

Antipsicóticos nuevos: temas y controversias. Tipicidad de los antipsicóticos atípicos

De otras revistas

Autor

Emmanuel Stip

MD, MSc, CSPQ

Centre de Recherche Fernand Seguin, Hopital L.H. Lafontaine, Université de Montréal, Quebec and University of British Columbia, Vancouver,

Correspondencia a: Dr. Emmanuel Stip, Centre de Recherche Fernand-Seguin, 7331 Hochelaga, Montreal, PQ H1N 3V2; fax 514 251-2617; emmanuel.stip@umontreal.ca

Encabezados de temas médicos: agentes antipsicóticos; clozapina; cognición; receptores, dopamina; risperidona; esquizofrenia.

J Psychiatry Neurosci 2000;25(2):137-53.

Presentado Ene. 27, 1999

Revisado Oct. 5, 1999

Aceptado Ago. 11, 1999

© 2000 Canadian Medical Association

La Asociación Médica Canadiense no asume responsabilidad por daños que surjan de cualquier error u omisión en el texto o por el uso de cualquier información o aviso contenido en este material.

Traducción:

Dra. Carina Ricciardi

La tipicidad de las drogas antipsicóticas atípicas permanece en debate. Se examinaron estudios preclínicos y hallazgos de estudios randomizados, controlados y abiertos de clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, sertindole, ziprasidona y una benzamida sustituida. Se condujo una búsqueda en MEDLINE usando palabras clave, incluyendo “efectos secundarios extrapiramidales”, “cognición”, “esquizofrenia” y los nombres genéricos de las drogas. Se revisó más de 140 artículos de revistas arbitradas, algunos de los cuales estaban basados en un meta-análisis. Se encontró que los agentes neurolepticos de nueva generación tienen mayor eficacia en los síntomas negativos de la esquizofrenia y causan menos efectos secundarios extrapiramidales indeseados (SEP) que las drogas antipsicóticas tradicionales. Por un lado, los agentes neurolepticos atípicos podrían ser estrictamente definidos como cualquier agente neuroleptico con efectos antipsicóticos a una dosis que no cause efectos secundarios extrapiramidales. Así, la clozapina es considerada la droga antipsicótica atípica “standard” o “modelo”.

Por otra parte, la tipicidad es más una dimensión que una categoría, y sugerimos el uso del término “espectro de atipia”. Por ejemplo, se hace énfasis en la quetiapina para ilustrar dónde se ubica un compuesto nuevo en este espectro. Aunque está relacionada con la dosis, la atipia podría ser más una cuestión de actitud en la prescripción que una característica específica de un compuesto. El grado en que un compuesto nuevo es clínicamente superior a otra droga antipsicótica atípica, en términos de mejorar los síntomas positivos, negativos o afectivos, la función cognitiva y la evolución a largo plazo, requerirá ulteriores hipótesis a priori basadas en marcos conceptuales que sean clínicamente significativos. Adicionalmente, los resultados de los estudios patrocinados por la industria deberían ser más comparables a

aquellos obtenidos por estudios conducidos por investigadores. Finalmente, las características del paciente que definen una respuesta del mismo a una droga antipsicótica específica son desconocidas.

Introducción

El advenimiento comercial de una nueva clase de drogas psicotrópicas, los llamados neurolepticos “atípicos”, ya ha empezado a cambiar los hábitos de prescripción de la comunidad médica. Estas drogas son únicas porque afectan diferentes receptores cerebrales y no inhiben los mismos neurotransmisores que sus pares “típicos”. Pero, ¿cómo es que son atípicos? ¿Se corresponde esta clasificación con una realidad biológica y clínica? La respuesta no es inmediata, porque muy a menudo los perfiles receptoriales difieren cuantitativamente más que cualitativamente¹; por ejemplo, la clorpromazina básicamente inhibe muchos de los mismos receptores que la clozapina o la olanzapina². En el presente no hay consenso en relación con la clasificación de “atípicas” de estas drogas, y los clínicos están divididos sobre el tema. Una parte está a favor del término “antipsicóticos”, mientras que otros prefieren los términos “agentes neurolepticos atípicos”, “agentes neurolepticos nuevos”, “de segunda generación” o, más recientemente, “agentes neurolepticos de tercera generación”. La esquizofrenia fue tratada por primera vez con neurolepticos en las décadas de 1950 y de 1960 luego del descubrimiento de la clorpromazina. En ese tiempo, uno de los criterios de definición de los neurolepticos era la inducción de un síndrome extrapiramidal. La tendencia más reciente en el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos, ha sido evitar esta propiedad, y así los nuevos neurolepticos podrían ser correctamente llamados “atípicos”³.

Hasta hace poco en Norte América, las diversas clases de neurolepticos clásicos o tradicionales (es decir, fenotiacinas, butirofenonas, tioxantenos y otros compuestos como el pimozide) eran los únicos antipsicóticos disponibles. Estas drogas son primariamente efectivas contra los síntomas positivos de la esquizofrenia (por ejemplo, delirios y alucinaciones). Pocos psiquiatras disputarían el uso de drogas antipsicóticas para controlar los síntomas más floridos o positivos de la esquizofrenia, y para prevenir una recaída psicótica. Una revisión de 24 estudios controlados con placebo encontró que el 65% de los pacientes recae sin tratamiento antipsicótico, comparado con 30% de los que continúan el tratamiento⁴. Los neurolepticos tradicionales son, sin embargo, menos satisfactorios para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia, abriéndose así un interesante nicho terapéutico para los “neurolepticos atípicos”⁵⁻⁷.

Las repercusiones interpersonales y socioprofesionales de la esquizofrenia están probablemente primariamente relacionadas con los síntomas negativos del trastorno, los que generalmente determinan el pronóstico y la rehabilitación del paciente. Las disfunciones cognitivas relacionadas con la esquizofrenia (por ejemplo, en la memoria, atención y pensamiento abstracto) también deberían ser consideradas: cuando Kraepelin describió por primera vez a la esquizofrenia en 1896, llamó al trastorno “demencia precoz”, precisamente dando cuenta de los disturbios cognitivos presentados por adultos jóvenes.

El cuadro clínico de la esquizofrenia tiene también un componente afectivo. Alrededor del 25% de los pacientes con esquizofrenia experimentará al menos un episodio depresivo a lo largo de su vida⁸. La tasa de suicidio de 10% encierra verdad para la población global de pacientes con esquizofrenia, mientras que la tasa de suicidio en aquellos sin esquizofrenia es 0.01 a 0.25⁹; los pacientes que sufren depresión comórbida muy probablemente tienen una tasa de suicidio más elevada. Como con todos los medicamentos, los efectos secundarios indeseables de los neurolepticos atípicos deben ser evaluados. A diferencia de sus pares tradicionales, producen menos y más leves efectos extrapiramidales, lo que constituye

su fuerte ventaja sobre los neurolepticos tradicionales¹⁰⁻¹³.

Estas nuevas drogas también son atípicas en términos de su costo. Dado el clima existente de recortes presupuestales, entrevistamos una muestra representativa de 1.001 personas de Quebec por teléfono en marzo de 1997: “Los neurolepticos –drogas usadas en el tratamiento de la esquizofrenia– son diferentes entre sí. Los más recientes producen menos efectos secundarios, son más efectivos contra los síntomas y conllevan una mejor calidad de vida, pero pueden ser hasta 20 veces más caros que los más viejos. ¿Ud. piensa que, en caso de un trastorno como la esquizofrenia, los nuevos neurolepticos deberían ser prescritos de entrada?” Setenta y siete por ciento respondió que sí y 12% respondió que no¹⁴.

Agentes clásicos o típicos: receptores y síntomas

Desde el inicio, los investigadores se han preguntado cómo es que los neurolepticos difieren entre sí en términos de modo de acción y eficacia contra los síntomas de la esquizofrenia (por ejemplo, alucinaciones, ansiedad, agitación y síntomas deficitarios o negativos). Los clínicos franceses clasificaron los neurolepticos en “incisivos” (efectivos contra los delirios) o “sedativos” (efectivos primariamente contra la agitación ansiosa), justificando así el uso combinado de estos compuestos. En Estados Unidos era generalmente tácito que todos los neurolepticos eran intercambiables en términos de eficacia clínica^{12, 15}, y comenzaron a hacerse preguntas sobre el uso combinado de neurolepticos en la década de 1980, luego de que los clínicos vieron que no todos los neurolepticos producen los mismos efectos secundarios, tales como síntomas extrapiramidales, cardiovasculares o vegetativos¹⁶.

Se sugirió que esto era probablemente debido al diferente efecto antagonista de cada neuroleptico sobre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos cerebrales. La investigación sugiere que la acción antagonista de los neurolepticos tradicionales sobre los receptores de dopamina (D₂) es directamente responsable de su eficacia contra los síntomas positivos como las alucinaciones, pero

también de la inducción de ciertos efectos secundarios^{17, 18}.

Sin embargo, no hay evidencia consistente de que cualquier antipsicótico clásico sea más efectivo que otro¹⁹. De hecho, aproximadamente 30 % de los pacientes no responden al tratamiento con antipsicóticos clásicos y son categorizados como no respondedores o resistentes al tratamiento. Estos incluyen pacientes que han tenido al menos 3 períodos de 6 semanas de tratamiento neuroléptico en los pasados 5 años, con neurolépticos de 2 o más clases químicas, a dosis equivalentes a 1.000 mg por día de clorpromazina, o ningún período de buen funcionamiento en los pasados 5 años²⁰. Adicionalmente, aproximadamente 30% a 40% son respondedores parciales a la terapia neuroléptica²¹, y 20% a 30% de los pacientes que se benefician inicialmente, recae dentro de los dos años de empezar el tratamiento con la droga. Algunos de estos pacientes aun se vuelven resistentes al tratamiento²². Notablemente, los antipsicóticos tradicionales tienen escaso efecto sobre los síntomas negativos primarios²³. Estas drogas también están asociadas a efectos secundarios, como síndrome extrapiramidal, que incluye parkinsonismo, distonía, acatisia y disquinesia tardía, en hasta el 75% de los pacientes²⁴. Los niveles de efectos secundarios extrapiramidales (SEP) en los pacientes, predicen significativamente la reticencia a tomar drogas antipsicóticas²⁵. Asimismo, las drogas prescritas para contrarrestar los SEP tienen su propio espectro de efectos secundarios y pueden así causar ulteriores complicaciones.

De acuerdo con la hipótesis de la dopamina²⁶, la esquizofrenia es causada por una transmisión dopaminérgica incrementada en el cerebro, y la habilidad de bloquear los receptores post-sinápticos D₂ es un efecto bioquímico característico de todos los antipsicóticos clásicos. En 1986, Seeman²⁷ relacionó la eficacia de estas drogas con su afinidad de unión al receptor D₂. Más recientemente, Kapur y col.²⁸ en Toronto usaron tomografía por emisión de positrones (PET) para confirmar la correlación entre la tasa de ocupación de los receptores D₂ y la eficacia clínica y la aparición de EPS. Un bloqueo de 60% a 70% de los receptores dopaminérgicos D₂ parece suficiente para una óptima eficacia clínica, es decir, una mejoría

significativa de los síntomas^{29, 30}. Cuando la tasa de ocupación del receptor D₂ excede al 80%, los SEP se vuelven manifiestos¹⁷. El agente neuroléptico ideal, por lo tanto, debería bloquear aproximadamente 60% a 80% de los receptores D₂ para obtener máxima eficacia sin inducir efectos secundarios indeseables.

Esta perspectiva es atractiva en principio, pero en la práctica clínica diaria parece aún imposible estimar con exactitud la proporción de receptores D₂ que serán bloqueados cuando se prescribe medicación en la esquizofrenia³⁰. Sin embargo, la evidencia experimental sugiere que la dosis de haloperidol que resulta en una ocupación del 60% al 80% de los receptores D₂ es de 2 a 3 mg por día³¹. Aunque teóricamente esta dosis debería ser suficiente para una óptima eficacia clínica, correlacionada con una óptima tasa de bloqueo del receptor D₂, en la práctica clínica corriente se prescriben dosis entre 5 a 20 veces mayores.

Los síntomas negativos de la esquizofrenia pueden ser primarios o relacionados con el tratamiento³². El efecto deletéreo del haloperidol en pacientes paranoides puede corresponderse con una bradiquinesia³³. Al punto que el afecto aplanado, la afectación de la voluntad y la abulia en la esquizofrenia, y la bradifrenia o atimia en el parkinsonismo, son fenomenológicamente similares, pudiendo verse un déficit dopaminérgico como un rasgo común de estas enfermedades subcorticales. Los síntomas deficitarios en la esquizofrenia podrían estar relacionados con un decremento en la transmisión dopaminérgica³³.

Atipia

Las drogas neurolépticas atípicas se dividen en varios grupos familiares, incluyendo:

- Dibenzodiazepinas, como la clozapina, olanzapina, quetiapina, zotepina y amoxapina³⁴; la loxapina pertenece a este grupo químico, y en combinación con la ciproheptadina se vuelve menos típica³⁵.
- Benzamidas sustituidas, como el remoxipride (vendida en Canadá, pero retirada del mercado porque fue asociada con riesgo de anemia aplásica) y el amisulpiride (popular en Europa, efectivo contra los síntomas negativos y asociado con escasos SEP)⁶.

- Derivados del benzisoxazol, como la risperidona.
- Ziprasidona.
- Sertindole.

La clozapina fue el primer agente antipsicótico denominado atípico porque era clínicamente efectivo, pero se asociaba con niveles mucho menores de SEP que los vistos con otros agentes antipsicóticos³⁶⁻³⁸. Sin embargo, la clozapina también mostró efectos atípicos en los niveles séricos de prolactina, que se incrementaban sólo transitoriamente luego de la administración de la droga. Es interesante que la clozapina es actualmente el neuroléptico más prescrito en China; su uso desde 1977 en los hospitales psiquiátricos más importantes de Shanghai y Beijing muestra una tasa de eficacia mayor que la de otros neurolépticos, y presenta menos problemas de agranulocitosis³⁹. Notablemente, no se ha reportado ningún caso de disquinesia tardía en el mundo hasta la fecha que pudiera atribuirse al tratamiento con clozapina per se.

Todos los antipsicóticos tradicionales incrementan la prolactina sérica, efecto asociado con la inhibición del receptor D_2 . En 1988, Kane y col.³⁷ demostraron la superior eficacia de la clozapina en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento, es decir, aquellos pacientes que no respondían a los antipsicóticos clásicos. La clozapina tiene un complejo perfil de unión receptorial y afecta múltiples receptores cerebrales (Tabla 1)⁴⁰⁻⁴³. La relación de afinidades serotonina/dopamina ($5\text{-HT}_{2A}/D_2$) es considerada como un buen indicador de posible atipia. En 1998 Kapur³¹ propuso un modelo (ulterior desarrollo del modelo de Meltzer) que toma en cuenta el umbral de ocupación $5\text{-HT}_{2A}/D_2$. Bajo $5\text{-HT}_{2A}/\text{elevado } D_2$ se

relaciona con los neurolépticos convencionales, elevado $5\text{-HT}_{2A}/\text{elevado } D_2$ se relaciona con la olanzapina y la risperidona, elevado $5\text{-HT}_{2A}/\text{bajo } D_2$ con la clozapina y bajo $5\text{-HT}_{2A}/\text{bajo } D_2$ con la quetiapina. Sin embargo, este modelo es aun incapaz de explicar la eficacia en los síntomas negativos y la seguridad en los SEP del amisulpiride, que tiene elevado potencial de bloqueo de los receptores D_2 y D_1 y bajo potencial de bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} ^{6,44}. El amisulpiride tiene importantes acciones en los receptores D_2 , lo que podría explicar alguna de sus peculiaridades. Sin embargo, los niveles relativamente bajos de ocupación del receptor D_2 (48% versus 78% para los agentes clásicos) y la elevada afinidad por los receptores 5-HT_{2A} son considerados importantes en reducir la propensión para el síndrome extrapiramidal de la clozapina⁴⁵. Esto ha desafiado la noción de que la eficacia está directamente relacionada con el bloqueo receptorial D_2 y ha alentado el desarrollo de nuevos agentes con actividad en múltiples receptores.

El modelo de la clozapina para los neurolépticos

En un nivel más neurobiológico y morfológico, Chakos y col.⁴⁶ encontraron que los núcleos caudados de los pacientes tratados con un neuroléptico clásico aumentaba de volumen, mientras que el volumen de los núcleos caudados de los pacientes tratados con clozapina disminuía. Los investigadores habían demostrado por primera vez que los neurolépticos tenían un efecto directo en las estructuras cerebrales.

Como parte de los ganglios basales, los

Afinidad receptorial, K_i , nmol/L

Droga	D_1	D_2	D_3	D_4	5-HT_{2A}	5-HT_{1A}	$\text{Alfa}_{.1}$	$\text{Alfa}_{.2}$	Sigma	H_1	Muscarínico
Clozapina	73	274	449	59	9.6	140	50	28	?	0.23	287
Olanzapina	?	3	7.8	1.6	2.5	2720	?	?	?	0.65	?
Loxapina	26	24	?	7.5	?	?	?	?	?	?	?
Risperidona	?	0.3	2.5	0.25	0.52	420	?	?	?	27	?
Quetiapina	293		469	>10000	96	320	94	271	?	2.2	>10000
Sertindole	?	?	10	21	0.39	280	?	?	?	130	?
Ziprasidone	?	?	10	39	1.4	12	?	?	?	15	?

? = valores no conocidos

Tabla 1

Afinidades de unión en receptores humanos clonados de drogas antipsicóticas en etapas tardías del desarrollo, así como de clozapina (probado atípico), risperidona y loxapina⁴⁰⁻⁴³

núcleos caudados están directamente involucrados en la génesis de los SEP y los síntomas negativos^{33, 47-49}. La memoria procedural requiere ganglios basales intactos para operar correctamente^{33, 47-50}. El aprendizaje procedural se refiere al proceso de aprendizaje, ya sea de un procedimiento cognitivo o motor, en el cual la estrategia de ejecución no puede ser explícitamente descrita; o sea, se aprende haciendo. Los procedimientos son entonces progresivamente aprendidos a través de sucesivos estudios hasta que hay una automatización de la performance óptima.

Los estudios de los trastornos degenerativos como la enfermedad de Huntington y la de Parkinson, muestran que una disfunción estriatal podría afectar el aprendizaje procedural⁵⁰. En los pacientes con esquizofrenia tratados con neurolépticos, algunos estudios han reportado que el aprendizaje procedural está afectado, mientras que otros no encontraron tal déficit⁵¹. Es muy claro desde la investigación neuropsicológica que la esquizofrenia en sí misma lleva a déficit cognitivos. Esto por lo tanto no es materia de controversia. Por otro lado, la influencia de los antipsicóticos tradicionales y nuevos en estos déficit cognitivos sí es aún materia de controversia^{52, 53}. En voluntarios normales, la administración aguda de clorpromazina induce un déficit en el aprendizaje procedural, lo que sugiere un efecto directo de los neurolépticos, presumiblemente a través del bloqueo D_2 en el estriado⁵⁴. Recientemente nosotros hemos mostrado que pacientes con esquizofrenia que eran tratados con haloperidol, exhibían muchos déficit en tareas de aprendizaje procedural, mientras que pacientes tratados con clozapina o risperidona no experimentaban tales dificultades⁵⁵.

La clozapina es el prototipo de los antipsicóticos atípicos. Aunque bloquea los receptores D_2 e induce escasos SEP, causa agranulocitosis, ganancia de peso y sedación^{56, 57}. Drogas atípicas putativas aún deben ser probadas contra el criterio de “atipia” establecido por la clozapina, a saber: su eficacia en pacientes resistentes a antipsicóticos clásicos, menor incidencia de SEP que la asociada con antipsicóticos clásicos, ausencia de incremento sostenido en los niveles séricos de prolactina y eficacia

contra los síntomas negativos. Para superar a la clozapina, las nuevas drogas atípicas no deben ser asociadas con agranulocitosis, lo que requiere monitoreo sanguíneo costoso e inconveniente.

Drogas atípicas hoy y mañana

Las drogas antipsicóticas en desarrollo están siendo juzgadas inicialmente en sus perfiles preclínicos para valorar su potencial atipia. Todos los tests descritos abajo (Tabla 2) son considerados útiles para predecir los perfiles de eficacia y efectos secundarios. En la Tabla 1 se muestran las afinidades de unión a una variedad de receptores para clozapina, risperidona, y drogas atípicas putativas⁵⁸⁻⁶⁷.

Una nueva ola de drogas antipsicóticas atípicas, como quetiapina, risperidona, olanzapina, sertindole y ziprasidona, están disponibles para tratar la esquizofrenia⁶⁸. Datos de estudios preclínicos y clínicos indican que estas nuevas drogas ofrecen ventajas significativas sobre los tratamientos corrientes y están disponibles para su uso o lo estarán a la brevedad. Por ejemplo, un reciente meta-análisis de 17 estudios controlados randomizados que compararon el efecto de los neurolépticos típicos versus los atípicos sobre los síntomas negativos, mostró que los compuestos atípicos reducen el grado de severidad de los síntomas negativos⁵.

Risperidona

La risperidona es un derivado benzisoxazol con afinidad para los receptores D_2 y $5-HT_2$. Por ejemplo, la risperidona es tan efectiva como el haloperidol contra los síntomas positivos y negativos⁶⁹⁻⁷² y puede tener un efecto “despertador” no durable⁷³. Aunque causa escasos SEP a 6 mg por día, a dosis por encima de 10 mg por día induce SEP tan frecuentemente como el haloperidol⁷⁴. Como estos efectos son dosis dependientes, sus dosificaciones están actualmente siendo “revisadas hacia abajo”⁷⁵. El tratamiento con risperidona también se asocia con hiperprolactinemia^{72, 76, 77}, disfunción sexual⁷⁸ y significativa ganancia de peso⁷⁴. Así, aunque la risperidona es un agregado útil al arsenal

de drogas antipsicóticas, hay cierto debate en relación con su clasificación como agente antipsicótico “atípico”⁷⁹.

Aunque la eficacia y, de hecho, los SEP de los neurolépticos clásicos son dosis dependientes, este no es el caso de los neurolépticos atípicos excepto la risperidona, donde los SEP reaparecen a dosis de 6 mg por día o más⁷⁴. Los estudios de PET muestran que 6 mg por día de risperidona bloquean el

80% de los receptores D₂, entonces la aparición de SEP a esta dosis no es sorprendente. La risperidona es un neuroléptico atípico a dosis de hasta 4 mg por día, pero empieza a perder su perfil atípico a dosis mayores de 8 mg por día^{1, 11, 74, 80-82}. En algunos estudios la risperidona no mostró superioridad en términos de SEP cuando se comparó con perfenazina, zuclopentixol y metotrimeprazine⁸³⁻⁸⁵. Sin embargo, la risperidona es y ha sido el neuroléptico más

De otras revistas

Modelos estudiados

Modelo	Referencia	Valoración
Monos sensibilizados al haloperidol y vírgenes de droga.	Casey y col. ⁵⁸ , Casey ⁵⁹	Modelos para medir la propensión a SEP para el agente.
Administración aguda de drogas antipsicóticas en ratas.	Meltzer y col. ⁶⁰	Modelo para determinar incremento no sostenido en niveles de prolactina.
Inactivación de la depolarización de las células dopaminérgicas A10 relacionadas con sistema límbico y no de las células dopaminérgicas A9 relacionadas con las vías motoras.	Chiodo y Bunney ⁶¹	Para demostrar selectividad y así riesgo de SEP.
Discriminación de drogas en monos ardilla (los monos ardilla son entrenados para distinguir una inyección de clozapina de una salina, y a responder tirando de una palanca particular).	Carey y Bergman ⁶²	La naturaleza de los estímulos detectados por los monos es desconocida, pero específica.
Inhibición de pre-pulso del reflejo acústico de huida en ratas. En humanos y ratas, el reflejo de huida se inhibe cuando un débil pre-pulso precede al estímulo. La inhibición del pre-pulso es reducida o eliminada en pacientes con esquizofrenia y en ratas pretratadas con apomorfina, un agonista dopaminérgico. Se ha demostrado que varias drogas antipsicóticas, incluyendo clozapina, restauran la inhibición de pre-pulso en ratas tratadas con apomorfina.	Swerdlow y col. ⁶³ Swerdlow y Geyer ⁶⁴	Modelo para los déficit de compuerta sensorio motora en pacientes con esquizofrenia.
Inmuno reactividad símil-fos en el cerebro anterior.	Robertson y col. ⁶⁵	La clozapina y el haloperidol producen diferentes patrones de inducción de la expresión de c-fos. Estudios con estas y otras drogas anti-psicóticas (por ejemplo risperidona, clorpromacina, flufenacina) sugieren una fuerte correlación entre la habilidad de un compuesto para inducir inmunoreactividad símil-fos en el estriado dorso-lateral y la propensión a producir SEP.
El modelo animal de aislamiento social inducido por anfetaminas puede medir la retirada social (asociada con los síntomas negativos). Este modelo tiene cierto grado de validez predictiva para los síntomas negativos de la esquizofrenia. La anfetamina también induce un incremento en la frecuencia de comportamiento sumiso activo y se sugiere como modelo para los delirios paranoides.	Ellenbroek y col. ⁶⁶	Este modelo animal representa los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.
El test de la pata (una alternativa al test de la catalepsia) mide la habilidad de la rata para retirar sus miembros de un marco espontáneamente.	Ellenbroek y col. ⁶⁷	Este modelo diferencia entre drogas antipsicóticas típicas y atípicas ya que el incremento del tiempo de retracción del miembro anterior se correlaciona con SEP, y el incremento del tiempo de retracción del miembro posterior se correlaciona con eficacia antipsicótica.

Tabla 2

Modelos usados para predecir la eficacia y los perfiles de efectos secundarios de drogas antipsicóticas en desarrollo⁵⁸⁻⁶⁷

prescripto en Canadá desde 1996 cuando suplantó al haloperidol⁸⁶. Los psiquiatras canadienses parecen haber reconocido el valor de los neurolépticos atípicos, particularmente con respecto a su perfil de escasos SEP, pero la cuestión de la dosis no está resuelta. En el grupo de estudio canadiense de Chouinard y col.⁷¹, la dosis de 6 mg de risperidona fue claramente superior en eficacia e incidencia de SEP (específicamente disquinesia tardía) que otras dosis de risperidona (2 mg, 10 mg y 20 mg). Sin embargo, ya que los datos de PET de pacientes que usaban 6 mg de risperidona mostraron una ocupación D₂ por encima del 80%⁸⁷, los SEP deberían volverse más prominentes y, por tanto, estos hallazgos clínicos de SEP a 6 mg permanecen abiertos a discusión.

Como enfatizó Kopala⁸⁸: “Una comprensión más completa de la dosis óptima de risperidona requiere investigación de grupos selectos de pacientes, incluyendo pacientes de primer episodio así como refractarios.” En su estudio con pacientes de primer episodio, la tasa de respuesta de los síntomas fue mejor a dosis bajas (2 a 4 mg) que elevadas (5 a 8 mg) de risperidona para los 3 grupos de síntomas de la Escala de Síndromes Positivo y Negativo (PANSS). Un análisis factorial muy reciente sobre las 5 dimensiones de la esquizofrenia ha mostrado que dosis de 6 a 16 mg por día de risperidona generaron mejores puntajes factoriales en síntomas positivos, hostilidad desorganizada y descontrolada y ansiedad/depresión, que dosis menores de risperidona⁸⁹. La tasa de respuesta en los puntajes totales de PANSS en la semana 6 y 8 fueron similares para la risperidona y el haloperidol (ambos a dosis de 2 mg), y durante el tratamiento con risperidona la media de tiempo para la mejor respuesta fue de 3,7 meses⁹⁰.

Olanzapina

La olanzapina es una dibenzodiazepina con acciones combinadas de antagonismos serotonina-dopamina y un amplio espectro de afinidades por otros sitios de unión de neurotransmisores⁹¹. Estudios preclínicos han mostrado que la olanzapina produce respuestas clozapina-apropiadas en un modelo animal

de discriminación de drogas⁹². Es también más potente para inhibir las respuestas de evitación que para inducir catalepsia y causa depolarización selectiva de las células límbicas dopaminérgicas A10, lo que sugiere baja propensión a SEP⁹³. Sin embargo, la olanzapina produce reacciones distónicas (sugestivas de SEP) en el mono sensibilizado al haloperidol, dentro del rango de dosis antipsicóticas previstas para humanos⁹⁴, pero clínicamente causa menos SEP que el haloperidol⁹⁵. Aunque la olanzapina muestra una eficacia bien establecida y causa mínima elevación de los niveles de prolactina, los pacientes experimentan significativa ganancia de peso⁹⁶.

Quetiapina

La quetiapina es una dibenzodiazepina con afinidad por múltiples receptores cerebrales. Es activa en tests comportamentales y electrofisiológicos que se postulan como predictores de actividad antipsicótica. La quetiapina también satisface varios criterios farmacológicos que son predictores putativos de atipia, como su más elevada afinidad por los receptores centrales 5-HT₂ que por los D₂^{97,98}. Como la clozapina, la quetiapina muestra selectividad límbica⁹⁹, causa mínima propensión distónica en monos *Cebus*¹⁰⁰ sensibilizados al haloperidol y vírgenes de drogas y se asocia con elevaciones sólo transitorias de la prolactina plasmática luego de la administración aguda en ratas⁹⁷. Más aun, la quetiapina es seleccionada de manera dosis-dependiente por monos ardilla entrenados para distinguir clozapina de salina¹⁰¹; restaura la inhibición de pre-pulso en ratas tratadas con apomorfina con una potencia comparable a la de la clozapina¹⁰²; y produce patrones de inducción de la expresión de Fos neuronal similares a los inducidos por clozapina pero diferentes de aquellos inducidos por haloperidol⁶⁵. Reportes de casos y estudios clínicos sugieren que la quetiapina tiene el potencial de mejorar algunos componentes de la memoria y la atención¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Estudios clínicos han mostrado que la quetiapina es efectiva contra síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia¹⁰⁶, se asocia con menos SEP que el haloperidol¹⁰⁷, muestra niveles de SEP comparables al placebo a través

de todo el rango de dosis^{108,109} (Fig. 1^{110, 111}) y no se asocia con incremento sostenido de la prolactina sérica¹¹². La quetiapina tiene la tasa de incidencia más baja de acatisia de los neurolépticos atípicos (Tabla 3^{109, 113-119}). La dosis óptima es probablemente mayor que 250 mg por día¹²⁰. En suma, la quetiapina es un análogo de la clozapina y bloquea receptores de dopamina, 5-HT y otros. Su perfil de unión a receptores es cercano al de la clozapina, sugiere un grado similar de eficacia, y su propensión a causar menos efectos adversos que la clozapina (tales como agranulocitosis) indica potencial beneficio terapéutico¹¹⁰. La ocupación D₂ es menor que la observada con antipsicóticos típicos y atípicos¹²¹. La experiencia subjetiva del paciente con la quetiapina también ha sido destacada como muy específica por varios clínicos, y la satisfacción del paciente ha sido confirmada como sostenidamente elevada durante un tratamiento a largo plazo¹²².

Sertindole

El sertindole es inusual en que, a diferencia de la clozapina, tiene escaso o nulo efecto en los tests agudos para antagonismo dopaminérgico, mientras que sus efectos sobre los receptores 5-HT_{2A} son potentes y de larga duración¹²³. Depolariza selectivamente las células dopaminérgicas A10 sólo a dosis bajas^{118, 124}, falla en revertir la inhibición de las células dopaminérgicas mesencefálicas inducida por D-anfetamina o apomorfina (un test standard para la actividad antipsicótica)¹²⁴ y produce reacciones distónicas en monos sensibilizados al haloperidol a dosis que son inactivas en el test de evitación condicionada¹²⁵.

En estudios clínicos, el sertindole produce SEP comparable al placebo a todas las dosis testeadas, aunque ha sido asociado con efectos indeseables cardiovasculares como hipotensión y prolongación del intervalo Q-T¹²⁶. A nuestro entender, los estudios clínicos fundamentales

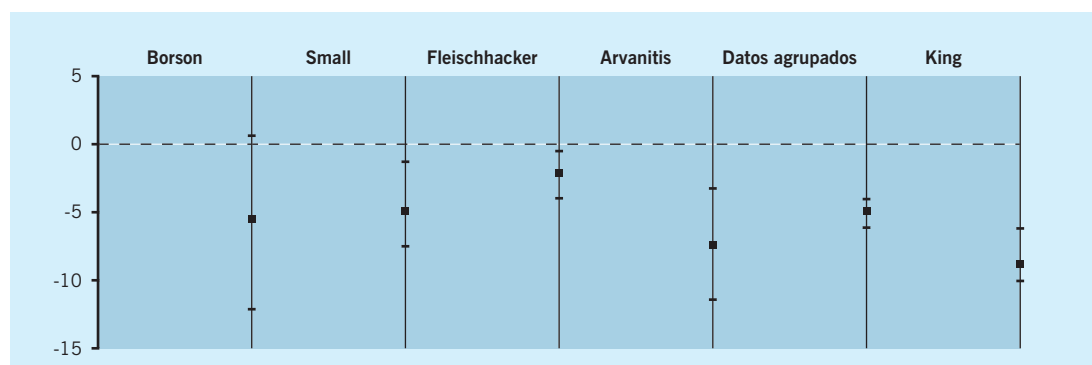


Figura 1

Meta-análisis de cambio en el puntaje total en la Escala Breve de Puntuación Psiquiátrica (BPRS) desde la línea de base para la quetiapina comparada con placebo (los datos representan la media +/- 95% de intervalo de confianza. Donde fue necesario 25 mg de quetiapina han sido considerados como una dosis equivalente al placebo). (Adaptado, con permiso, de Meats¹¹⁰; King y col.¹¹¹)

Incidencia de SEP								
Droga	Referencia	n	SEP (%)	Acatisia (%)	Distonía (%)	Disquinesia (%)	Parkinsonismo (%)	Esc. de puntuación
Clozapina	Claghorn y col. ¹¹³	76	—	6.6	0	—	5	SAS
Haloperidol	Tran y col. ¹¹⁴	810	—	21.5	6.3	3.3	28.4	BAS; SAS
Loxapina	Carlyle y col. ¹¹⁵	20	20	—	—	—	—	DEFINIDO COMO CAMBIO DESDE LA LINEA BASE
Olanzapina	Tran y col. ¹¹⁴	1796	—	7.10	1.4	1.7	9.4	BAS; SAS
Olanzapina	Tran y col. ¹¹⁶	172	—	9.9	1.7	2.3	9.9	BAS; SAS; AIMS
Quetiapina	Arvanitis y Miller ¹⁰⁹	52	—	1.2	0.8	—	5.2	SAS; AIMS
Risperidona	Tran y col. ¹¹⁶	167	—	9.9	1.7	2.3	9.9	SAS; BAS; AIMS
Risperidona	Simpson y Lindenmayer ¹¹⁷	344	12	—	1.7	—	—	ESRS; SEP R/P/P
Sertindole	van Kammen y col. ¹¹⁸	153	8	—	—	—	—	SAS; BAS; AIMS
Ziprasidone	Daniel y col. ¹¹⁹	104	4.7	8.6	—	—	—	SAS; BAS; AIMS

Referencias
 BAS: Escala de Acatisia de Barnes; SAS: Escala de Simpson Angus; AIMS: Escala de Movimientos Anormales Involuntarios;
 ESRS: Escala de Puntuación de Síntomas Extrapiramidales; R/P/P: Reportados Por Pacientes

Tabla 3

Comparación de la incidencia de SEP con varias drogas antipsicóticas atípicas^{109, 113-119}

con sertindole son los únicos que han comparado la nueva droga con diferentes dosis de haloperidol: 4 mg, 8 mg, 16 mg. Tal diseño es esencial para obtener datos objetivos sobre SEP y mejoría de los síntomas negativos. En estos estudios el sertindole probó ser significativamente mejor que el haloperidol con respecto a SEP, aun contra 4 mg de haloperidol. Sin embargo, no fue diferente en términos de mejoría de los síntomas negativos, aunque una tendencia a la mejora emergió con 20 mg de sertindole^{127, 128}. Se llevó a cabo una técnica de “análisis de camino” (path analysis) sobre estos resultados y mostró un efecto directo sobre los síntomas negativos¹²⁸. Un estudio muy grande con casi 20.000 pacientes diseñado para valorar específicamente el tema del intervalo Q-T, fue planeado para ser completado en el año 2005, pero ha sido detenido¹²⁹. La droga está actualmente bajo revisión en la agencia de registro europea.

Ziprasidona

La benzisotiozilo piperazina ziprasidona es un antagonista combinado de serotonina-dopamina y su farmacología in vivo confirma su afinidad por los receptores D_2 y $5-HT_{2A}$ ¹³⁰. La relación $5-HT_2/D_2$ in vitro es mayor que la de la risperidona y la clozapina, y, en contraste con sus acciones antagonistas, la ziprasidona es un agonista en los receptores $5-HT_{1A}$ (buspirona-símil) y un moderadamente potente inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina (como algunos antidepresivos).

La dosis de ziprasidona requerida para inhibir la hiperactividad amfetamínica es diez veces la requerida para producir catalepsia, lo que es indicador de una baja propensión a SEP a dosis antipsicóticas. En contraste, sin embargo, los datos muestran que ocurren reacciones distónicas en monos *Cebus* sensibilizados al haloperidol, a dosis antipsicóticas proyectadas^{94,125} (aunque la distonía inducida por haloperidol puede ser revertida por una combinación de un agonista selectivo $5-HT_{1A}$ con haloperidol en ratas¹³¹). Esta propiedad agonista que es inherente a la ziprasidona, necesita ser más estudiada. Datos de estudios clínicos de fase II y fase III han mostrado que la ziprasidona es efectiva para reducir los síntomas

positivos y negativos de la esquizofrenia, para reducir la depresión asociada con esquizofrenia, y para disminuir la ansiedad¹³². Más aun, se ha desarrollado una fórmula parenteral de la ziprasidona para facilitar la administración de tratamiento antipsicótico a pacientes agudamente agitados.

En resumen, los antipsicóticos atípicos deberían tener lo siguiente: SEP a niveles comparables al placebo, eficacia global al menos igual a la de los antipsicóticos clásicos y un efecto específico sobre los síntomas negativos. Una definición más amplia podría incluir: sin incremento sostenido en la prolactina sérica luego de la administración. También sería deseable, eficacia en pacientes resistentes al tratamiento y efecto favorable en la cognición. Los tests preclínicos usados para predecir atipia, a menudo usando el comportamiento de la clozapina como referencia, son útiles pero deben ser interpretados con cautela. Existen indicadores tempranos de que la nueva generación de antipsicóticos puede mejorar significativamente el tratamiento y, por lo tanto, la calidad de vida de las personas con esquizofrenia^{11, 82}. En un reciente meta-análisis, Leucht¹³³ mostró que, con respecto a los síntomas negativos, los antipsicóticos nuevos (risperidona, olanzapina, quetiapina y sertindole) son más efectivos que el placebo, pero en su análisis particular también lo es el haloperidol.

Los costos de los nuevos antipsicóticos atípicos

Los neurolepticos atípicos también pueden ser distinguidos de los clásicos por un punto de vista económico porque son marcadamente más costosos. Los pocos estudios farmacoeconómicos publicados a la fecha generalmente muestran que los neurolepticos atípicos ayudan a reducir el costo global de la esquizofrenia¹³⁴. Por ejemplo, Meltzer y col.¹³⁵ indicaron que el costo global de la esquizofrenia fue \$22.000 más bajo por año para los pacientes tratados con clozapina que para los pacientes que recibían neurolepticos tradicionales. La fórmula usada por los investigadores daba cuenta de la tasa de recaídas en términos del número de días que los pacientes eran hospitalizados. Esta

ventaja fue más pequeña en un estudio de la Asociación de Veteranos¹³⁶. También fue conducido un estudio farmacoeconómico en la provincia canadiense de Saskatchewan donde las drogas de prescripción son enteramente libres de cargo para los residentes¹³⁷. El gobierno provincial, que controla el sistema, concluyó que tratar a los pacientes con risperidona resultó en ahorros en cuidados de salud, particularmente en términos de menores y más breves hospitalizaciones y consultas. El estudio de la Oficina Coordinadora Canadiense para la Evaluación de la Tecnología de Salud reportó análogos hallazgos¹³⁸.

Cognición y esquizofrenia

La afectación cognitiva es una consideración importante en la valoración clínica y el manejo de los pacientes con esquizofrenia. El advenimiento de medicamentos que han mejorado la seguridad y el perfil al nivel de la cognición también podría llevar a mejores evoluciones generales facilitando la adherencia a los regímenes de drogas y a los programas de rehabilitación. Con la clozapina, la mejoría se encuentra en varias tareas cognitivas, incluyendo el test de generación de palabras (fluidez verbal), performance motora rápida (repiqueteo de los dedos y tests de laberinto) y aprendizaje procedural. Sin embargo, la mejoría en otras áreas, como el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, y la memoria explícita (visual), es dudosa¹³⁹⁻¹⁴⁵. Algunos de estos resultados pueden ser explicados por el perfil farmacológico de la clozapina. Por ejemplo, el antagonismo D_2 relativamente reducido de la clozapina lleva a un incremento en la velocidad en tareas de “generación” y a un aprendizaje procedural mejorado, mientras que la actividad anticolinérgica de la clozapina podría llevar a un efecto adverso transitorio sobre la memoria visual¹⁴¹. Sin embargo, los datos son inconsistentes porque los estudios doble ciego son escasos, las muestras de tamaño pequeño son comunes, y los pacientes refractarios constituyen un subgrupo. Generalmente, la atención, las funciones ejecutivas y el aprendizaje motor son mejorados con risperidona. Por ejemplo, nosotros examinamos la atención selectiva en pacientes con esquizofrenia crónica y refractaria que habían

sido expuestos por 6 meses a medicamentos neurolépticos atípicos: risperidona o clozapina¹⁴⁶. Se ejecutó tareas de atención selectiva antes del tratamiento con risperidona o clozapina, y en dos ocasiones durante el tratamiento. Los neurolépticos atípicos tuvieron un efecto favorable sobre la performance en los pacientes con esquizofrenia¹⁴⁶. Un estudio comparativo entre risperidona, olanzapina y haloperidol, muestra un efecto beneficioso de la olanzapina, aunque la dosis es todavía un tema en cuestión¹⁴⁷.

Un meta-análisis reciente, conducido por Keefe¹⁴⁸ muestra que sólo se ha completado cuatro estudios doble ciego comparando antipsicóticos nuevos y convencionales, tres de los cuales demostraron mejoría cognitiva en al menos un dominio cognitivo con un antipsicótico nuevo, comparado con un antipsicótico convencional, mientras que siete de los nueve estudios abiertos mostraron un efecto similar¹⁴⁸. Resulta importante que las medidas de atención y función ejecutiva parecen mejorar con los antipsicóticos nuevos comparados con los neurolépticos tradicionales. Finalmente, en el área de la evaluación cognitiva, el diseño de doble ciego puede no ser enteramente relevante. Un tiempo de reacción es un tiempo de reacción y no depende de la condición de ciego.

El efecto del haloperidol en la función cognitiva comparado con el de una benzamida sustituida, el amisulpiride, ha sido investigado en sujetos sanos¹⁴⁹. El haloperidol (2 mg) afectó las funciones cognitivas más elevadas, como la habilidad de alternar de una estrategia a otra y/o de evaluar la propia performance adecuadamente, llevando posiblemente al desarrollo de estrategias compensadoras. Respecto a la quetiapina, los autores del reporte de casos jerarquizaron un tema importante en relación con la quetiapina: ¿Es la mejoría cognitiva vista con esta droga un efecto directo sobre la dimensión cognitiva de la esquizofrenia, o es secundaria a la mejoría del paciente en los síntomas positivos y negativos?¹⁰³

En resumen, la relación riesgo-beneficio cognitivo es favorable a los nuevos neurolépticos. Desde un punto de vista cognitivo, se puede formular recomendaciones para alentar la disminución de SEP, la disminución del uso de drogas anticolinérgicas y la disminución

de drogas adjuntas. Sin embargo, aún se requiere el control de los síntomas positivos y negativos.

Limitaciones de los clásicos y problemas con los antipsicóticos atípicos

El tema de las dosis de los neurolepticos típicos no está completamente resuelto. En estudios longitudinales, Stone y col.¹⁵⁰ compararon tres dosis de haloperidol (4, 10 y 40 mg por día) y encontraron que no había diferencia de eficacia entre ellas, pero sí mejor tolerancia a la dosis de 4 mg por día. Esto fue confirmado por McEvoy¹⁵¹, que condujo un estudio con 106 pacientes por cinco semanas comparando un rango de dosis de 3,7 a 20 mg por día de haloperidol. Bollini¹⁵² condujo un meta-análisis de 22 estudios de dosis de mantenimiento randomizados y controlados y el rango óptimo fue de 3 a 7,8 mg por día de haloperidol y de 165 a 375 mg por día de clorpromazina. En conclusión, sólo aproximadamente un tercio de los pacientes requiere dosis de haloperidol por encima de 4 mg.

La crítica a los neurolepticos atípicos se refiere a tres factores: dosis de los ensayos, parámetros de los tests, y parámetros no medidos con los neurolepticos más viejos. Los problemas con los estudios psicofarmacológicos recientes están relacionados con el hecho de que las dosis comparativas son difíciles de establecer. Por ejemplo, los neurolepticos nuevos son a menudo comparados con dosis de haloperidol por encima de 5 mg, las cuales, como fue visto en los estudios de ocupación de D₂, comúnmente provocan SEP²⁸. Una dosificación comparativa por debajo de 5 mg nos permitiría interpretar más objetivamente los resultados de SEP. Un estudio solo, que incluía sertindole, comparó varias dosis de haloperidol y encontró riesgos significativos de SEP para 4 mg de haloperidol¹²⁷. Más aun, las comparaciones entre los neurolepticos atípicos son realizadas usando las dosis recomendadas en las monografías de los productos, las que corrientemente tienden a ser revisadas hacia abajo. Este es el caso del estudio comparativo de olanzapina y risperidona¹¹⁶, y también de estudios cognitivos donde 15 mg de haloperidol son comparados con 6 mg de risperidona¹⁵³.

La Tabla 4^{106, 116, 154-162} resume estos estudios comparativos^{116, 154-159}. Estos estudios difieren en términos de calidad y validez de los resultados. Una de las principales preocupaciones podría ser la insuficiencia de datos de estudios conducidos por investigadores, para ser capaces de generalizar las comparaciones con los resultados de estudios patrocinados por la industria¹³.

Con respecto a los efectos secundarios, no se ha prestado suficiente atención a los efectos de los nuevos neurolepticos en la esfera sexual, como fue señalado por Dickson y Seeman⁷⁸. De hecho, las fases II y III de los nuevos protocolos de testado comparativo a menudo excluyen mujeres en edad reproductiva, y entonces los estudios de los nuevos neurolepticos pueden involucrar muestras muy asimétricas que sub-representen a las mujeres.

A ciertas dosis, algunos neurolepticos clásicos también exhiben propiedades atípicas^{7, 163}. Por ejemplo, los estudios de PET han mostrado que la loxapina tiene propiedades muy similares a la clozapina¹⁶⁴.

En estudios longitudinales, el modo de administración de la droga implica que no podemos verificar si las formas de depósito de los neurolepticos clásicos son comparables con los neurolepticos atípicos en términos de eficacia. Actualmente, no existen formas de larga duración o de depósito de los neurolepticos atípicos, y esto puede causar problemas de cumplimiento con algunos pacientes a lo largo del tiempo, aun si estos pacientes los toleran mejor que a los agentes neurolepticos clásicos.

Finalmente, debemos refinar nuestro conocimiento sobre cómo y cuándo cambiar entre neurolepticos tradicionales y atípicos, y de un neuroleptico nuevo a otro. Los protocolos de retiro de los fármacos y los fenómenos de rebote no han sido suficientemente investigados. La investigación futura debería buscar comparar "protocolos de cambio" en vistas de ayudar a los clínicos a manejar mejor este período de transición.

En una encuesta abarcativa del contenido y la calidad de estudios de intervención en esquizofrenia, se examinaron 2.000 estudios en el registro de Grupos de Esquizofrenia de Cochrane¹⁶⁵. En 54% de los estudios la

Tabla 4 - Comparación de estudios de drogas antipsicóticas

Droga	Referencias	n	Tipo de estudio	Duración semanas	Rango de dosis mg/d	Escalas de evaluación de eficacia	Selección de la población	Orden de eficacia
OLZ v RIS	Tran y col. ¹¹⁶	172 (OLZ), 167 (RIZ), 167 (RIS)	Multicéntrico, doble-ciego, prospectivo	28	10-20 (OLZ), 4-12 (RIS)	PANNS total, PANNS ítem depresión, BPRS total 118 ítems (basada en PANNS), CGI-S, SANS	Sujetos masculinos y femeninos que cumplan los criterios del DSM-IV para esquizofrenia, trast. esquizoafectivo.	*OLZ>RIS
RIS v CLZ	Heinrich y col. ¹⁵⁴ Klieser y col. ¹⁵⁵	20 (4mg/d RIS), 19 (8mg/d RIS), 20(400mg/d CLZ)	Randomizado, doble-ciego, en 2 centros	28	4 y 8 (RIS), 400 (CLZ)	BPRS, CGI-S	Sujetos masculinos y femeninos con esquizofrenia tipo desorganizada (ICD-295.1), catatónica (ICD-295.2), paranoide (ICD-295.3), episodio esquizofrénico agudo (ICD-295.4), trast. esquizoafectivo (ICD-295.7).	RIS>CLZ
RIS v CLZ	Daniel y col. ¹⁵⁶	10 por grupo	Orden randomizado, cruzado (piloto)	6 por droga	1-10 (RIS), 75-800 (OLZ)	PANNS, CGI-S, Tests cognitivos	Sujetos masculinos y femeninos que cumplan los criterios del DSM-III para esquizofrenia crónica o trast. esquizoafectivo.	**RIS≠CLZ
CLZ v RIS v SER	Fogelson y col. ¹⁵⁷	7 (7 CLZ, 5 SER, 6 RIS)	Abierto (piloto)	113 (CLZ), 62 (SER), 31 (RIS)	300-900 (CLZ), 4.5-8.0 (RIS), 16-24 (SER),	Puntajes retrospectivos por revisión de cartilla, estimación de niveles adaptativos de funcionamiento y severidad de síntomas	Sujetos masculinos y femeninos que cumplan los criterios del DSM-IV basados en SCID-III-R.	CLZ≠RIS≠SER
RIS v CLZ	Flynn y col. ¹⁵⁸	57 (CLZ), 29 (RIS)	Ensayo comparativo abierto	12.1 (mean)	420 (CLZ mean), 7.75 (RIS mean)	ANOVA, PANNS total, mejoría en CGI	Sujetos masculinos y femeninos que cumplan los criterios del DSM-IV para esquizofrenia con GAF<41, DOR 4-5 y PANNS total 60 puntos	CLZ>RIS
RIS v CLZ	Bondolfi y col. ¹⁵⁹	86 (CLZ + RIS)	Randomizado, multicéntrico, doble-ciego comparativo	8	291.2 (CLZ mean), 6.4 (RIS mean)	PANNS total, mejoría en CGI	Sujetos masculinos y femeninos que cumplan los criterios del DSM-III-R para esquizofrenia resistente o intolerante a los neurolépticos convencionales.	RIS=CLZ
CLZ v RIS	Azorin y col. ¹⁶⁰	138 (CLZ), 135 (RIS)	Randomizado, multicéntrico, doble-ciego	12	597 (CLZ mean), 8.3 (RIS mean)	BPRS, CGI, PANNS, CDS	Sujetos masculinos y femeninos que cumplan los criterios del DSM-III-R para esquizofrenia resistente o intolerante a los neurolépticos convencionales.	CLZ>RIS
QUE v RIS	Mullen y col. ¹⁰⁶	553 (QUE), 175 (RIS)	Randomizado, multicéntrico, abierto	12	253 (QUE mean), 4.4 (RIS mean)	PANNS, CGI, HDRS	Psicosis definida por DSM-IV	QUE≠RIS
OLZ v CLZ	Álvarez ¹⁶¹	89 (OLZ), 87 (CLZ)	Randomizado, multicéntrico, doble-ciego	18 6	22.2 (OLZ mean), 354 (CLZ mean)	PANNS, CGI	Sujetos masculinos y femeninos que cumplan los criterios del DSM-III-R para esquizofrenia resistente a los neurolépticos convencionales. (BPRS>45)	OLZ=CLZ
CLZ v RIS	Breier y col. ¹⁶²	14 (CLZ), 15 (RIS)	Doble-ciego, grupo paralelo, comparativo		403 (CLZ), 5.9 (RIS)	BPRS, SANS	Sujetos masculinos y femeninos que cumplan los criterios del DSM-III-R para esquizofrenia parcialmente respondedores	CLZ>RIS

OLZ: olanzapina; RIS: risperidona; PANNS: Escala de Síntomas Positivos y Negativos; BPRS: Escala Breve de Puntuación Psiquiátrica; CGI-S: Impresiones Clínicas Globales-Escala de Severidad de la Enfermedad; SANS: Escala para Evaluación de los Síntomas Negativos; *>: significa que la droga A es mejor que la B en la hipótesis a priori (usualmente: eficacia); CLZ: clozapina; ICD: Clasificación Internacional de Enfermedades; **≠: Significa diferencia en términos de medida secundaria (usualmente análisis post hoc) por ej., en depresión o SEP; SER: sertindole; SCID-III-R: Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-II-R; GAF: Escala de Evaluación del Funcionamiento Global; DOR: Escala de Grado de Resistencia al Tratamiento; CDS: Escala de Depresión Calgary; QUE: quetiapina; HDRS: Escala de Puntuación de Depresión de Hamilton

duración del ensayo fue menor de tres semanas, el número medio de pacientes fue 65, y la calidad del método fue evaluada como muy pobre. La conclusión fue severa: “La calidad constantemente pobre de los reportes probablemente haya resultado en una estimación excesivamente optimista de los efectos del tratamiento”. Afortunadamente, los estudios de Canadá (n = 103) fueron considerados particularmente bien reportados.

SEP

La risperidona induce SEP dosis-dependiente a dosis mayores de 8 mg por día. El comportamiento de la quetiapina, sin embargo, sugiere que se requeriría más de 1.000 mg por día para causar SEP. La clozapina, sin embargo, brinda la separación más clara de efectos en el modelo de los monos sensibilizados, en el cual dosis equivalentes a hasta 5.000 mg por día de clorpromazina fallan en causar SEP. La Tabla 3 muestra que la quetiapina tiene un muy buen perfil de seguridad comparada con otros antipsicóticos. La quetiapina es comparable al placebo en términos de seguridad y tolerabilidad en la mayoría de los estudios clínicos¹²⁰. Seeman y Talerico⁴³ mostraron recientemente que los neurolépticos que se unen en forma más laxa que la dopamina a los receptores D₂ generan muy escaso o nulo parkinsonismo, y recordaron que el bloqueo D₂ es un mínimo necesario para la acción antipsicótica. Por lo tanto, no es sorprendente que muchos clínicos aprecien ahora que los SEP son el precio que debe ser pagado por una medicación antipsicótica efectiva pero barata. Sin embargo, los SEP severos pueden ser evitados: el desarrollo de antipsicóticos atípicos con escasa o nula propensión a SEP, como la quetiapina, está llevando la atención de pacientes y cuidadores hacia esto. Algunos pacientes y cuidadores pueden ahora sentir que los SEP son una carga que no es necesario sufrir. No solo los casos extremos, como el que nos forzó a nosotros a examinar al paciente neuroquirúrgicamente y luego prescribir tratamiento con toxina botulínica, deberían alentarnos a elegir los antipsicóticos ofreciendo la mejor protección contra los SEP¹⁶⁶. Debemos tener en mente, sin embargo, que los SEP pueden ocurrir aun en el curso del tratamiento

con un neuroléptico atípico^{74, 82, 114, 133}, como se vio en un caso de disquinesia o distonía tardía bajo tratamiento con clozapina¹⁶⁷. En este caso, sin embargo, parece que el síntoma y sus inconvenientes fueron debidos al tratamiento previo con un neuroléptico tradicional¹⁶⁷. En conclusión, con relación a los SEP y la atipia, esta podría ser una distinción más cuantitativa que cualitativa y es difícil saber dónde trazar la línea en términos de propensión a producir SEP.

Conclusiones

Aunque ya ha pasado medio siglo desde el uso de la clorpromazina por los clínicos franceses, no tenemos alternativa para las drogas neurolépticas (aparte de terapia electroconvulsiva para un pequeño número de pacientes). Ahora, los psiquiatras están debatiendo la nomenclatura de esta nueva generación de compuestos; ¿deberían llamarse neurolépticos atípicos, antipsicóticos nuevos, o neurolépticos de segunda o tercera generación?

La investigación farmacológica ha llevado a una mejor comprensión del rol de los neuroreceptores y del modo de acción de los neurolépticos. En particular, la investigación farmacológica dio un gigante paso hacia delante con el descubrimiento de los mecanismos serotoninérgicos y sus consecuencias terapéuticas. Los neurolépticos atípicos, que son el fruto de esta investigación, parecen haber encontrado su lugar en la práctica clínica y son muy ampliamente prescritos hoy. La velocidad con la que estos nuevos productos han ganado el favor de los clínicos no puede ser el resultado de una fuerte estrategia de marketing solamente. Sin embargo, ciertos clínicos también tienen razón en abogar por una revisión hacia abajo de las dosis corrientemente usadas para los productos más establecidos. Esto también podría traer una marcada reducción en la incidencia de SEP y una disminución en la intensidad de la sintomatología negativa.

A pesar de la falta de consenso que rodea el uso de neurolépticos atípicos, nadie niega que estas drogas conllevan beneficios claros e irrefutables, primariamente en su eficacia contra los síntomas negativos del trastorno y

en su tendencia a no provocar SEP, que pueden ser extremadamente incapacitantes para los pacientes. Su impacto es considerable, no sólo en la calidad de vida de los pacientes, sino también en su reinserción social y profesional. El gran desafío en el futuro es explorar los factores que nos puedan permitir predecir la respuesta del paciente a neurolépticos específicos. Nuestra persistente falta de comprensión sobre la heterogeneidad de la esquizofrenia es probablemente el obstáculo único mayor que nos impide avanzar en esta área. También se debe adelantar en nuestro conocimiento sobre las asociaciones terapéuticas entre neurolépticos, ya que ciertas combinaciones de drogas parecen presentar un perfil de ocupación receptorial similar al perfil difuso producido por la clozapina –un fenómeno que podríamos llamar la “clozapinización” de la prescripción–. Pero si uno quiere promover la polifarmacia, debería aclararse bien qué combinaciones de drogas supuestamente tienen este efecto “clozapinizante”. En farmacología animal este principio no ha tenido éxito. Adicionalmente, algunos antipsicóticos nuevos, como la zotepina o la olanzapina, tienen un perfil receptorial muy similar al de la clozapina. En el presente, los nuevos neurolépticos atípicos tienden a ser considerablemente más caros que sus predecesores tradicionales. Sin embargo, dada la tendencia actual en la atención sanitaria a favorecer el tratamiento ambulatorio o extra-hospital, es imperativo mirar el costo global de la esquizofrenia en vez de tener una visión fragmentada del manejo de los pacientes con esquizofrenia. Los neurolépticos atípicos probablemente traerán un drástico cambio de dirección en psiquiatría¹⁶⁸. Sin embargo, “medio siglo de estudios de calidad, duración y utilidad clínica limitadas dejan mucho campo para estudios bien planificados, conducidos y reportados”¹⁶⁹.

Agradecimientos

El Dr. Emmanuel Stip es apoyado por el Fonds de la Recherche en Santé du Québec y por la Fondation L.H. Lafontaine.

Referencias

1. **Arnt J, Skarsfeld T.** Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence, *Neuro-psychopharmacology* 1998;18(2):63-101.
2. **Ackenheil M.** Clinical-biochemical investigations with classical and non-classical neuroleptics. In: Langer et al, editors. *New generation of antipsychotic drugs: novel mechanisms of action.* New York: Karger; 1993. p. 78-91.
3. **Waddington JL, O'Callaghan E.** What makes an antipsychotics “atypical”? onserving definition. *CNS Drugs* 1997;7:341-6.
4. **Davis JM.** Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1975;132(12):1237-45.
5. **Grilli Tissot MC, Elkis H.** Meta-analysis of randomized controlled trials which compared the effect of typical versus atypical neuroleptics on negative symptoms in schizophrenia [abstract]. *Schizophr Res* 1999;36(1-3):281.
6. **Danion JM, Rein W, Fleuriot O.** Improvement of schizophrenic patients with primary negative symptoms treated with amisulpride. *Amisulpride Study Group.* *Am J Psychiatry* 1999;156:610-6.
7. **King DJ.** Drug treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998;8(1):33-42.
8. **Wassink T, Flaun M, Nopoulos P, Andreasen N.** Prevalence of depressive symptoms early in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:315-6.
9. **Kohler C, Gur RC, Swanson CL, Petty R, Gur RE.** Depression in schizophrenia: I. Association with neuropsychological deficits. *Biol Psychiatry* 1998;43(3):165-72.
10. **Campbell N, Young PI, Bateman DN, Smith JM, Thomas JM.** The use of atypical antipsychotic in the management of schizophrenia. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47(1):13-22.

11. **Markowitz JS, Brown LS, Moore TR.** typical antipsychotics and efficacy. *Ann Pharmacother* 1999;33(1):73-85.
12. **Kane JM.** The new antipsychotics. *J Pract Psych Behav Health* 1997;3:343-54.
13. **Davis JW, Glick ID.** Comparisons of the effects of the newer atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia [abstract]. *Schizophr Res* 1999;36(1-3):276.
14. **Stip E, Leger C, Cormier H.** Sondage auprès de la population québécoise sur les perceptions et les comportements face à la schizophrénie. *L'Information Psychiatrique* 1999;9:953-8.
15. **Janicak PG, Davis JM, Preskom SH, Ayd FJ Jr.** Principles and practice of psychopharmacotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 104-6.
16. **Lehmann H, Ban TA.** The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42:152-63.
17. **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(7):538-44.
18. **Nordstrom AL, Farde L, Wiesel FA, Forskund K, Pauli S, Halldin C, et al.** Central D₂-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1993;33(4):227-35.
19. **Davis JM, Schaffer CB, Killian GA, Kinard C, Chan C.** Important issues in the drug treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1980;6(1):70-87.
20. **Kane JM.** Factors which can make patients difficult to treat [review]. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;31:10-4.
21. **Lewander T.** Differential development of therapeutic drugs for psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1992;15(1 Suppl Pt A):654A-655A.
22. **Kane JM.** Treatment of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(1):133-56.
23. **Kane JM, Mayerhoff D.** Do negative symptoms respond to pharmacological treatment? *Br J Psychiatry Suppl* 1989;7:115-8.
24. **Keepers GA, Clappison VJ, Casey DE.** Initial anticholinergic prophylaxis for neuroleptic-induced extrapyramidal syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(10):1113-7.
25. **Van Putten T.** Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974;31(1):67-72.
26. **Van Rossum JM.** The significance of dopamine receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1966;160:492-4.
27. **Seeman P.** Dopamine receptor sequences. Therapeutic levels of neuroleptics occupy D₂ receptors, clozapine occupies D₁. *Neuropsychopharmacology* 1992;7(4):261-84.
28. **Kapur S, Remington G, Jones C, Wilson A, Da Silva J, Houle S, et al.** High levels of dopamine D₂ receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry* 1996;153(7):948-50.
29. **Kapur S, Zipursky R, Remington G.** Clinical and theoretical implications of 5HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:286-93.
30. **Fitzgerald PB, Kapur S, Zipursky RB, Jones C, Remington G.** The prediction of haloperidol binding to central dopamine D₂ receptors from plasma levels: a PET study [abstract]. *Schizophr Res* 1999;36(1-3):220.
31. **Kapur S.** A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons from PET imaging. *Mol Psychiatry* 1998;3:135-40.
32. **Carpenter WT Jr, Heinrichs DW, Wagman AMI.** Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988;145:578-83.
33. **Knable MB, Egan MF, Heinz A, Gorey J, Lee KS, Coppola R, et al.** Altered dopaminergic function and negative symptoms in drug free patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997;171:574-7.

34. **Wadenberg ML, Sills TL, Fletcher PJ, Kapur S.** Antipsychotic-like profile, without catalepsy, of the dopamine D₂/5-HT₂ receptor antagonist amoxapine in the rat [abstract] *Schizophr Res* 1999;36(1-3):317.
35. **Kapur S, Zipursky RB.** Do loxapine plus cyproheptadine make an atypical antipsychotic? PET analysis of their dopamine D₂ and serotonin₂ receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(7):666-8.
36. **Kurz M, Hummer M, Oberbauer H, Fleischhacker WW.** Extrapyramidal side effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 1995;118(1):52-6.
37. **Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H.** Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(9):789-96.
38. **Gerlach J, Kopperhus P, Helweg E, Monrad A.** Clozapine and haloperidol in a single cross-over trial: therapeutic and biochemical aspects in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1974;50(4):410-24.
39. **Stip E, Yan HQ, Lee P.** La clozapine en chine populaire. 1 *Psychiatry Neurosci* 1996;21(4):283-4.
40. **Goldstein JM.** Preclinical profile of Seroquel (quetiapine): an atypical antipsychotic with clozapine-like pharmacology. In: Holliday SG, Ancill RJ, MacEwan GW, editors. *Schizophrenia: breaking down the barriers*. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 1996.
41. **Schotte A, Janssen PFM, Gommeren W, Luyten WHML, Van Gompel P, Lesage AS, et al.** Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. *Psychopharmacology* 1996;124:57-73.
42. **Singh AN, Barlas C, Singh S, Franks P, Mishra RK.** A neurochemical basis for the antipsychotic activity of loxapine: interactions with dopamine D₁, D₂, D₄, and serotonin 5-HT₂ receptor subtypes. *J Psychiatry Neurosci* 1996;21(1):29-35.
43. **Seeman P, Tallerico T.** Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D₂ receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998;3:123-34.
44. **Martinot JL, Paillere-Martinot ML, Poirier MF, Dao-Castallena MH, Loch C, Maziere B.** In vivo characteristics of dopamine D₂ receptor occupancy by amisulpride in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996;124:154-8.
45. **Pilowsky LS, Costa DC, Ell PJ, Murray RM, Verhoeff NP, Kerwin RW.** Clozapine, single photon emission tomography, and the D₂ dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia. *Lancet* 1992;340(8813):199-202.
46. **Chakos MH, Lieberman JA, Alvir J, Bilder R, Ashtari M.** Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine. *Lancet* 1995;345(8947):456-7.
47. **Graybel AM.** The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr Bull* 1997;23(3):459-69.
48. **Braff DL, Swerdlow NR.** Neuroanatomy of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(3):509-12.
49. **Busatto GF, Kerwin RW.** Schizophrenia, psychosis, and the basal ganglia. *Psychiatr Clin North Am* 1997;20(4):897-910.
50. **Thomas-Ollivier V, Reymann JM, Le Moal S, Schuck S, Lieury A, Allain H.** Procedural memory in recent-onset Parkinson's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10(2):172-80.
51. **Laurent M, Danion JM, Grangé D, Sandner G.** Cognitive skill learning and schizophrenia: implications for cognitive remediation. *Neuropsychology* 1998;12(4):590-9.
52. **Sharma T, Mockler D.** The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 1998; 18(2 Suppl):12S-19S.
53. **Mortimer AM.** Cognitive function in schizophrenia. Do neuroleptics make a difference? *Pharmacol Biochem Behav* 1997; 56(4):789-95.
54. **Danion JM, Peretti S, Grangé D, Bilik M, Imbs JL, Singer L.** Effects of chlorpromazine and lorazepam on explicit memory, repetition priming and cognitive

- skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1992;108:345-51.
55. **Scherer H, Bedard MA, Stip E, Motard JP.** Procedural learning as an index of the striatal dopaminergic dysfunction: comparisons between risperidone, clozapine and haloperidol. *Schizophr Res* 1999;36(1-2):152.
 56. **Kerwin RW.** The new atypical antipsychotics. A lack of extrapyramidal side-effects and new routes in schizophrenia research. *Br J Psychiatry* 1994;164(2):141-8.
 57. **Buchanan RW.** Clozapine: efficacy and safety. *Schizophr Bull* 1995;21(4):579-91.
 58. **Casey DE, Gerlach j, Christensson E.** Dopamine, acetylcholine, and GABA effects in acute dystonia in primates. *Psychopharmacology (Berl)* 1980;70(1):83-7.
 59. **Casey DE.** Serotonergic aspects of acute extrapyramidal syndromes in non-human primates. *Psychopharmacol Bull* 1989;25(3):457-9.
 60. **Meltzer HY, Daniels S, Fang VS.** Clozapine increases rat serum prolactin levels. *Life Sci* 1975;17(3):339-44.
 61. **Chiodo LA, Bunney BS.** Typical and atypical neuroleptics: differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurones. *J Neurosci* 1983;3(8):1607-19.
 62. **Carey GJ, Bergman J.** Discriminative stimulus effects of proposed atypical neuroleptics in clozapine-trained squirrel monkeys. *Behav Pharmacol* 1994;5:114.
 63. **Swerdlow NR, Caine SB, Geyer MA.** Opiate-dopamine interactions in the neural substrates of acoustic startle gating in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991;15(3):415-26.
 64. **Swerdlow NR, Geyer MA.** Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunclopontine tegmental nucleus. *Behav Neurosci* 1993;107(1):104-17.
 65. **Robertson GS, Matsumura H, Fibiger HC.** Induction patterns of Fos-like immunoreactivity in the forebrain as predictors of atypical antipsychotic activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271(2):1058-66.
 66. **Ellenbroek BA, Artz MT, Cools AR.** The involvement of dopamine D₁ and D₂ receptors in the effects of the classical neuroleptic haloperidol and the atypical neuroleptic clozapine. *Eur J Pharmacol* 1991;196(1):103-8.
 67. **Ellenbroek BA, Peeters BW, Honig WM, Cools A.** The paw test: a behavioural paradigm for differentiating between classical and atypical neuroleptic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;93(3):343-8.
 68. **Meltzer HY.** New insights into schizophrenia through atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 1988;1(3):193-6.
 69. **Borison RL, Pathiraja AP, Diamond BI, Meibach RC.** Risperidone: clinical safety and efficacy in schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1992;28(2):213-8.
 70. **Marder SR, Meibach RC.** Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994;151:825-35.
 71. **Chouinard G, Jones B, Remington G, Bloom D, Addington D, MacEwan GW, et al.** A Canadian multicenter placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(1):25-40.
 72. **Peuskens J.** Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry* 1995;166(6):712-26; discussion 727-33.
 73. **Stip E, Tourjman V, Lew V, Fabian J, Cormier H, Landry P, et al.** "Awakenings" effect with risperidone. *Am J Psychiatry* 1995;152(12):1833.
 74. **Owens DC.** Extrapyramidal side effects and tolerability of risperidone: a review. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl):29-33.
 75. **Chouinard G, Kopala L, Labelle A, Beauclair L, Johnson S, Singh K.** Phase-IV multicentre clinical study of

risperidone in the treatment of outpatients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998;43:1018-25.

76. **Mesotten F, Suy E, Pietquin M, Burton P, Heylen S, Gelders Y.** Therapeutic effect and safety of increasing doses of risperidone (R 64766) in psychotic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99(4):445-9.
77. **Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, De Coster R, Heykants J, Jansen AA, et al.** Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(3):257-68.
78. **Dickson RA, Seeman MV.** Schizophrenia practice guideline. *Am J Psychiatry* 1997;154(12):1792; discussion 1793-4.
79. **Cardoni AA.** Risperidone: review and assessment of its role in the treatment of schizophrenia. *Ann Pharmacother* 1995;29(6):610-8.
80. **Lemmens P, Biecher N, Van Baelen B.** A combined analysis of double-blind studies with risperidone vs placebo and other antipsychotic agents: factor associated with extrapyramidal symptoms. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99(3):160-70.
81. **Song F.** Risperidone in the treatment of schizophrenia: a meta-analysis of randomized trial. *J Psychopharmacol* 1997;11(1):65-71.
82. **Brown LS, Markowitz JS, Moore TR, Parker NG.** Adverse effects, drug interactions, and costs. *Ann Pharmacother* 1999; 33(2):210-7.
83. **Hoyberg OJ, Fensbo C, Remvig J, Lingjaerde O, Sloth-Nielsen M, Salvesen I.** Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand* 1993;88:395-402.
84. **Huttunen MO, Piepponen T, Rantanen H, Larmo I, Nyholm R, Raitasuo V.** Risperidone versus zuclopenthixol in the treatment of acute schizophrenic episodes: a double-blind parallel-group trial. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:271-7.
85. **Blin O, Azorin JM, Bouhours P.** Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1996;16:38-44.
86. **Iskedjan M, Hux M, Remington G.** The Canadian experience with risperidone for the treatment of schizophrenia: an overview. *J Psychiatry Neurosci* 1998;23(4):229-39.
87. **Kapur S, Remington C, Zipursky RB, Wilson AA, Houle S.** The D₂ dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. *Life Sci* 1995;57(10):103-7.
88. **Kopala LC, Good KP, Honer WG.** Extrapyramidal signs and clinical symptoms in first-episode schizophrenia: response to low-dose risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(4):308-13.
89. **Marder SR, Davis JM, Chouinard G.** The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58(12):538-46.
90. **Smith RC, Chua JW, Lipetsker B, Bhattacharyya A.** Efficacy of risperidone in reducing positive and negative symptoms in medication-refractory schizophrenia: an open prospective study. *J Clin Psychiatry* 1996;57(10):460-6.
91. **Moore NA, Leander JD, Benvenga MJ, Gleason SD, Shannon H.** Behavioral pharmacology of olanzapine: a novel antipsychotic drug. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 10):37-44.
92. **Moore NA, Tye NC, Axton MS, Risius FC.** The behavioral pharmacology of olanzapine, a novel "atypical" antipsychotic agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;262(2):545-51.
93. **Stockton ME, Rasmussen K.** Electrophysiological effects of olanzapine, a novel atypical antipsychotic, on A9 and A10 dopamine neurones. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(2):97-105.
94. **Goldstein JM, Synder DH.** Effects of Seroquel, clozapine and other putative atypical antipsychotic agents in primate models of dystonia. *Schizophrenia Res* 1995;15:152.
95. **Tollefson GD, Beasley CM Jr, Tamura RN, Tran PV, Potvin JH.** Blind, con-

- trolled, long-term study of the comparative incidence of treatment-emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. *Am J Psychiatry* 1997;154(9):1248-54.
96. **Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, Satterlee W, Sanger T, Hamilton S.** Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(2):111-23.
 97. **Saller CF, Salama AI.** Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 112(2-3):285-92.
 98. **Wetzel H, Szegedi A, Hain C, Wiesner J, Schlegel S, Benkert O.** Seroquel (ICI 204 636), a putative "atypical" antipsychotic, in schizophrenia with positive symptomatology: results of an open clinical trial and changes of neuroendocrinological and EEG parameters. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;119(2):231-8.
 99. **Goldstein JM, Litwin LC, Sutton EB, Malick JB.** Seroquel: electrophysiological profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;112(2-3):293-8.
 100. **Migler BM, Warawa EJ, Malick JB.** Seroquel: behavioral effects in conventional and novel tests for atypical antipsychotic drug. *Psychopharmacology (Berl)* 1993;112(2-3):299-307.
 101. **Carey GJ, Bergman J.** Discriminative-stimulus effects of clozapine in squirrel monkeys: comparison with conventional and novel antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;132(3):261-9.
 102. **Swerdlow NR, Zisook D, Taaid N.** Seroquel (ICI 204,636) restores prepulse inhibition of acoustic startle in apomorphinetreated rats: similarities to clozapine. *Psychopharmacology (Berl)* 1994;114(4):675-8.
 103. **Stip E, Lussier I, Babai M, Fabian JL, Link C.** Seroquel and cognitive improvement in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;40(5):434-5.
 104. **Fleming K, Kalali A.** The neurocognitive effect of quetiapine. *Schizophrenia Res* 1996;18(2-3):197.
 105. **Sax KW, Strakowski SM, Kech PE Jr.** Attentional improvement following quetiapine fumarate treatment in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;33(3):181-5.
 106. **Mullen J, Reinstein M, Bari M, Ginsberg L, Sandler N.** Quetiapine and risperidone in outpatients with psychotic disorders: results of the QUEST trial. *Schizophr Res* 1999;36(1-3):290.
 107. **Fleischhacker WW, Linkz CGG, Hurst BC.** ICI 204636 (Seroquel) - a putative new atypical antipsychotic: results from phase III trials. *Schizophr Res* 1996;18(2-3):132.
 108. **Casey DE.** Seroquel (quetiapine): pre-clinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic. *Exp Opin Invest Drugs* 1996;5(8): 939-57.
 109. **Arvanitis LA, Miller BG.** Multiple fixed doses of 'Seroquel' (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol Psychiatry* 1997;42:233-46.
 110. **Meats J.** Quetiapine: an effective and well-tolerated atypical antipsychotic. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1997;1:231-9.
 111. **King DJ, Link CGG, Kowaleyk B.** A comparison of bd and tid dose regimens of quetiapine (Seroquel) in the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1998;137:139-46.
 112. **Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG.** ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. Seroquel Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(2):158-69.
 113. **Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS Sr, Wang R, Steinbook R, Tuason V, et al.** The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7(6):377-84.
 114. **Tran PV, Dellva MA, Tollefson GD, Beasley CM, Potvin JH, Kiesler GM.** Extrapyramidal symptoms and tolerability of olanzapine versus haloperidol in the acute treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1997;58(5):205-11.
 115. **Carlyle W, Ancill RJ, Sheldon L.** Aggression in the demented patient: a double-blind study of loxapine versus

haloperidol. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8(2):103-8.

116. **Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C, et al.** Double blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(5):407-18.
117. **Simpson GM, Lindenmayer JP.** Extrapyramidal symptoms in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:194-201.
118. **van Kammen DP, McEvoy JP, Targum SD, Kardatzke D, Sebree TB.** A randomized, controlled, dose-ranging trial of sertindole in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;124(1-2):168-75.
119. **Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M.** 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(5):491-505.
120. **Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG.** Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(6):549-57.
121. **Jones C, Kapur S, Zipursky RB, Remington G, Shammi CM, Houle S.** Antipsychotic action with low D₂ occupancy: a study of quetiapine. *Schizophr Res* 1999;36:1-3:342.
122. **Kalali AH, Langham SJ, Hurst BC, Hellewell JSE.** Long-term treatment with Seroquel: results of a multinational study of patient satisfaction and acceptability. *Schizophrenia Res* 1998;29(1-2):154.
123. **Sánchez C, Arnt J, Dragsted N, Hyttel J, Lembol HL, Meier E, et al.** Neurochemical and in vivo pharmacological profile of sertindole, a limbic-selective neuroleptic compound. *Drug Dev Res* 1991;22:239-50.
124. **Skarsfeldt T.** Electrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurones in rats: acute and repeated treatment. *Synapse* 1992;10(1):25-33.
125. **Goldstein JM.** Pre-clinical pharmacology of new atypical antipsychotics in late stage development. *Exp Opin Invest Drugs* 1995;4(4):291-8.
126. **Tamminga CA, Mack RJ, Granneman GR, Silber CJ, Kashkin KB.** Sertindole in the treatment of psychosis in schizophrenia: efficacy and safety. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12(1 Suppl):S29-35.
127. **Zimbroff DL, Kane JM, Tamminga CA, Daniel DG, Mack RJ, Wozniak Pj, et al.** Controlled, dose-response study of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. Sertindole Study Group. *Am J Psychiatry* 1997;154(6):782-91.
128. **Wehnert A, Mack R, Stilwell C, Rassmussen C, Silber C.** Direct effect of sertindole on the primary negative symptoms of schizophrenia: a path analysis. *Biol Psychiatry* 1997;42(1 Suppl):188S-192S.
129. **Wehnert A.** The European Post-marketing Observational Serdolect (EPOS) project: increasing our understanding of schizophrenia therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(3 Suppl):S27-30.
130. **Seymour PA, Seeger TF, Guanowsky V, Robinson GL, Howard H, Heym J.** Behavioral pharmacology of CP-88,059: a new antipsychotic with both 5-HT₂ and D₂ antagonist activities [abstract]. *Soc Neurosci Abstr* 1993;19:599.
131. **Wadenberg ML, Ahlenius S.** Antipsychotic-like action profile of combined treatment with raclopride and 8-OH-DPAT in the rat: enhancement of antipsychotic-like effects without catalepsy. *J Neural Trans* 1991;83:43-53.
132. **Davis R, Markham A.** Ziprasidone. *CNS Drugs* 1997;8(2):153-9.
133. **Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W.** Efficacy and extrapyramidal side effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled-trials. *Schizophr Res* 1999;35(C19):51-68.

- 134. Aitchison KJ, Kerwin RW.** Effectiveness of clozapine: a UK clinic based study. *Br J Psychiatry* 1997;171:125-30.
- 135. Meltzer HY, Cola P, Thompson PA, Bastani B, Davies MA, Snitz B.** Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150(11):1630-8.
- 136. Rosenheck R, Cramer J, Xu W.** A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 1997;337(12):809-15.
- 137. Albright PS, Livingstone S, Keegan DL, Ingham M, Shrikhande S, Le Lorier J.** Reduction of healthcare resource utilization and costs following the use of risperidone for patients with schizophrenia previously treated with standard antipsychotic therapy. A retrospective analysis using the Saskatchewan Health Linkable Databases. *Clin Drug Invest* 1996;11(5):289-99.
- 138. Glennie JL.** Canadian Co-ordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Evaluation pharmacoeconomique de la clozapine dans le traitement de la schizophrénie réfractaire et de la rispéridone dans le traitement de la schizophrénie chronique. *Aperçu technologique: produits pharmaceutiques* 1997;7:1-16.
- 139. Classen W, Laux G.** Sensorimotor and cognitive performance of schizophrenic inpatients treated with haloperidol, flupenthixol, or clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1988;21(6):295-7.
- 140. Hagger C, Buckley P, Kenny JT, Friedman L, Ubogy D, Meltzer HY.** Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 1993;34(10):702-12.
- 141. Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, et al.** The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;162:434-8.
- 142. Buchanan RW, Holstein C, Breier A.** The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry* 1994;36(11):717-25.
- 143. Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY.** Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl B):82-7.
- 144. Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M, Espinoza S, Costa M, Wolkowitz O, et al.** The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacology* 1996;15(4):361-9.
- 145. Bédard MA, Scherrer H, Delorimier J, Stip E, Lalonde P.** Differential effects of D₂ and D₄-blocking neuroleptics on the procedural learning of schizophrenic patients. *Can J Psychiatry* 1996;41(1 Suppl):21S-24S.
- 146. Stip E, Lussier I, Lalonde P, Luyet A, Fabian J.** Neuroleptiques atypiques et attention selective. *l'Encephale* 1999;25:260-4.
- 147. Purdon SE.** Neuropsychological change in early phase schizophrenia over twelve months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. *Schizophr Res* 1998;29:152-3.
- 148. Keefe R, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA.** The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25(2):201-22.
- 149. Peretti CS, Danion JM, Kauffmann-Muller F, Grange D, Patat A, et al.** Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive skill learning in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 1997;131(4):329-38.
- 150. Stone CK, Garve DL, Griffith J, Hirschowitz J, Bennett J.** Further evidence of a dose-response threshold for haloperidol in psychosis. *Am J Psychiatry* 1995;152(8):1210-2.
- 151. McEvoy JP, Hogarty GE, Steingard S.** Optimal dose of neuroleptic in acute schizophrenia. A controlled study of the neuroleptic threshold and higher haloperidol dose. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(8):739-45.
- 152. Bollini P, Pampallona S, Orza MJ, Adams ME, Chalmers TC.** Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published ran-

- domized control trials. *Psychol Med* 1994;24(2):307-16.
153. **Green MF, Marshall Jr, Wirshing WC, Ames D, Marder RS, McGurk S, et al.** Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1997;154:799-804.
154. **Heinrich K, Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Hruschka H.** Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double-blind, randomized trial. *Prog Neuro-Psychopharmacol* 1994;18:129-137.
155. **Klieser E, Lehmann E, Kinzler E, Wurthmann C, Heinrich K.** Randomized, double-blind, controlled trial of risperidone versus clozapine in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15(Suppl 1):45S-51S.
156. **Daniel DG, Goldberg TE, Weinberger DR, Kleinman JE, Pickar D, Lubick LJ, et al.** Different side-effect profiles of risperidone and clozapine in 20 outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1996;153(3):417-9.
157. **Fogelson DL, Sternbach H, Payne D.** A naturalistic pilot study comparing haloperidol, clozapine, sertindole, and risperidone in partially responsive chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(6):492-4.
158. **Flynn SW, MacEwan GW, Altman S, Kopala LC, Fredrikson DH, Smith GN, et al.** An open comparison of clozapine and risperidone in treatment-resistant schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 1998;31(1):25-9.
159. **Bondolfi G, Dufour H, Patris M, May JP, Billeter U, Eap CB, et al.** Risperidone versus clozapine in treatment-resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. The Risperidone Study Group. *Am J Psychiatry* 1998;155(4):499-504.
160. **Azorin JM, Remington G, Pere JJ, Bourdeix I.** Comparaison du leponex avec la risperidone dans les schizophrénies chroniques sévères. *L'Information Psychiatrique* 1998;10:1045-50.
161. **Álvarez E.** Olanzapina frente a clozapina. Antipsicóticos atípicos. ¿Son todos iguales? Resumen de ponencias. Congreso nacional de psiquiatría. Spain. Platja D'Aro, octubre 1998.
162. **Breier AF, Malhotra AK, Su TP, Pinals DA, Elman I, Adler CM, et al.** Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, Parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry* 1999;156:294-8.
163. **Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ.** Treatment of positive and negative symptoms: pharmacological approach. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1990;24:152-74.
164. **Kapur S, Zipursky R, Remington G, Jones C, McKay G, Houle S.** PET evidence that loxapine is an equipotent blocker of 5-HT₂ and D₂ receptors: implications for the therapeutics of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997;154(11):1525-9.
165. **Thornley B, Adams C.** Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ* 1998;317:1181-4.
166. **Stip E, Faughnan M, Desjardin I, Labrecque R.** Botulinum toxin in a case of severe tardive dyskinesia mixed with dystonia. *Br J Psychiatry* 1992;161:867-8.
167. **Bruneau MA, Stip E.** Metronome or alternating Pisa syndrome: a form of tardive dystonia under clozapine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13:229-32.
168. **CPA.** Canadian practice guidelines for schizophrenia. Co-chairs: Bassett B, Addington D. *Can J Psychiatry* 1998;43(2 Suppl):25S-40S.