

NUEVOS ANTIPSICOTICOS

Por LUIS F. RAMIREZ*

RESUMEN

El descubrimiento del poder antipsicótico de las fenotiazinas marca una de las revoluciones psiquiátricas más importantes en la historia del tratamiento de los pacientes con esquizofrenia. Posteriormente el desarrollo de otros medicamentos como el haloperidol cimentó la importancia de su uso. Desafortunadamente estos tratamientos, solamente paliativos, tienen serios efectos neurológicos secundarios. El descubrimiento de la Clozapina, hace casi 30 años, y su uso en pacientes resistentes al tratamiento revolucionó el mundo académico y comercial impulsando la síntesis de nuevos compuestos con propiedades antipsicóticas. La Risperidona, la Olanzapina, el Sertindole, la Quetiapina y la Ziprasidona son nuevos antipsicóticos que ofrecen ventajas terapéuticas y menos efectos secundarios en comparación con los antipsicóticos convencionales. El autor propone que estos medicamentos reemplacen los medicamentos convencionales en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia.

SUMMARY

The discovery of the phenothiazines antipsychotic power is one of the most important psychiatric revolutions in the history of the treatment of patients with schizophrenia. Later on the development of medications such as haloperidol consolidated the importance of the use of medications in the management of patients with schizophrenia. Unfortunately these treatment, only symptomatic, have serious neurological side effects. The discovery of Clozapine, almost 30 years ago, and its use in patients with treatment resistant disorders revolutionized the academic and commercial world promoting the synthesis of new antipsychotic compounds. Risperidone, Olanzapine, Sertindole, Quetiapine and Ziprasidone are new antipsychotics with better therapeutic and side effect profiles than conventional neuroleptics. The author proposes that these medications replace the conventional ones in the treatment of patients with schizophrenia.

PALABRAS-CLAVES : Antipsicóticos, esquizofrenia, dopamina, antipsicóticos atípicos, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Sertindole, Clozapina.

KEY WORDS : Antipsychotics, schizophrenia, dopamine, atypical antipsychotics, Risperidone, Olanzapine, Quetiapine, Sertindole, Clozapine.

* Jefe del Servicio de Psiquiatría, Cleveland V.A. Medical Center, Associate Professor and Vice-Chairman, Department of Psychiatry, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA.

INTRODUCCION

El descubrimiento del poder antipsicótico de la clorpromazina en los años cincuenta cambió por completo el manejo de los pacientes con esquizofrenia (REYNOLDS, 1992). Posteriormente, la aparición del haloperidol, en 1958, cimentó la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia e influyó el tratamiento de esta enfermedad por cerca de 4 décadas con la idea que los mejores antipsicóticos eran aquellos que poseían un fuerte antagonismo del receptor D2. Esta creencia dio a luz numerosos antipsicóticos que se clasificaron de acuerdo a sus estructuras químicas creándose las categorías de las fenotiazinas, butirofenonas y tioxantenos, todos ellos fuertes bloqueadores de la dopamina (KANE, 1996).

Recientemente, GERLACH (1991), propuso la clasificación de los antipsicóticos de acuerdo a los receptores antagonizados y a los efectos secundarios pero la clasificación funcional más usada en este momento, por muchos clínicos e investigadores es la clasificación de los antipsicóticos en típicos y atípicos (GERLACH, 1991).

Esta clasificación, probablemente incorrecta debido a que no existe una definición aceptable del concepto "atípico" (WADDINGTON, 1997), está basada en el hecho de que los antipsicóticos "típicos" son efectivos con una alta incidencia de efectos secundarios extrapiramidales como demostración de su tipicidad. Como corolario, los antipsicóticos "atípicos" son efectivos pero con poca o ninguna presencia de efectos secundarios extrapiramidales, baja incidencia de diskinesia tardía, no aumento de los niveles plasmáticos de prolactina y efectos terapéuticos positivos en pacientes resistentes al tratamiento y/o con síntomas negativos. Estas últimas características definen las propiedades de la clozapina, el antipsicótico atípico por excelencia (RAMÍREZ, 1993).

La aparición de estos compuestos químicos con una efectividad de amplio espectro, un perfil "atípico" de efectos secundarios y una actividad a nivel de múltiples receptores ha hecho pensar que la definición de atipicidad no es tan sencilla (NUTT, 1990). En este momento se acepta que para que un compuesto sea efectivo en el tratamiento de la psicosis debe de poseer la capacidad de bloquear el receptor D2 en una proporción que va del 40 al 80% cuando se usa en dosis terapéuticas. En relación a los antipsicóticos atípicos, este bloqueo es usualmente débil pero acompañado de un fuerte antagonismo del receptor 5HT2, y con antagonismo de los receptores D4, los receptores muscarínicos, receptores histamínicos, alfa-adrenérgicos y otros receptores serotoninérgicos. La relación entre el antagonismo del receptor 5HT2 y el receptor D2 determina, según MELTZER (1995), la capacidad atípica del compuesto. Entre más grande sea esta relación más "atípico" es el antipsicótico.

Esta actividad múltiple en los diferentes receptores ocasiona que estos compuestos presenten una serie de efectos secundarios diferentes a los efectos que producen los antipsicóticos "típicos" o "convencionales". Estos efectos secundarios incluyen, entre otros, sedación, hipotensión, reacciones anticolinérgicas, aumento de peso y convulsiones.

En la Tabla 1, para los antipsicóticos "típicos" y en la Tabla 2, para los antipsicóticos "atípicos" vemos los diferentes perfiles de antagonismo de los receptores, dosis y efectos secundarios de acuerdo a la clasificación propuesta por GERLACH (GERLACH, 1991-1993).

En este artículo de revisión, se seguirá esta clasificación que divide los antipsicóticos en tres grupos: 1.- Los antagonistas relativamente puros de la dopamina (D2 y D1) como la sulpirida, la amisulprida y la remoxiprida. 2.- Los antagonistas de la

dopamina, serotonina y norepinefrina como la risperidona, la ziprasidona y el sertindol y

3.- Los antagonistas de múltiples receptores como la clozapina, olanzapina y quetiapina.

TABLA 1.

Perfil de bloqueo de receptores, dosis clínicas y efectos antipsicóticos de los antipsicóticos convencionales.

	<u>Bloqueo de receptores</u>						Dosis clínic	<u>Efectos secundarios</u>		
	D ₁	D ₂	5-HT ₂	α ₁	Col	Hist		Seda- ción	Auto- nómicos	ESEP
Pimozida	-	+++	-	-	-	-	2-20	(+)	+	++
Haloperidol	-	+++	+	+	-	-	2-20	+	+	+++
Flufenazina	-	+++	+	+	-	-	2-20	+	+	+++
Perfenazina	-	+++	++	++	~	++	8- 64	++	+(+)	++
Melperone	-	+++	++	+++	-	-	100-600	++(+)	+	+
Clorprotixeno	+	+++	+++	+++	++	-	100-600	++(+)	++	+
Tioridazina	+(+)	+++	++	+++	++	+	100-600	++(+)	++(+)	+
Clorpromazina	-	+++	++	+++	++	++	100-600	+++	++(+)	+
Levomepromazina	-	+++	++	+++	++	++	100-600	+++	+++	+

Los signos positivos representan cantidades calculadas basadas en la literatura actual. Estos antipsicóticos bloquean otros receptores pero los representados en esta tabla son los más importantes en este momento desde un punto de vista clínico.

TABLA 2

Bloqueo de receptores, dosis clínica y efectos secundarios de los nuevos antipsicóticos.

	<u>Bloqueo de receptores</u>						Dosis clínic	<u>Efectos secundarios</u>		
	D ₁	D ₂	5-HT ₂	α ₁	Col	Hist		(mg/día)	Seda- ción	Auto- nómicos
D2 antagonistas										
Sulpirida	-	+++	-	-	-	-	600 1800	+	+	++
Amisulprida	-	+++	-	-	-	-	200-600	+	+	++
D₂-5-HT₂-alfa 1 antagonistas										
Risperidona	-	+++	+++	+++	-	-	4-12	++	++	++
Ziprasidona	+	+++	+++	++	-	-	80-160	++	++	++
Sertindole	-	+	+++	++	-	-	8-24	+	++	+
Antagonistas multireceptores										
Clozapina	++	++	+++	+++	+++	++	200-600	+++	+++	(+)
Olanzapina	++	+++	+++	++	+++	++	10-30	+	+(+)	+
Quetiapina	(+)	+	+	+++	-	++	300-900	++	++	+

Los signos positivos representan cálculos estimados basados en una literatura actual limitada.

ANTAGONISTAS SELECTIVOS DE LA DOPAMINA

Benzamidas sustituidas

Este grupo con fuerte antagonismo del receptor 2 de la dopamina (BORENSTEIN *et al.*, 1989; BOYER *et al.* 1995; DELCKER *et al.* 1990; EDWARDS *et al.* 1980), desconocido clínicamente en los Estados Unidos, tiene como su exponente más prometedor -desde el punto de vista antipsicótico- a la remoxiprida. Desafortunadamente esta medicación que ofrece un excelente potencial antipsicótico, bloqueando preferencialmente los receptores D2 en el sistema límbico (GERLACH, 1993; WAGSTAFF *et al.*, 1994) y con un perfil de efectos extrapiramidales excelente, parece estar asociada con la inducción de anemia aplásica. Este problema hematológico ocasionó su retiro del mercado americano antes de su introducción.

Las otras benzamidas sustituidas, sulpirida y amisulprida, a pesar de que se ha demostrado que tienen poder antipsicótico similar al del haloperidol o la clorpromazina, han sido usadas con más frecuencia en pacientes con psicosis moderadas dominadas por la presencia de síntomas negativos (BOYER *et al.*, 1995) más que como antipsicóticos generales.

En referencia a los antagonistas del receptor D1, poco se conoce desde el punto de vista terapéutico. En general las pruebas clínicas usando los antagonistas puros de este receptor han sido desalentadoras en el tratamiento de las psicosis, además de producir una gran cantidad de efectos secundarios bastante molestos (WADDINGTON *et al.*, 1993).

Parece ser que el efecto antipsicótico del antagonismo del receptor D1 es limitado a menos que se añada al efecto estandar del antagonismo del receptor D2 mejorando de esta manera su perfil terapéutico y de efectos secundarios (FARDE *et al.*, 1992). En este momento se acepta que medicaciones que al

ofrecer una combinación de los dos antagonismos, tienen una actividad antipsicótica mayor con menos efectos secundarios extrapiramidales. Ejemplos de esta combinación son la clozapina, la olanzapina y el flupentixol.

ANTAGONISTAS DE LA DOPAMINA-SEROTONINA-NOREPINEFRINA

Risperidona

La risperidona, sintetizada en los Laboratorios de Paul Janssen, es un compuesto que ofrece un bloqueo de la serotonina (5HT_{2A}) mayor que el antagonismo del receptor D2 y un fuerte bloqueo de la norepinefrina (LEYSEN *et al.*, 1994:). Este perfil de interacción con diferentes receptores produce un bajo efecto cataleptogénico y una reducción en la capacidad de inducción de efectos extrapiramidales especialmente cuando se usa en dosis bajas. Estas características de la risperidona permiten clasificarla como un antipsicótico potencialmente "atípico" a pesar que los estudios con la tomografía de emisión de positrones (PET) muestran un bloqueo de los receptores dopaminérgicos comparable al de los antipsicóticos típicos (NYBERG *et al.*, 1993) y en el modelo animal de los micos *Cebus*, sensibilizados al haloperidol, la risperidona tiene el mismo umbral distónico que el haloperidol (CASEY, 1995).

El estudio multicéntrico realizado en Canadá y los EE.UU., comparó dosis fijas de risperidona (2, 6, 10 y 16 mg/día) con placebo y una sola dosis de haloperidol (20 mg/día). En este estudio la risperidona, en la dosis de 6 mg/día, se encontró significativamente superior al placebo en la respuesta terapéutica de los síntomas positivos y negativos, y notablemente superior al haloperidol en la respuesta de los síntomas positivos y negativos produciendo menos efectos secundarios extrapiramidales (MARDER & MEIBACH, 1994).

La risperidona induce una serie de efectos secundarios antiadrenérgicos como sedación, hipotensión ortostática y taquicardia. Otros efectos secundarios son aumento de peso (probablemente debido a efectos serotoninérgicos) y marcada elevación de la prolactina.

Dos estudios comparando la clozapina y la risperidona han mostrado que ambas drogas son efectivas en el manejo de pacientes esquizofrénicos que responden al tratamiento. Uno de los estudios comparando el efecto terapéutico de ambas drogas en pacientes resistentes al tratamiento demostró que ambas eran efectivas en aproximadamente un 70% de los pacientes estudiados, cuestionando con este resultado los criterios de selección en referencia a la resistencia al tratamiento (BONFOLDI *et al.*, 1995).

En conclusión, la risperidona es un agente antipsicótico efectivo en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos en pacientes que responden favorablemente al tratamiento con medicamentos antipsicóticos. En relación a pacientes resistentes al tratamiento, los estudios comparando la risperidona con la clozapina no permiten, en este momento, llegar a conclusiones definitivas sobre la efectividad de la risperidona en estos pacientes.

Ziprasidona

Esta medicación, actualmente bajo investigación por los Laboratorios Pfizer, tiene unas características similares a la risperidona en lo que respecta a la afinidad con los varios receptores (alta relación entre el antagonismo de la serotonina 2 y la dopamina 2 y una buena actividad noradrenérgica alfa 1). La ziprasidona también tiene afinidad por los receptores 5HT_{1A/C/D} y dopamina 1 (ZORN *et al.*, 1993; O'CONNOR, 1995; BRADBURY, 1995).

Los resultados clínicos de los estudios de fase II y III son prometedores y muestran

que la ziprasidona es efectiva en el manejo de pacientes esquizofrénicos con respuestas en los síntomas positivos y negativos con menos efectos extrapiramidales secundarios que los antipsicóticos típicos. Se ha postulado, también, que su capacidad de agonista de los receptores 5HT_{1A} puede producir capacidades terapéuticas antidepresivas. De otro lado, estos estudios son preliminares y muestran otros efectos secundarios similares a los experimentados con risperidona.

Sertindole

Llamado Serlect por los Laboratorios Abbott de los EE.UU y desarrollado por los Laboratorios Lundbeck de Europa, es un antipsicótico que combina un antagonismo del receptor 2 de la dopamina, del receptor 2 de la serotonina y del receptor noradrenérgico alfa 1 (HYTEL, 1992). El bloqueo dopaminérgico de este compuesto es bastante atípico debido a que a pesar de ser un bloqueador dopaminérgico fuerte no produce catalepsia en las ratas. En un modelo electrofisiológico se encontró que el sertindole inhibe las neuronas A10 en el área ventral tegmental y no en el área A9 de la sustancia negra a diferencia del haloperidol que bloquea la dopamina en ambas áreas (SKARSEFELDT, 1990). En otro modelo animal, usando micos *Cebus*, se demostró que el sertindole tiene una tendencia muy baja a producir distonías (Tabla 3; CASEY, 1995).

El sertindole ha sido investigado usando estudios doble-ciegos comparando diferentes dosis de sertindole con diferentes dosis de haloperidol y placebo. En estos estudios se ha encontrado que la dosis terapéutica de sertindole es 20 mg/día (MARTIN *et al.*, 1994; TAMMINGA *et al.*, 1995). A este nivel terapéutico, el sertindole es más efectivo que el haloperidol en los síntomas positivos y negativos sin presentar síntomas secundarios extrapiramidales. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor de cabeza, congestión nasal, disminución en el líquido eyaculatorio e insomnio.

TABLA 3

Dosis productora de distonía en micos *Cebus* y la dosis equivalente en humanos comparada con la dosis clínica efectiva.

Medicación	Dosis productora de distonía en micos (mg/kg)	Dosis productora de distonía en humanos (mg/día)	Dosis clínica (mg/día)
Haloperidol	0.025	5-20	5-20
Sulpirida	10.0	2000~8000	600-1800
Risperidona	0.025	5-20	4-16
Sertindole	0.5	100-400	16-30
Haloperidol	0.015	4.5-18	5-20
Clozapina	<5.02	<1500	100-800
Olanzapina,	0.08	24-96	10-30
Seroquel	4.0	1200-4800	300-900

El factor de conversión para las cuatro primera medicaciones es de 200-800 según CASEY, 1995 y de 300-1200 según GERLACH.

La clozapina no produjo distonía y un efecto anticolinérgico no permitió aumentar la dosis.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MULTIPLES

Clozapina

Este antipsicótico "atípico" por excelencia es la medicación que ha revolucionado la terapéutica antipsicótica con su amplio espectro de actividad (RAMIREZ, 1993), su eficacia en pacientes resistentes al tratamiento, la no producción de efectos extrapiramidales secundarios, la no elevación de la prolactina y su perfil de bloqueo múltiple de receptores. La clozapina presenta un bajo bloqueo del receptor 2 de la dopamina (40-60%) a niveles terapéuticos, con un bloqueo más grande del receptor 1 de la dopamina (60-80%) y un bloqueo del receptor 4 de la dopamina (FARDE *et al.* 1992). La clozapina también presenta un fuerte antagonismo de los receptores 2, 6, y 7 de la serotonina, histamina 1, receptores

muscarínicos y alfa 1 creando un perfil molecular único en este grupo de antipsicóticos "atípicos".

En estudios anatómicos en animales, se ha mostrado que la clozapina induce un patrón poco usual de actividad en el núcleo *acumbens* y en el *septum* lateral que no parece ser producido por los sistemas dopaminérgicos o serotoninérgicos. Esta actividad puede estar asociada a la actividad antipsicótica de la clozapina, a su falta de efectos extrapiramidales y/o a la reducción de la apetencia en personas adictas a drogas.

A través de los años, en todos los continentes, numerosos estudios han comprobado que la clozapina es igual o mejor que los antipsicóticos tradicionales en pacientes que responden al tratamiento y superior en pacientes considerados refractarios a los diferentes tratamientos disponibles (KANE *et al.*, 1988; MELTZER, 1992; PICKAR *et al.*, 1992; RAMIREZ, 1993).

Esta actividad terapéutica no sólo se presenta en los síntomas positivos sino también en los síntomas negativos, depresión, tendencias suicidas, hostilidad, introspección y angustia. Este perfil terapéutico mejora las funciones sociales, intrapsíquicas, interpersonales y vocacionales con un resultado de una calidad de vida superior y una disminución en las recaídas y rehospitalizaciones cuyo corolario es la reducción de costos.

La clozapina tiene una ventaja definitiva sobre los antipsicóticos tradicionales en referencia a la ausencia de efectos secundarios extrapiramidales agudos y crónicos. Esta falta de efectos secundarios se extiende a todas las formas de efectos extrapiramidales incluida la acatisia.

Otra característica importante es la baja producción de diskinesia tardía con un efecto "curativo" en muchos casos. En un grupo de pacientes tratados con clozapina en la ciudad de Cleveland, por nuestro grupo, se encontró que todos los pacientes diagnosticados con diskinesia tardía antes del tratamiento presentaron una mejoría considerable con desaparición completa de los síntomas en los casos de diskinesia tardía moderada (JURJUS *et al.*).

CHARNEY *et al.*, informaron en la reunión de la Asociación Psiquiátrica Americana en San Diego (1997), que en una población de veteranos con el diagnóstico de esquizofrenia resistente al tratamiento, la clozapina fue más efectiva que el haloperidol en la resolución de síntomas positivos y negativos con un aumento en la calidad de vida. Esta mejoría se observó al seguir a estos pacientes por un año durante el cual hubo una reintegración significativa entre los que estaban tomando clozapina en relación con los pacientes en haloperidol. El hallazgo más interesante de este estudio fue que el costo total del tratamiento con clozapina fue menor que el costo total del tratamiento con haloperidol a pesar de la gran diferencia en precio entre ambos medicamentos.

A pesar de las ventajas múltiples de la clozapina, esta medicación tiene efectos secundarios que limitan su uso como antipsicótico de primera línea. El problema más serio es la inducción de agranulocitosis en 0.8-1% de los pacientes, determinando que se tenga que vigilar el cuadro hematológico con regularidad. Otros problemas son la inducción de convulsiones, especialmente a dosis altas y los problemas de sialorrea y aumento de peso (RAMIREZ, 1993).

Olanzapina

Este antipsicótico, una tienobenzodiazepina, desarrollado por los Laboratorios Lilly bajo el nombre comercial de Zyprexa tiene un perfil de bloqueo de receptores similar a la clozapina pero con una mayor afinidad en casi todos ellos (MOORE *et al.*, 1993). Esta diferencia coloca a la olanzapina en un lugar entre la clozapina y la risperidona, produciendo catalepsia en los roedores y distonía en los micos *Cebus* en el cual el umbral es de 0.08 mg/kg de olanzapina comparado con 0.01 mg/kg de haloperidol (CASEY, 1995).

La olanzapina parece tener una alta afinidad por los receptores muscarínicos M1 y los histamínicos H1 pero no parece tener mucha afinidad por los receptores adrenérgicos alfa 1 y 2.

La olanzapina ha sido estudiada extensamente en más de 3,000 pacientes en varios países. Los estudios, muchos de ellos doble ciego y algunos en comparación con placebo, colocan a la olanzapina como un antipsicótico efectivo en dosis entre 5 y 20 mg/día en relación a síntomas positivos y en dosis altas significativamente más efectiva que el haloperidol en el manejo de los síntomas negativos. En algunos de los estudios se ha encontrado un efecto antidepressivo medido con la escala de Montgomery-Asberg. La incidencia de

efectos extrapiramidales secundarios es igual al placebo en todas las dosis usadas y menor que el haloperidol en la inducción de akatisia, temblor y distonías. Los efectos secundarios más prominentes de la olanzapina son los efectos anticolinérgicos, somnolencia, mareos, agitación, astenia, nerviosismo y aumento de peso. La olanzapina produce un aumento de la prolactina y un aumento transitorio de las enzimas hepáticas. Hasta el presente no se han descrito casos de agranulocitosis (PSYCHIATRIC TIMES, 1997).

En resumen, la olanzapina es un antipsicótico de primera línea con un perfil terapéutico y de efectos secundarios mejor que el de los antipsicóticos convencionales (WODD, 1994).

Quetiapina

Desarrollado por los Laboratorios Zeneca con el nombre comercial de Seroquel, este antipsicótico dibenzotiazepínico, tiene un efecto alfa 1 fuerte con un efecto antihistamínico moderado, un antagonismo débil en el receptor D2 y D1, más un efecto moderado a nivel del receptor 5HT2 (MOORE *et al.*, 1993). También tiene una afinidad moderada a los receptores alfa 1 y 2 y practicamente no afinidad por los receptores muscarínicos.

En roedores, la quetiapina produce una catalepsia leve y en los micos *Cebus* el nivel para las distonías es alto traduciéndose estos hallazgos en que el riesgo de efectos extrapiramidales en los humanos es bajo (MIGLER *et al.* 1993).

Los estudios electrofisiológicos de la quetiapina muestran un efecto diferencial en la rata de disparo de las neuronas dopaminérgicas con una actividad más inhibitoria en el área mesolímbica A10 que en el área nigroestriada A9.

La quetiapina está siendo estudiada en los EE.UU con efectos terapéuticos positivos (FABRE, 1995; LINK, 1995; SMALL 1997) y en

pacientes refractarios, pero los resultados de este último estudio no se conocen todavía. Estudios en Europa, comparándola a una dosis promedio de 400 mg/día con la clorpromazina en 596 pacientes crónicos y subcrónicos, ha demostrado que es efectiva en el tratamiento de síntomas positivos y negativos (HIRSCH, 1994). En este estudio no se encontraron diferencias en efectos extrapiramidales entre la quetiapina, el placebo y la clorpromazina. Los efectos secundarios más comunes fueron la somnolencia, hipotensión postural y agitación. Basados en estos estudios la quetiapina se presenta como un antipsicótico efectivo con baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales. La dosis óptima es probablemente más de 250 mg/d.

CONCLUSION

El descubrimiento del poder antipsicótico de las fenotiazinas es considerado una de las revoluciones en psiquiatría junto con los avances históricos de PINEL y FREUD. Este avance continuó con el descubrimiento del haloperidol en 1958 lo que permitió cimentar la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia. En 1968 los Laboratorios Sandoz, ahora Novartis Biosciences, sintetizaron la clozapina, iniciándose de esta forma una nueva era en la historia de la psicofarmacología al demostrar un amplio espectro terapéutico sin efectos extra-piramidales. Desafortunadamente su uso se ha visto reducido debido a sus efectos secundarios.

La clozapina ha generado una gran curiosidad científica y comercial estimulando el desarrollo de nuevas medicaciones que tratan de emular su efecto terapéutico con manipulaciones de los diferentes sistemas de receptores. Esta actividad ha creado una interesante variedad de nuevos compuestos antipsicóticos, descritos en las páginas anteriores, que han demostrado su valor

terapéutico con un perfil de efectos secundarios mejor que el de los antipsicóticos convencionales. Este éxito continúa impulsando la investigación psicofarmacológica con medicamentos como el loperidon (antagonista de la dopamina-serotonina) de la Compañía Titán, el irapiprazol (antagonista postsináptico y agonista presináptico de la dopamina) de la compañía Otsuka y el MDL 100,907 (antagonista de la serotonina) de la Compañía Hoechst Marion Roussel.

Los nuevos antipsicóticos ofrecen más que una alternativa, una nueva dimensión en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia. Estos medicamentos tienen un mejor perfil terapéutico con un mayor efecto en los síntomas positivos y síntomas negativos y una ausencia casi completa de efectos secundarios extrapiramidales cuando se comparan con los antipsicóticos convencionales. Esta combinación favorece la adherencia al tratamiento disminuyendo las recaídas, los costos del tratamiento y favoreciendo un ambiente terapéutico orientado hacia el mejoramiento de la calidad de vida del paciente.

En referencia a los pacientes resistentes al tratamiento, la clozapina continúa siendo el antipsicótico de primera elección ya que la superioridad de los otros antipsicóticos en este grupo de pacientes no ha sido demostrada.

En este momento no es prematuro decir que la era de los antipsicóticos convencionales, a pesar de sus éxitos, ha terminado con la aparición de estos nuevos

antipsicóticos y es responsabilidad de los psiquiatras el usarlos en el tratamiento de los pacientes con esquizofrenia como el "estado actual del arte" del manejo psicofarmacológico de esta grave enfermedad.

Todos sabemos que existen barreras al tratamiento adecuado de los pacientes con enfermedad mental siendo la falta de recursos económicos y humanos uno de los principales obstáculos. Otras barreras incluyen problemas con las medicaciones (eficacia y efectos secundarios), condiciones comórbidas, tratamientos fragmentados con falta de estructura y soporte, pocos esfuerzos destinados a la rehabilitación de los pacientes y poca o ninguna educación para el paciente, la familia y la comunidad. La presencia de estas barreras no significa que adoptemos una actitud pesimista sino que tratemos de luchar con mayor intensidad por mejorar el bienestar de nuestros pacientes.

Es importante resaltar que las nuevas medicaciones pueden influenciar el manejo de los pacientes con esquizofrenia de una manera en la cual la calidad de vida sea el criterio único usado para juzgar la efectividad del tratamiento y conseguir un estado de salud en el cual el paciente no sólo esté libre de enfermedad sino que mantenga un estado de completo bienestar físico, mental y social. Es por esto, que es de tremenda importancia que demandemos el mejor tratamiento posible para ellos (FRANCES, 1996).

BIBLIOGRAFIA

1. BONDOLFI, G., BAUMANN, P., PATRIS, M, *et al.* (1995): "A randomized double-blind trial of risperidone versus clozapine for treatment-resistant chronic schizophrenia". *New Research Program and Abstracts*, pp. 185. American Psychiatric Association Annual Meeting, Miami.- 2. BORENSTEIN, P., BOYA, P. & BRACONNIER, P.

(1989): *Amisulpride*. Expansion Scientifique Francaise, Paris.-3. BOYER, P., LECRUBIA, Y., PEUCH, A.J. *et al.* (1995): "Treatment of negative symptoms of schizophrenia with amisulpride". *British Journal of Psychiatry* 166, 68-72.- 4. BRADBURY, J.E., ZORN, S.H., WILNER, K. *et al.* "The preclinical profile of the new antipsychotic: Ziprasidone".

- Poster presented at the VIIIth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, September 30-Oct 4; Venice, Italy.- 5. CARPENTER, WT., CONLEY, RR., BUCHANAN, RW. *et al.* (1995): "Patient response and resource management: another view of clozapine treatment of schizophrenia". *American Journal of Psychiatry* 152: 827-832. 6. CASEY, DE. (1989): "Clozapine: neuroleptic-induced EPS and tardive dyskinesia". *Psychopharmacology* 99, (Suppl), S747-53.- 7. CASEY, DE. (1995): "The nonhuman primate model: focus on dopamine D2 and serotonin mechanisms". In: *Schizophrenia, An Integrated View* (Eds R Fog, I Gerlach and R Hemmingsen), pp. 287-297. Munksgaard, Copenhagen.- 8. CASTRO, SW. & STRANGE, PO. (1993): "Differences in the ligand binding properties of the short and long versions of the D2 dopamine receptor". *Journal of Neurochemistry* 60: 372-375.- 9. CIESKOVA, E. & SVESTKA, L. (1993): "Double-blind comparison of risperidone and haloperidol in schizophrenic and schizoaffective psychoses". *Pharmacopsychiatry* 26: 121-124.- 10. CHOUNARD, G, LONES, B., REMINGTON, G *et al.* (1993): "A Canadian multicentre placebo-controlled study of fixed doses of risperidone and haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients". *Journal of Clinical Psychopharmacology* 13: 25-30.- 11. DELCKER, A., SCHOON, ML., OCZKOWSKI, B. & GAERTNER, HJ. (1990): "Amisulpride versus haloperidol in treatment of schizophrenic patients: results of a double-blind study". *Pharmacopsychiatry* 23, 125-130.- 12. DEN BOER, JA, VAN MEGLEN, HJGM., FLEISCHACKER, WW. *et al.* (1995): "Differential effects of D1-D4 receptor antagonist SCH 39166 on positive and negative symptoms of schizophrenia". *Psychopharmacology*, 121: 317-322.- 13. EDWARDS, LG, ALEXANDER, IR, ALEXANDA, MS. *et al.* (1980): "Controlled trial of sulpiride in chronic schizophrenic patients". *British Journal of Psychiatry* 137, 522-529.- 14. FARDE, L., NORDSTROM, AJ., WIESEL, F A. *et al.* (1992): "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". *Archives of General Psychiatry* 49, 538-544.- 15. FABRE, LF, ARVANITIS, L., PUTZ, J. *et al.* (1995): "ICI 204.636, a novel, atypical antipsychotic: early indication of safety and efficacy in patients with chronic and subchronic schizophrenia". *Clin Ther* 17 (3): 366-378.- 16. FRANCES, A., DOCHERTY, JP., KAHN, DA. (STIERLING COMMITTEE) (1996): "Treatment of schizophrenia. The expert consensus guideline series". *The Journal of Clin Psychiatry* . 57: Supplement 12B.- 17. GERLACH, J (1991): "New antipsychotics: classification, efficacy, and adverse effects". *Schizophrenia Bulletin* 17: 289-309.- 18. GERLACH, J. (1993): "Pharmacology and clinical properties of selective dopamine antagonists with focus on substituted benzamides". In: *Antipsychotic Drugs and Their Side-effects* (Ed. TR Barnes), pp. 45-63. Academic Press, London.- 19. GERLACH, J., BEHNKE, K., HELTBERG, J. *et al.* (1985): "Sulpiride and haloperidol in schizophrenia: a double-blind cross-over study of therapeutic effect, side effects and plasma concentrations". *British Journal of Psychiatry* 147: 283-288.- 20. GERLACH, J, LUBLIN, H & PEACOCK, L. (1995): "Dopamine D1 receptor antagonists in rodents, in primates and in humans". In: *Schizophrenia, An Integrated View* (Eds R Fog, I Gerlach and R Hemmingsen), pp. 300-309. Munksgaard, Copenhagen.- 21. GULLER, E & HEYM, J. (1995): "Ziprasidone: a 5HT2/D2 atypical antipsychotic?" In: *New Research Program and abstracts*, pp. 187. American Psychiatric Association Annual Meeting, Miami.- 22. GOLDBERG, TE, WEINBERGER, DR. (1995): "Thought disorder, working memory and attention: interrelationships and the effects of neuroleptic medications". *International Clinical Psychopharmacology* 10(Suppl3): 97-102.- 23. HAMRYD, C., BJERKENSTEDT, L., BJORK, K. *et al.* (1984): "Clinical evaluation of sulpiride in schizophrenic patients. A double-blind comparison with chlorpromazine". *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supp* 311: 7-30.- 24. HEINRICH, K., KLEISER, E., LEHMANN, E. *et al.* (1994): "Risperidone versus clozapine in the treatment of schizophrenic patients with acute symptoms: a double blind, randomized trial". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 18, 129-137.- 25. HIRSCH, SR. (1994): "Seroquel: an example of an atypical antipsychotic drug". *Neuropsychopharmacology* 10: (Suppl3):371S.- 26. HOME, RL & MILLER, F. (1995): "Outcome in patients switched from clozapine to risperidone". In: *New Research Program and Abstracts*, pp. 175. American Psychiatric Association Annual Meeting, Miami.- 27. HYTEL, J, AINT, J, COSTALL, B. *et al.* (1992): "Pharmacological profile of the atypical neuroleptic, sertindole. *Clin. Neuropharmacology* 15 Suppl. 1: 267a-8a.- 28. KANE, JM (1996): "Schizophrenia". *New England Journal of Medicine*, 4: 34-41.- 29. KANE, JM, HONIGFELD, G, SINGER, J & MELTZER Y. H. (CLOZARIL COLLABORATIVE STUDY GROUP) (1988): "Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 45: 789-796.- 30. KOHLER, C., OGREN, SO., HAGLUND, L. & ANGEBY, T. (1979): "Regional displacement by sulpiride of [3H]spiperone binding in vivo: biochemical evidence for a preferential action on limbic and nigral dopamine receptors". *Neuroscience Letters*: 13, 51-56.- 31. LEYSEN, JE., JANSSEN, PM., MEGENS, A., & SCHOTTE, A.. (1994): "Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile and pharmacological activity". *Journal of Clinical Psychiatry* 55, (Suppl) 5-12.- 32.- LIEBERMAN, JA., SALTZ, BL., JOHNS, CA. *et al.* (1991): "The effects of clozapine on tardive dyskinesia". *British Journal of Psychiatry* 158: 503-510.- 33. MARDER, SR., & MEIBACH, RC. (1994): "Risperidone in the treatment of schizophrenia". *Am J Psychiatry* 151: 825-835.- 34. MARTIN, PT., GRIFFIN, JA., SCHMITZ, P. *et al.* (1994):

- "Efficacy and safety of sertindole in two double-blind, placebo-controlled trials of schizophrenic patients". Poster presented at Biennial Winter Workshop on Schizophrenia Research, Les Diablets, Switzerland.- 35.
- MELTZER, HY. (1992): "Treatment of the neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient". *Schizophrenia Bulletin* 18: 515-542.- 36.
- MELTZER, H. (1995): "Clozapine: is another view valid?" *Psychiatry* 152: 82-83.- 37.
- MELTZER, HY. & OKAYLI, G. (1995): "Reduction of suicidality during clozapine treatment of resistant schizophrenia. Impact on risk-benefit assessment". *American Journal of Psychiatry* 152: 183-190.- 38.
- MIGLER, BM., WARAWA, EL. & MALICK, IB. (1993): "Seroquel: behavioural effects in conventional and novel tests for atypical antipsychotic drugs". *Psychopharmacology* 112: 29-37.- 39.
- MOORE, NA, CALLIGARO, DO, WONG DT. *et al.* (1993): "The pharmacology of olanzapine: a new antipsychotic agent". *Curr. Opin. in Invest. Drugs*. 2: 281-293.- 40.
- MOORE, NA., TUPPER, DE. & HOTTEN TM. (1994): "Olanzapine". *Drugs of the Future* 19: 114-117.- 41.
- NUTT, DJ. (1990): "Specific anatomy, non specific drugs: the present state of schizophrenia". *J. Psychopharmacology* 4: 171-5.- 42.
- NYBERG, S, FARDE, L, ERIKSSON, L. *et al.* (1993): "5HT₂ and D₂ dopamine receptor occupancy in the living human brain. A PET study with risperidone". *Psychopharmacology* 110: 265-272.- 43.
- O'CONNOR, R, HARRIGAN, E, HEYM, J. *et al.* (1995): "The efficacy and safety profile of a new antipsychotic, ziprasidone". Poster presented at the VIIIth Congress of the European College of Neuropsychopharmacology: Sept 30-Oct 4; Venice, Italy.- 44.
- OSNER DN. & SHADER RI (1995): "Prolactin changes with risperidone treatment". In: New Research Program and Abstracts, pp- 181. American Psychiatric Association Annual Meeting, Miami.- 45.
- PEUCH, AJ, SIMON, P & BOISSIER, JR. (1976): "Antagonism by sulpiride of three apomorphine induced effects in rodents". *European Journal of Pharmacology* 36: 439-441.- 46.
- PICKAR, D, OWEN, RR, LITMAN, RE, *et al.* (1992): "Clinical and biochemical response to clozapine in patients with schizophrenia". *Arch of Gen Psychiatry* 49: 345-353.- 47.
- PSYCHIATRIC TIMES (1997): "Olanzapine: A new atypical antipsychotic". CME, Inc. Publication.- 48.
- RAMIREZ, LF. (1993): "Clozapina: un antipsicótico de amplio espectro". *Revista Colombiana de Psiquiatria*. 22: 147-164.- 49.
- REYNOLDS, GP. (1992): "Developments in the treatment of schizophrenia". *Trends Neuroscience* 13: 116-21.- 50.
- SALLER, CF. & SALAMA, A. (1993): "Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic". *Psychopharmacology* 112: 285-292.- 51.
- SEIDVALL, G. (1990): "Development of a new antipsychotic, remoxipride". *Acta Psychiatrica Scandinavica* 82 (Suppl 358):1-8.- 52.
- SKARSFELDT, T. (1992): "Electrophysiological profile of the new atypical neuroleptic, sertindole, on midbrain dopamine neurones in rats: acute and repeated treatment". *Synapse* 10: 25-33.- 53.
- SMALL, JG., HIRSCH, SR., ARVANITIS, LA. *et al.* (1997): "Quetiapine in patients with schizophrenia". *Arch Gen Psychiatry* 54: 549-557.- 54.
- SZEGEDI, A, WIESNER, J, HILLEN, A. *et al.* (1993): "IC1204636, a putative atypical antipsychotic in the treatment of schizophrenia with positive symptomatology. An open clinical trial". *Pharmacopsychiatry* 26: 197.- 55.
- TRAN, PV., BEASLEY, CM., TOLLEFSON, GD. *et al.* (1994): "Clinical efficacy and safety of olanzapine, a new atypical antipsychotic agent". Poster presented at Annual Meeting of the American Psychiatric Association, 21-26 May. Philadelphia.- 56.
- WADDINGTON, JL. (1993): "Pre and postsynaptic dopamine receptor mechanisms in relation to antipsychotic activity". In: *Antipsychotic Drugs and their Side-effects* (Ed. TRE Barnes), pp. 65-85. Academic Press, London.- 57.
- WAGSTAFF, AJ., FIUON, A. & BENFIELD, P. (1994): "Sulpiride: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in schizophrenia". *Central Nervous System Drugs* 2: 310-333.- 58.
- WETZEL, H., SZEGEDI, A., HAIN, CH. *et al.* (1995): "Seroquel (ICI 204636), a putative 'atypical' antipsychotic, in schizophrenia with positive symptomatology: results of an open clinical trial and changes of neuroendocrinological and EEG parameters". *Psychopharmacology* 119: 231-238.- 59.
- WOOD, AJ., BEASLEY, CM., TOLLEFSON, GD. *et al.* (1994): "Efficacy of Olanzapine on the positive and negative symptoms of schizophrenia". *Eur Neuropsychopharmacology* 4 (3): 224-5.- 60.
- VANELLE, JM., OLIE JP. & LEVY-SOUSSAN, P. (1994): "New antipsychotics in schizophrenia: the French experience". *Acta Psy Scandinavica* 89 (Suppl 39): 59-63.- 61.
- VEYS, PA., WILKES, S, SHAH, S. *et al.* (1992): "Clinical experience of clozapine-induced neutropenia in the UK". *Drug Safety* 7 (Suppl 1): 26-32.- 62.
- ZOM, SH, MORRONE, JM, SEIGER, TF. *et al.* (1993): "The antipsychotic drug CP-88,059 is an antagonist at both 5HT₂ and 51-MC receptors". *Society of Neuroscience Abstracts* 19, 599.