cariprazina, introducen un concepto de "tercera generación" al actuar como agonistas parciales de D<sub>2</sub>, lo que les permite estabilizar la actividad dopaminérgica (aumentándola donde es baja y disminuyéndola donde es alta), ofreciendo una estrategia terapéutica aún más matizada.

#### 4. Características Distintivas y Clasificación

Los antipsicóticos atípicos se distinguen no solo de los APG, sino también entre sí, por sus perfiles farmacodinámicos únicos y sus riesgos metabólicos asociados. La clozapina, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona constituyen los pilares históricos, mientras que agentes más recientes, como el aripiprazol, la ziprasidona y la asenapina, ofrecen alternativas con perfiles de seguridad metabólica generalmente más favorables. La clasificación de estos fármacos a menudo se realiza en función de su potencia, su inclinación hacia la sedación y, crucialmente, su propensión a causar el [síndrome metabólico](#).

En términos de riesgo metabólico, los ASG pueden dividirse en tres categorías amplias. En el extremo de alto riesgo se encuentran la **clozapina** y la **olanzapina**, que se asocian con el mayor aumento de peso, dislipidemia y riesgo de diabetes tipo 2. Estos efectos son mediados en parte por su fuerte antagonismo H<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. En el riesgo intermedio se encuentran fármacos como la **risperidona** y la **paliperidona** (su metabolito activo), que tienen un riesgo moderado de disfunción metabólica y una mayor probabilidad de elevar los niveles de prolactina, lo que puede causar disfunción sexual y galactorrea.

En el extremo de bajo riesgo metabólico se encuentran la **ziprasidona**, el **aripiprazol** y la **lurasidona**. Estos agentes son a menudo preferidos para pacientes con comorbilidades

metabólicas preexistentes, aunque pueden presentar otros desafíos. Por ejemplo, la ziprasidona requiere ser tomada con alimentos para una absorción adecuada y conlleva un riesgo de prolongación del intervalo QTc. El aripiprazol, como agonista parcial de D2, tiene un riesgo bajo de aumento de peso, pero puede inducir acatisia (una inquietud motora desagradable) con mayor frecuencia que otros ASG. Esta diversidad de perfiles exige que los psiquiatras dominen la farmacología comparada para optimizar los resultados terapéuticos.

## 5. Aplicaciones Clínicas y Eficacia

La indicación primaria de los antipsicóticos atípicos sigue siendo el tratamiento de la esquizofrenia. Son eficaces en la reducción de los síntomas positivos (alucinaciones, delirios) en la fase aguda, y en el mantenimiento para prevenir las recaídas. Además, se ha demostrado que los ASG tienen una eficacia superior a los APG en el manejo de los síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia, abulia) y en la mejora de la función cognitiva, aunque esta mejora cognitiva sigue siendo modesta y un área activa de investigación. La clozapina mantiene su estatus como el estándar de oro para la esquizofrenia resistente al tratamiento, definida como la falta de respuesta a dos ensayos antipsicóticos adecuados.

Más allá de la esquizofrenia, los ASG han ganado una importancia crucial en el manejo del [trastorno bipolar](#). Varios agentes, incluyendo la olanzapina, la quetiapina, la risperidona y la asenapina, están aprobados para el tratamiento de episodios maníacos agudos o mixtos, a menudo en combinación con estabilizadores del ánimo como el litio o el valproato. La quetiapina y la lurasidona han demostrado ser particularmente efectivas para el tratamiento de la depresión bipolar, llenando un vacío terapéutico donde los antidepresivos tradicionales pueden precipitar la manía. Esta versatilidad subraya su amplio espectro de acción sobre la modulación del estado de ánimo y la estabilización afectiva.

Otras aplicaciones clínicas incluyen el uso como terapia de aumento en el trastorno depresivo mayor (TDM) que no responde a los antidepresivos de primera línea. Agentes como el aripiprazol, la quetiapina y la olanzapina (en combinación con fluoxetina) han sido aprobados para este fin. También se utilizan en el manejo de la agitación y la psicosis asociadas a la demencia (aunque con advertencias de caja negra sobre el aumento de la mortalidad en ancianos) y en ciertos trastornos de conducta en niños y adolescentes, como el trastorno de irritabilidad grave o el autismo. No obstante, el uso de ASG en poblaciones pediátricas y geriátricas debe ser extremadamente cauteloso, dada la sensibilidad a los efectos secundarios metabólicos y cardiovasculares en estos grupos vulnerables.

## 6. Perfiles de Seguridad y Efectos Secundarios

A pesar de su ventaja en la reducción de los síntomas extrapiramidales, los antipsicóticos atípicos

introdujeron un conjunto de riesgos de seguridad completamente nuevos, principalmente de naturaleza metabólica y cardiovascular. El efecto secundario más preocupante y prevalente es el **aumento de peso** significativo, que puede ser rápido y dramático, especialmente con la olanzapina y la clozapina. Este aumento de peso no es meramente estético, sino que es un factor de riesgo directo para el desarrollo de la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia. En conjunto, estos efectos contribuyen al síndrome metabólico, lo que aumenta sustancialmente la morbilidad y la mortalidad cardiovascular a largo plazo en pacientes psiquiátricos crónicos.

Además de los riesgos metabólicos, los ASG pueden causar otros efectos adversos. La sedación es común, especialmente con la quetiapina y la clozapina, debido a su potente bloqueo H1, lo que puede afectar la adherencia al tratamiento y la función cognitiva diurna. La prolactina elevada (hiperprolactinemia) es una preocupación significativa con la risperidona y la paliperidona, que puede llevar a amenorrea, galactorrea, infertilidad y osteoporosis a largo plazo. Aunque el riesgo de SEP es menor que con los APG, no es inexistente; dosis altas de risperidona, por ejemplo, pueden inducir SEP comparables a los de los antipsicóticos típicos de baja potencia.

También existen riesgos específicos para ciertos agentes. La clozapina, aunque es el antipsicótico más eficaz, requiere una vigilancia estricta debido al riesgo de agranulocitosis, miocarditis y estreñimiento grave (que puede progresar a íleo paralítico). La ziprasidona y, en menor medida, otros ASG, pueden prolongar el intervalo QTc en el electrocardiograma, lo que plantea un riesgo de arritmias cardíacas potencialmente mortales, especialmente en pacientes con cardiopatía preexistente. Por lo tanto, el manejo de los ASG requiere una monitorización clínica y de laboratorio rigurosa que incluya el peso, el perímetro abdominal, la glucosa en ayunas, el perfil lipídico y, en ciertos casos, el ECG.

## 7. Debates y Controversias Actuales

A pesar del amplio consenso sobre la atipicidad clínica (menor riesgo de SEP), la superioridad de la eficacia de los ASG sobre los APG, especialmente en la esquizofrenia no resistente, ha sido objeto de intenso debate. El estudio clínico multicéntrico CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) en Estados Unidos, y el estudio CUtLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study) en el Reino Unido, proporcionaron datos cruciales que desafiaron la noción de que todos los ASG son significativamente más efectivos que los APG. El CATIE, por ejemplo, encontró que la olanzapina era marginalmente más eficaz, pero que la mayoría de los ASG no eran superiores a un APG de primera generación (perfenazina) en términos de eficacia general, y que la deserción por efectos secundarios era alta para todos los agentes.

Una controversia central gira en torno al "intercambio" de toxicidad: los ASG cambiaron la

toxicidad neurológica por la toxicidad metabólica. Para muchos pacientes, el riesgo de desarrollar diabetes o enfermedad cardiovascular puede ser tan o más debilitante que los SEP leves. Este dilema ha llevado a un renovado interés en los APG de baja potencia y la necesidad de desarrollar guías de tratamiento que prioricen la minimización de los riesgos metabólicos. El debate se intensifica en el contexto de la polifarmacia y el uso creciente de ASG en indicaciones no psicóticas, donde el beneficio puede no justificar el riesgo metabólico a largo plazo.

Finalmente, la clasificación de "atípico" se ha vuelto cada vez más difusa. Con la introducción de agentes como el aripiprazol (agonista parcial D2) y la cariprazina (con afinidad por D3), se ha propuesto la noción de una "tercera generación" de antipsicóticos. Además, algunos APG de primera generación, como la sulpirida, exhiben perfiles de unión D2 que son, en cierto sentido, "atípicos" (baja incidencia de SEP). Estos desarrollos sugieren que la distinción rígida entre generaciones es obsoleta y que la práctica clínica moderna debería centrarse en el perfil farmacológico específico de cada medicamento individual, más que en su clasificación histórica.

## 8. Lecturas Adicionales

[Wikipedia: Antipsicótico](#)

[National Institute of Mental Health \(NIMH\) - Schizophrenia](#)

[National Center for Biotechnology Information \(NCBI\) - Atypical Antipsychotics](#)

Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge University Press.