

LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS: UNA REVISIÓN

María García-Anaya*, Rogelio Apiquian*, Ana Fresán*

SUMMARY

This review elucidates a new concept for the classification of atypical antipsychotics based on their mechanism of action. The primary aim in the development of an antipsychotic is that of increasing its efficacy and decreasing the frequency of adverse effects. Atypical antipsychotics have reached this goal by different pharmacological action mechanisms.

Recently, a new model was suggested for explaining the action mechanism of atypical antipsychotics. This model suggests that atypical antipsychotics have a constant of faster dissociation from the dopaminergic receptor D2, which modulates antipsychotic response, conditioning a lower frequency of extrapyramidal symptoms and a lower prolactin elevation, which are the essential features of an atypical antipsychotic.

To define an antipsychotic as atypical it should prove its efficacy in the positive and the negative symptoms of schizophrenia; it should be outstandingly efficient in patients with partial response or lack of it to typical antipsychotics, and it must have at least two of the following properties: no association with subjective dysphoria, low sedative effect, few cardiac/autonomic side effects, mild elevation of prolactin levels, lower associated sexual dysfunction and minimal weight gain. It has been recently proposed that atypical antipsychotics must show their efficacy in the treatment of depressive symptoms and cognitive deficits associated to schizophrenia.

According to these criteria the following drugs are considered as atypical antipsychotics: risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, amisulpride, zotepine, iloperidone, aripiprazole and clozapine.

These properties offer advantages over conventional antipsychotics, nevertheless, atypical antipsychotics have been associated with some adverse effects such as neuroleptic malignant syndrome, cardiovascular effects, weight gain, prolactin elevation, diabetes mellitus and hyperlipidemia, which are summarized in this review.

Key words: Schizophrenia, atypical antipsychotics, adverse effects, dissociation constant.

RESUMEN

En esta revisión se plantea un nuevo concepto para la clasificación de los antipsicóticos atípicos, basada en su mecanismo de

acción. El objetivo primordial del desarrollo de un antipsicótico ha sido el de incrementar su eficacia, disminuyendo la presencia de efectos adversos. Los antipsicóticos atípicos han alcanzado este objetivo mediante diferentes mecanismos de acción farmacológica.

Recientemente se propuso un nuevo modelo para explicar el mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos. El modelo propone que los antipsicóticos atípicos tienen una constante de disociación rápida del receptor dopaminérgico D2, mediador de la respuesta antipsicótica, condicionando una menor frecuencia de síntomas extrapiramidales y una menor elevación de prolactina, las cuales son las características esenciales de un antipsicótico atípico.

El consenso para definir un antipsicótico como atípico implica su eficacia tanto en síntomas positivos como en síntomas negativos de la esquizofrenia, que su eficacia sea superior en los pacientes con respuesta incompleta a los antipsicóticos típicos o en los pacientes que no responden a otras drogas, y se propone que deben de cumplir por lo menos con dos de las siguientes propiedades: no producir disforia subjetiva, tener poco efecto sedante, pocos efectos autonómicos/cardíacos, leve elevación de los niveles de prolactina, menor disfunción sexual asociada, y aumentar poco el peso corporal. Recientemente, se propuso que los antipsicóticos atípicos deben ser eficaces para manejar los síntomas depresivos y las alteraciones cognoscitivas asociadas con la esquizofrenia.

De acuerdo con estos criterios, los siguientes medicamentos se consideran como antipsicóticos atípicos: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, zotepina, iloperidona, aripiprazol y clozapina.

Los antipsicóticos atípicos tienen ventajas sobre los antipsicóticos convencionales, sin embargo, se han relacionado con algunos efectos secundarios, como el síndrome neuroleptico maligno, los problemas cardiovasculares, el aumento de peso, la hiperprolactinemia, la diabetes mellitus y las hiperlipidemias, los cuales se describen en esta revisión.

Palabras clave: Esquizofrenia, antipsicóticos atípicos, efectos secundarios, constante de disociación.

INTRODUCCIÓN

A principios de los años noventa surgieron nuevas opciones para el tratamiento de la esquizofrenia, como

*Subdirección de Investigaciones Clínicas. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Correspondencia: Dr. Rogelio Apiquian. Subdirección de Investigaciones Clínicas, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, México D.F. E-mail: apiquian@imp.edu.mx

Recibido: 1° de agosto de 2001. Aceptado: 13 de agosto de 2001.

la risperidona y el remoxipride, y la reaparición de la clozapina, medicamentos denominados antipsicóticos atípicos o de segunda generación. El objetivo primordial al desarrollar un antipsicótico es el de incrementar la eficacia, disminuyendo los efectos adversos. Los antipsicóticos atípicos han alcanzado este objetivo mediante diferentes mecanismos de acción farmacológica.

El objetivo de esta revisión es examinar un nuevo modelo para explicar el mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos y sus efectos colaterales asociados.

Definición de antipsicótico atípico

La eficacia de los antipsicóticos convencionales está mediada por el bloqueo de los receptores D2 a nivel límbico, sin embargo, también bloquean estos receptores a nivel estriatal, produciendo la reducción de los movimientos, la disminución de la conducta de exploración y de la catalepsia (respuestas conductuales en modelos animales equivalentes al parkinsonismo). Una característica de los antipsicóticos atípicos es que son más selectivos a las neuronas dopaminérgicas de la vía mesocorticolímbica que involucra al núcleo *accumbens* y parte del sistema estriado ventral, que es la región que media la información de los sistemas que intervienen en la motivación, la emoción y el movimiento (5). Se ha postulado que la eficacia antipsicótica se relaciona con el bloqueo de los receptores D2 en el núcleo *accumbens*, y que los síntomas extrapiramidales se originan por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado. La definición histórica de "atípico" se refiere a un medicamento con eficacia antipsicótica que no produce catalepsia en los modelos animales (13). En la actualidad, no hay criterios absolutos para determinar la "atipicidad", ya que se trata de un perfil que comprende diversas características que cumplen, en mayor o en menor medida, los nuevos antipsicóticos.

La mayoría de los autores coinciden en que, por causar menos efectos extrapiramidales (EEP) y por su capacidad para evitar la elevación sostenida de la prolactina, son parte central de la definición de "atípico". La diferencia más grande entre los antipsicóticos típicos y los atípicos es que los atípicos provocan menos EEP; todos los atípicos cumplen con este criterio. Más allá de estas dos características, no hay consenso acerca de esta definición.

Se ha tratado de unificar criterios para considerar a un antipsicótico como atípico. El criterio neurobioquímico define a los antipsicóticos atípicos como fármacos capaces de bloquear receptores D2 de dopamina y receptores 5HT₂ de serotonina (27), sin embargo, algunos de estos antipsicóticos atípicos tie-

nen efecto en otros receptores, los cuales han sido poco explorados hasta el momento.

El aripiprazol y la amisulprida presentan un mecanismo agonista-antagonista a dopamina con poco o ningún efecto sobre la serotonina u otros receptores; y también son considerados como atípicos debido a que presentan pocos síntomas extrapiramidales y son eficaces en los síntomas negativos. Se ha establecido que la presencia de los síntomas negativos está condicionada por una menor activación de la corteza prefrontal (hipofrontalidad), manifestada por la disminución del flujo sanguíneo hacia la corteza prefrontal durante la realización de la prueba de Wisconsin, lo que sugiere que los sistemas dopaminérgicos corticales pueden estar involucrados en este déficit, ya que se ha encontrado una disminución de los niveles del metabolito de la dopamina, el ácido homovanílico, medido en líquido cefalorraquídeo (50). La amisulprida a dosis bajas actúa selectivamente en los receptores presinápticos, aumentando la liberación de dopamina en la corteza prefrontal y mejorando los síntomas negativos (41). El aripiprazol tiene el mismo mecanismo, independientemente de la dosis empleada (26).

El criterio clínico implica su eficacia tanto en los síntomas positivos como en los síntomas negativos de la esquizofrenia, la cual es superior en los pacientes con respuesta incompleta a los antipsicóticos típicos y en los pacientes que no responden a otros medicamentos. Se propone que deben de cumplir por lo menos con dos de las siguientes propiedades: 1) no producir disforia subjetiva, 2) producir menos efectos sedantes, 3) pocos efectos autonómicos/cardíacos, 4) poca elevación de los niveles de prolactina, 5) menos disfunción sexual asociada, y 6) poco aumento del peso corporal (51). Recientemente, se ha propuesto que los antipsicóticos atípicos deben ser eficaces para manejar los síntomas depresivos y las alteraciones cognoscitivas asociadas a la esquizofrenia.

De acuerdo con estos criterios, los siguientes medicamentos se consideran como antipsicóticos atípicos: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, zotepina, iloperidona, aripiprazol y clozapina.

En un meta-análisis de estudios controlados y comparativos entre los antipsicóticos típicos y atípicos, en el que se incluyó a 7,000 pacientes, no se encontraron diferencias en su eficacia sobre los síntomas negativos, sin embargo, los antipsicóticos atípicos presentaron con menor frecuencia síntomas extrapiramidales (12).

Hipótesis del mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos

El mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos se sustenta en la hipótesis serotonina-dopamina.

Meltzer (27) estudió el perfil de unión *in vitro* de 37 antipsicóticos: 20 típicos y 17 atípicos, y encontró que los antipsicóticos atípicos muestran una gran diferencia entre su afinidad por los receptores 5HT2 y D2, en comparación con los antipsicóticos típicos. Sin embargo, al revalorar el promedio de afinidad por los receptores 5HT2 (pKi), no se encontraron diferencias, los antipsicóticos típicos tuvieron una pKi de 8.37 (+/- 0.16) y los atípicos de 8.36 (+/- 0.25). Por otro lado, el promedio de afinidad para los receptores D2 fue significativamente diferente (antipsicóticos típicos = 8.88 +/- 0.14 vs. atípicos = 7.02 +/- 0.25, F = 43.5, gl 1,35, p < 0.001). Estos datos sugieren que para considerar a un antipsicótico como atípico no es necesario que tenga una alta afinidad por los receptores 5HT2A (25).

El modelo propuesto en la actualidad para explicar el mecanismo de acción de los antipsicóticos atípicos se basa en que tienen una constante más rápida de disociación del receptor D2. La unión de un antipsicótico con el receptor es un proceso dinámico con una continua asociación y disociación (25).

Este modelo de rápida disociación propuesto por Kapur (25) se sustenta en el efecto transitorio de asociación en el sistema D2 que tienen los antipsicóticos atípicos. Por ejemplo, se ha demostrado que la clozapina tiene una rápida y transitoria ocupación de los receptores D2. Saller y Salaman (40) indicaron que 40 mg/kg de clozapina intraperitoneal se asociaba con 61% de la ocupación de los receptores D2, 30 minutos de aplicarla, disminuyendo a 0% 4 horas después de aplicarla. Por otro lado, la utilización de 1 mg/kg de haloperidol intraperitoneal se asoció con 57% de la ocupación, 30 minutos de aplicarla y se mantenía con una ocupación del 62% 4 horas después. Otra evidencia de este efecto transitorio es la elevación de la prolactina. Se ha observado que la olanzapina, la clozapina y la quetiapina elevan de forma transitoria la prolactina, la cual regresa a sus niveles normales entre las 12 y las 24 horas después de administrar la última dosis. Este fenómeno indica el efecto transitorio del bloqueo de los receptores D2 (23,48).

Las propiedades antipsicóticas están mediadas por el bloqueo de los receptores D2. Por ejemplo, los antipsicóticos atípicos son efectivos a dosis que producen la ocupación del 65% de los receptores D2, que es un umbral de eficacia igual que el del haloperidol (21,41). Por haber una ocupación menor de 78% de los receptores D2 no se presentan síntomas extrapiramidales (24), lo que sugiere que el umbral para la respuesta clínica y la presencia de síntomas extrapiramidales podría estar mediado por la ocupación de los receptores D2 (9,29). Por otro lado, se ha observado que la ocupación del D2 menor de 72% se relacio-

na con menos elevación de prolactina (7). La risperidona y la olanzapina alcanzan la respuesta antipsicótica con la ocupación de 65% de los receptores D2; y la ocupación de la clozapina y de la quetiapina es menor del 60% 12 horas después de haberse administrado el medicamento (21,23,45). Estos hallazgos sustentan la hipótesis de la rápida disociación de los receptores D2.

Aunque la mayoría de los antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, clozapina, quetiapina y ziprasidona) muestran una alta ocupación de 5HT2A en comparación con la ocupación de los receptores D2 (20,30), es posible que la ocupación de 5HT2 no sea una condición necesaria para considerarlos como atípicos. Los fundamentos que apoyan la importancia del sistema D2 y no de la serotonina son los siguientes: 1) Los antipsicóticos, como la loxapina y la clorpromazina, considerados como antipsicóticos típicos, tienen una alta ocupación de 5HT2 (2,19,42). 2) Se ha observado que las dosis que no tienen un efecto antipsicótico producen una alta ocupación del 5HT2A (<2mg/día de risperidona, <5mg/día de olanzapina y 50 mg/día de clozapina)(22) y 3) Se han intentado utilizar fármacos con una alta ocupación del 5HT2A sin efecto en el sistema dopaminérgico, pero no han tenido eficacia antipsicótica (39,47).

Se podría pensar que aunque la baja afinidad a los D2 conduce a un efecto atípico, aún es necesaria una alta afinidad por el 5-HT2, pero hay muchas evidencias que refutan esta posibilidad.

Primero, los antipsicóticos atípicos, como la amisulprida y el aripiprazol, provocan beneficios clínicos sin tener afinidad al receptor 5-HT2 (46). Estos dos medicamentos son particularmente interesantes, pues han demostrado ser igual de efectivos que el haloperidol en el tratamiento de los síntomas positivos (11), y tener menos efectos extrapiramidales, y ser más eficaces en los síntomas negativos, igualándose así con el perfil clínico de los atípicos multirreceptores, como la risperidona y la olanzapina (32).

Segundo, los datos arrojados por los estudios con PET en seres humanos no son compatibles con el argumento de que hay un coeficiente de ocupación 5-HT2/D2. En estos estudios se observó que las dosis subterapéuticas de olanzapina (<5 mg/d) y de risperidona (<2 mg/d) tienen un alto coeficiente de ocupación de los 5-HT2, contra el de los D2 (21,22). Por lo tanto, la alta ocupación de los 5-HT2 no parece necesaria ni suficiente para causar el efecto antipsicótico atípico.

También se ha mencionado como base de la atipicidad el antagonismo del receptor D4, relacionado con la respuesta al tratamiento y con la fisiopatología de la esquizofrenia (39). Sin embargo, la afinidad de

los antipsicóticos típicos, como el haloperidol y la clorpromazina, por el receptor D4 es mayor que la de la olanzapina y la clozapina (42). Las diferencias en el coeficiente se deben al D2 y no al D4, ya que el haloperidol es más potente que la clozapina con el D4. Además la quetiapina y la amisulprida no tienen afinidad por D4, y son atípicos. Finalmente, los ensayos clínicos con medicamentos selectivos para el D4, o aquellos que combinan la selectividad por el D4 y el 5-HT₂, no han mostrado eficacia antipsicótica (47). Por lo tanto, la alta afinidad por los receptores D4 no es necesaria ni suficiente para producir actividad antipsicótica atípica.

Efectos secundarios del uso de antipsicóticos atípicos

Con el surgimiento de los antipsicóticos atípicos se ampliaron las expectativas del tratamiento y de una mejor calidad de vida del paciente con esquizofrenia, ya que los antipsicóticos atípicos ofrecen la misma eficacia que los típicos con la ventaja de que provocan menos efectos extrapiramidales, sin embargo, han surgido otros efectos, no menos indeseables que los anteriores, que afectan la recuperación clínica y la condición física general del paciente.

Efectos extrapiramidales (EEP)

Todos los antipsicóticos atípicos ayudan en alguna medida a disminuir los EEP, aunque con ninguno se pueden evitar por completo.

En el meta-análisis efectuado por Geddes (12) se observó que la ventaja que tienen los antipsicóticos atípicos por causar menos EEP que los típicos, desaparece cuando las dosis de haloperidol son, en promedio, de 12 mg/día o menores. Este dato apoya las tendencias más recientes que recurren nuevamente a la teoría dopaminérgica como una de las causas de la esquizofrenia, y proponen reconsiderar las dosis terapéuticas mínimas efectivas de haloperidol para tratar la esquizofrenia (3).

El síndrome neuroléptico maligno (SNM)

Hay muchos informes de pacientes con SNM que fueron tratados con antipsicóticos atípicos. No todos estos reportes reflejan la realidad del SNM, ya que el diagnóstico se hace por exclusión, y varios síntomas del SNM (hipertermia, inestabilidad autonómica, etc) pueden presentarse por sí solos como efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos (53).

Se ha propuesto una gran variedad de síntomas para describir el SNM, y a pesar de que no hay consenso

acerca de sus criterios diagnósticos, en la bibliografía se incluyen 27 casos de SNM relacionados con la administración de clozapina, y 5 casos con la administración de risperidona. Sin embargo, en ninguno de los casos se esclarece si el SNM es secundario al uso de antipsicóticos o a otras causas (16).

Efectos cardiovasculares

Actualmente se sabe de la relación que hay entre los antipsicóticos y su potencial para causar síncope o problemas en la conducción cardíaca (*torsades de pointes*), o síncope, debido al alargamiento del intervalo QT, que es un mecanismo que se cree que es provocado por la alteración en los canales miocárdicos de calcio (53). Se ha reportado que de 2 988 pacientes tratados con ziprasidona, dos presentaron un intervalo QT mayor de 500 mseg, que es el criterio establecido para considerar que están en riesgo de presentar alteraciones en la conducción cardíaca. El primero de los casos presentó un intervalo QT de 503 mseg al final del tratamiento, y el segundo presentó QT final de 518 mseg, y al cambiarle la ziprasidona por la tioridazina, aumentó hasta 592 mseg*.

Hay poco riesgo de sufrir problemas de conducción cardíaca asociado al uso de antipsicóticos atípicos, pero éste aumenta cuando se administra terapia concomitante con bloqueadores de los canales de calcio, antiuréticos (hipokalemia) o β -bloqueadores (bradicardia), y en los casos de alcoholismo (hipomagnesemia). La tioridazina es el antipsicótico que se asoció con una mayor frecuencia del alargamiento del intervalo QT (37). Hay datos de que la hipotensión ortostática y la taquicardia son los efectos más comunes de los nuevos antipsicóticos (6).

El aumento de peso

En los inicios de la farmacoterapia con clorpromazina, Planansky (35) encontró que el aumento de peso se relacionaba con la mejoría clínica de los pacientes, mientras que la pérdida de peso se relaciona con el deterioro de éstos. Pero el aumento de peso es un efecto adverso importante que se relaciona con otros problemas de salud, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, ciertas formas de cáncer, dislipidemias, disfunción respiratoria y cálculos biliares (1), además de relacionarse con la baja autoestima y el deterioro del funcionamiento físico y social de los pacientes (10). Estos factores influyen en el rechazo al tratamiento, lo que aumenta el índice de recaídas (33).

*PFIZER INC. GEODON (ziprosidone) package insert. Nueva York, 2001.

Un meta-análisis realizado por Allison (1), en el que se compararon 18 antipsicóticos atípicos y típicos para evaluar el aumento de peso después de 10 semanas de tratamiento con dosis equivalentes a 500 mg/día de clorpromazina (2), registró un aumento de 4.45 kg con clozapina, 4.15 kg con olanzapina, 2.10 kg con risperidona, 0.04 kg con ziprasidona y 1.08 kg con haloperidol.

Se cree que los antipsicóticos con un alto potencial para bloquear algunos receptores de serotonina: el 5-HT_{1A} y el 5-HT_{2C}, provocan obesidad. Ambos actúan de manera similar, ya que con el primero, en las ratas con privación de alimento, los agonistas del 5-HT_{1A} disminuyen el consumo de alimento (17,44), observándose el mismo mecanismo con el 5-HT_{2C}, por lo que la administración de antagonistas selectivos aumenta también la ingesta de alimentos y el peso de las ratas (31).

El aumento de peso también se ha relacionado con la afinidad de los antipsicóticos por los receptores histamínicos H₁, que aumentan el apetito vía hipotalámica (52), lo cual se explica por la disminución de glucosa inducida por la insulina, lo que induce un incremento de la histamina hipotalámica, aumentando la actividad de las neuronas histaminérgicas en el hipotálamo ventromedial (HVM), lo cual condiciona la disminución del apetito de las ratas (49). Al parecer, también la activación de los receptores H₁ postsinápticos o la inhibición de los H₃ presinápticos en el HVM de las ratas disminuye la ingesta de alimentos(4).

Hiperprolactinemia

Se cree que los antipsicóticos atípicos provocan hiperprolactinemia debido a la falta de inhibición tónica dopaminérgica de la secreción de prolactina por vía hipotalámica en el tracto tuberoinfundibular (34). Al no haber inhibición de la liberación de prolactina aparece el hipogonadismo, que condiciona la aparición de galactorrea, ginecomastia, amenorrea, disminución de la libido, disfunción sexual, impotencia y anorgasmia. La hipótesis derivada de estos hallazgos es que el aumento en los niveles de prolactina origina una pérdida de los efectos protectores de los estrógenos, incrementa el riesgo de padecer una patología cardíaca y, en las mujeres, osteoporosis, sin embargo esto no ha podido ser comprobado (8).

Los datos más congruentes en relación con el aumento de los niveles de prolactina provienen de la administración de risperidona, que los provoca igual o más que los antipsicóticos convencionales (43).

Los efectos de la hiperprolactinemia no siempre se reflejan clínicamente, por lo que hay consenso entre

los autores de que la hiperprolactinemia asintomática no indica que deba cambiarse automáticamente el antipsicótico (47,53).

La diabetes mellitus (DM) y las hiperlipidemias

La Diabetes mellitus tipo II y las hiperlipidemias son consecuencia del aumento de peso relacionado con el uso de antipsicóticos.

Como se explicó anteriormente, la serotonina y la histamina intervienen para que el paciente aumente de peso por los efectos secundarios de los antipsicóticos. Por ello se ha propuesto que la serotonina desempeña un papel importante en la regulación de la homeostasis de la glucosa y, por lo tanto, como factor causante de DM y, tal vez, de hiperlipidemia.

Se han reportado dos casos de diabetes mellitus relacionados con la olanzapina, y cuatro con la clozapina (18,36). En esos seis casos se encontró un aumento sustancial de peso después de haber comenzado el tratamiento con antipsicóticos atípicos. De esos seis pacientes, cinco tenían factores de riesgo para desarrollar diabetes.

En relación con las hiperlipidemias, en un estudio naturalístico de 5 años en pacientes a quienes se les prescribió clozapina, se documentaron cambios en los niveles séricos de los triglicéridos y del colesterol. Los resultados demostraron un incremento significativo en el nivel sérico de triglicéridos, que estuvo asociado con el cambio en el nivel sérico de colesterol total (16). Los estudios de Ghaelip y Dufresne (14) apoyan el hecho de que los pacientes que toman clozapina, presentan niveles plasmáticos más elevados de triglicéridos que los sujetos que toman antipsicóticos típicos.

CONCLUSIÓN

Es muy importante buscar consenso para definir los antipsicóticos atípicos, así como la elaboración de nuevas hipótesis sobre el mecanismo de acción de éstos, para comprender la fisiopatología y el tratamiento de la esquizofrenia. El modelo de rápida disociación del receptor D₂, que tienen algunos antipsicóticos, toma nuevamente la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia, y permite una mejor definición del antipsicótico atípico. Por lo anterior, la importancia farmacológica de un antipsicótico radica en la estabilización de la dopamina. Finalmente, es importante resaltar que aunque los antipsicóticos atípicos se relacionan con una menor frecuencia de síntomas extrapiramidales, éstos tienen nuevos efectos secundarios que deben ser cuidadosamente evaluados. Por lo tanto, se propone pesar a los pacientes, hacerles un monitoreo sanguíneo de la glu-

cosa, de los triglicéridos y del colesterol, practicar electrocardiogramas rutinarios y preguntarles si experimentaron efectos sexuales secundarios, a fin de prevenirlos oportunamente.

REFERENCIAS

1. ALLISON DB, MENTORE JL, HEO M, CHANDLER LP, CAPPELLERI JC, INFANTE MC, WEIDEN PJ: Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 156(11):1686-1696, 1999.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Practice Guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154, abril, 1997.
3. APIQUIAN R, FRESAN A, ULLOA RE: Diagnóstico y tratamiento de los pacientes con primer episodio psicótico. *Salud Mental*, 22 (número especial):79-87,1999.
4. BUSTILLO JR, BUCHANAN RW, IRISH D: Differential affect of clozapine on weight: a controlled study. *Am J Psychiatry*, 153:817-819, 1996.
5. CADOR M, ROBBINS JW, EVERITT BJ, SIMON H, LE MOAL M, STINUS L: Limbic-striatal interactions in reward-related processes: modulation by the dopaminergic system. En: Willner P, Sheel-Krüger J (eds). *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. John Wiley & Sons, 225-250, usa, 1991.
6. COLLABORATIVE WORKING GROUP ON CLINICAL TRIAL EVALUATIONS: Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 59(Supl 12):17-22, 1998.
7. DASKALALIS Z, CHRISTENSEN B, ZIPURSKY R, ZHANG-WONG J, BEISER M: Relationship between D2 occupancy and prolactin levels in first episode psychosis. *Biol Psychiatry*, 43:113S, 1998.
8. DICKSON RA, GLAZER WM: Neuroleptic-induced hyperprolactinemia. *Schizophr Res*, 35(supl):75-86, 1999.
9. 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*, 49:538-544, 1992.
10. FOREYT J, GOODRICK K: The ultimate triumph of obesity. *Lancet*, 346:34-35, 1995.
11. FREEMAN HL: Amisulpride compared with standard neuroleptics in acute exacerbations of schizophrenia: three efficacy studies. *Int Clin Psychopharmacol*, 12:S11-S17, 1997.
12. GEDDES J, FREEMANTLE N, HARRISON P, BEBBINGTON P, FOR THE NATIONAL SCHIZOPHRENIA GUIDELINE DEVELOPMENT GROUP: Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*, 321:1371-1376, 2000.
13. GERLACH J: New antipsychotics: classification, efficacy and adverse effects. *Schizophr Bull*, 17:289-309, 1991.
14. GHAELIP, DUFRESNE RL: Serum triglyceride levels in patients treated with clozapine. *Am J Health Syst Pharm*, 53:2079-2081, 1996.
15. HASAN S, BUCKLEY P: Novel antipsychotics and the neuroleptic malignant syndrome: a review and critique. *Am J Psychiatr*, 155:1113-1116, 1998.
16. HENDERSON DC, CAGLIERO E, GRAY, COLIN, NASRALLAH, RIMA A y cols.: Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry*, 157(6):975-981, 2000.
17. HUTTON J: The economics of treating obesity. *Pharmacoeconomics*, 5:66-72, 1994.
18. KAMRAM A, DORAISWAMY PM, JANE JL HAMMETT EB, DUNN L: Severe hyperglycemia associated with high doses of clozapine. *Am J Psychiatry*, 151:1395, 1994.
19. KAPUR S, ZIPURSKY R, REMINGTON G, JONES C, MCKAY G, HOULE S: PET evidence that loxapien is an equipotent blocker of 5-HT2 and D2 receptors: implications for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154:1525-1529, 1997.
20. KAPUR S, ZIPURSKY RB, REMINGTON G, JONES C, DASILVA J, WILSON AA, HOULE S: 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155:921-928, 1998.
21. KAPUR S: A new framework for investigating antipsychotic action in humans: lessons form PET imaging. *Mol Psychiatry*, 3:135-140, 1998.
22. KAPUR S, ZIPURSKY RB, REMINGTON G: Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone and olanzapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156:286-293, 1999.
23. KAPUR S, ZIPURSKY R, JONES C, SHAMMI CS, REMINGTON G, SEEMAN P: A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*, 57:553-559, 2000.
24. KAPUR S, ZIPURSKY R, JONES C, REMINGTON G, HOULE S: Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:514-520, 2000.
25. KAPUR S, SEEMAN PHILLIP: Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics?: a new hypothesis. *Am J Psychiatry*, 158(3): 360-369, 2001.
26. LAWLER CP, PRIOLEAU C, LEWIS MM, MAK C, JIANG D, SCHETZ JA, GONZALEZ AM, SIBLEY DR, MAILMAN RB: Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology*, 20(6):612-27, 1999.
27. MELTZER HY, MATSUBARA S, LEE JC: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D1, D2 and serotonin 2, pKi values. *J Pharmacol Exp The*, 251:238-246, 1989.
28. METERRISSIAN GB: Risperidone induced neuroleptic malignant syndrome; a case report and review. *Can J Psychiatry*, 41:52-54, 1996.
29. NORDSTROM AL, FARDE L, WIESEL FA, FORSLUND K, PAULI S, HALLDIN C, UPPFELDT G: Central D2 dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study if schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 33:227-235, 1993.
30. NYBERG S, FARDE L, HALLDIN C: A PET study of 5-HT2 and D2 dopamine receptor occupancy in the living human brain: a PET study with risperidone. *Psychopharmacology (Ber)*, 110:265-272, 1993.
31. OSBORN D, WARNER J: Assessing the physical health of psychiatric patients. *Psychiatr Bull*, 22:695-697, 1998.
32. PAILLERE-MARTINOT M-L, LECRUBIER Y, MARTINOT J-L, AUBIN F: Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry*, 152:130-133, 1995.
33. PAYKEL EC, MUELTER PS, DE LA VERGNE PM: Drugs causing weight gain. *Br J Psychiatry*, 123:501-507, 1973.
34. PETTY RG: Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. *Schizophr Res*, 35(supl):67-73, 1999.
35. PLANANSKY K, HEILIZER F: Weight changes in relation to the characteristics of patients on chlorpromazine. *J Clin Experimental Psychopathology*, 20:53-57, 1959.

36. POPLI AP, KONICKI PE, JURJUS GJ, FULLER MA, JASKIW GE: Clozapine and associated diabetes mellitus. *J Clin Psychiatry*, 58:108-111, 1997.
37. REILLY JG, AYIS SA, FERRIER IN, JONES SJ, THOMAS SHL: QTc-Interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*, 355:1048-1052, 2000.
38. REPORT S: Management decisions on priority pipeline products: MDL 100907 (Company Report). Hoechst Marion Roussel, pp2-3, Frankfurt, 1999.
39. RINETTI G, CAMARENA B, CRUZ C, APIQUIAN R, FRESAN A, PAEZ F, NICOLINI H: Dopamine DRD4 gene polymorphism in first psychotic episode. *Arch Med Res*, 32:35-38, 2001.
40. SALLER CF, SALAMA AI: Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. *Psychopharmacology (Berl)*, 112:285-292, 1993.
41. SCHOEMAKER H, CLAUSTRE Y, FAGE D y cols.: Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*, 280(1):83-97, 1997.
42. SEEMAN P, VAN TOL HHM: Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*, 15:164-270, 1994.
43. SHIWACH RS, CARMODY TJ: Prolactogenic effects of risperidone in male patients: a preliminary study. *Acta Psychiatr Scand*, 98:81-83, 1998.
44. SILVERSTONE T, SMITH G, GOODALL E: Prevalence of obesity in patients receiving depot antipsychotics. *Br J Psychiatry*, 153:214-217, 1988.
45. TAUSCHER J, KÜFFERLE B, ASENBAUM S: In vivo 123I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine-2 receptor occupancy in schizophrenic patients treated with olanzapine in comparison to clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology*, 141:175-181, 1999.
46. TRICHARD C, PAILLIERE-MARTINOT M-L, ATTA-LEVY D, RECASSENS C, MONNET F, MARTINOT J-L: Binding of antipsychotic drugs to cortical 5HT-2A receptors: a PET study of chlorpromazine, clozapine and amisulpride in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 155:505-508, 1998.
47. TRUFFINET P, TAMMINGA CA, FABRE LF, MELTZER HY, RIVIERE ME, PAPILLON-DOWNEY C: Placebo-controlled study of the D4/5-HT2A antagonist fananserin in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156:419-425, 1999.
48. TURRONE P, KAPUR S, SEEMAN MV, BROWN GM, RAHMAN MZ, FLINT A: Olanzapine and clozapine elevate prolactin after every daily dose (abstract). *Biol Psychiatry*, 47 (8 supl):155, 2000.
49. UMBRICH DSG, POLLACK S, KANE JM: Clozapine and weight gain. *J Clin Psychiatry*, 55(9 supl B):157-160, 1994.
50. WEINBERG DR, BERMAN KF, ILLOWSKY BP: Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. III. A new cohort and evidence of a monoaminergic mechanism. *Arch Gen Psychiatry*, 45:609-615, 1988.
51. WIRSHING DA, MARDER SR, WIRSHING WC, SAUNDERS SC, ROSSOTTO EH, ERHART SM: Atypical antipsychotics: a practical review. Medscape 1997; <http://www.medscape.com>
52. WIRSHING DA, WIRSHING WC, KYSAR L, ET AL: Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*, 60:358-363, 1999.
53. WIRSHING DA, ERHART, SM, PIERRE, JM, BOYD, JA: Nonextrapyramidal side effects of novel antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*, 13(1):45-50, 2000.

RESPUESTAS DE LA SECCIÓN
AVANCES EN LA PSIQUIATRÍA
Autoevaluación

- 1. B**
- 2. C**
- 3. B**
- 4. C**
- 5. D**
- 6. D**
- 7. A**
- 8. B**
- 9. C**
- 10. B**
- 11. D**
- 12. B**
- 13. B**